

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

TEZİN ADI

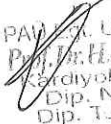
**KORONER YAVAŞ AKIM EKG BULGULARI VE
BAĞLANTILI DEĞİŞKENLER**


**UZMANLIK TEZİ
DR. İPEK BÜBER**

**DANIŞMAN
PROF.DR. HAVANE ASUMAN KAFTAN**

DENİZLİ – 2017

Prof. Dr. H. Asuman KAFTAN danışmanlığında Dr. İpek BÜBER tarafından yapılan “Koronar Yavaş Akım Ekg Bulguları ve Bağlantılı Değişkenler” başlıklı tez çalışma jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Asuman Kaftan 
Pamukkale Ü. Uyg. ve Araş. Hast.
Prof. Dr. H. Asuman KAFTAN
Kardiyoloji AD Başkanı
Dip. No : 90AB055
Dip. Tis. No : 54976

Üye : Prof. Dr. Dursun Dursunçelik 

Üye : Doç. Dr. Hasen Güngör 

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.

//


Prof. Dr. ...Doç. Dr. Sahika Pinar AKYER
Dekan a.
Pamukkale Üniversitesi
Dekan Yardımcısı
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Tez sürecindeki ilgisi, desteği, hoşgörüsü, sonsuz sabrı, yardımları ve katkıları nedeniyle tez danışmanım Prof. Dr. H.Asuman KAFTAN 'a;

Asistanlık eğitimi süresince eğitimime olan destek ve katkıları, sağladıkları çalışma ortamı ve koşullar ile mutlu ve verimli bir asistanlık süresi geçirmemi ve bana her açıdan sabırla katlandıkları için hocalarım Prof. Dr. H. Asuman KAFTAN 'a, Prof. Dr. Dursun Dursunoğlu'na, Prof. Dr. Halil TANRIVERDİ'ye, Doç. Dr. Tolga YAYLALI 'ya, Doç. Dr. Doğu KILIÇ'a,

Asistanlık sürecinde birlikte yol aldığım tüm asistan arkadaşlarıma ,

Tezime istatistik aşamasında katkısı olan arkadaşım Araş.Gör .Ayşen TİL'e

Her aşamada sevgisini, desteğini ve anlayışını hissettiğim sevgili eşim Ahmet 'e ve yaşamımın her döneminde olduğu gibi tez dönemimde de desteklerini esirgemeyen canım aileme, beni hergün mutlu etmeyi başaran canım oğlum Kerem'e

Sonsuz teşekkürler...

İÇİNDEKİLER	SAYFA NO
ONAY SAYFASI	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	IV-V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VI
TABLolar DİZİNİ	VII
ÖZET	VIII
İNGİLİZCE ÖZET	IX
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	2-19
KORONER YAVAŞ AKIM TANIMI	2
MİYOKARDİYAL ENERJİ METABOLİZMASI	2
KORONER KAN AKIMININ KONTROLÜ VE DİRENCİN DÜZENLENMESİ	2-10
Koroner kan akımının oteregülasyonu	6-7
<i>Koroner akım rezervi</i>	8
<i>Epikardiyal koroner darlık dışında CFR'yi azaltan durumlar</i>	9
Koroner kan akımının endotelial kontrolü	9-10
Koroner kan akımının metabolik kontrolü	10
Koroner kan akımının nörohumoral kontrolü	10
KORONER YAVAŞ AKIM	11-19
Değerlendirme yöntemleri	11-13
Patolojisi ve muhtemel nedenlerin değerlendirilmesi	14-15
<i>Küçük damar hastalığı</i>	14
<i>Vazokonstriktör ve vazodilatör faktörler arasındaki dengesizlik</i>	14

<i>Kan akım dinamikleri</i>	15
<i>İnflamasyon</i>	15
<i>Trombosit fonksiyon bozukluğu</i>	15
<i>Sistemik hastalık olarak KYA</i>	15
Klinik prezentasyon	16-17
<i>Koroner yavaş akım ve kardiyak sendrom X</i>	16
<i>Sekonder KYA nedenleri</i>	17
Aritmiler EKG değişiklikleri	17-18
Tedavi	18-19
MATERYAL VE METHOD	20-21
BULGULAR	22-28
TARTIŞMA	29-34
SONUÇ	35
KAYNAKLAR	36-42

SİMGELER VE KISALTMALAR

- KAH:** Koroner Arter Hastalığı
KYA: Koroner Yavaş Akım
LAD: Left Anterior Descending Arter
CX: Sirkumfleks Arter
RCA: Right Koroner Arter
MVO2: Miyokardiyal Oksijen Tüketimi
CFR: Koroner Flow Rezerve
FAR: Fraksiyone Akım Rezervi
EDRF: Endotel Kaynaklı Gevşeme Faktörü
NO: Nitrik Oksit
EDHF: Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör
ET1: Endotelin 1
ICAM : Intraselüler Adezyon Molekülü
MPS: Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi
MPV: Mean Platelet Volüm
TNF: Tümör Nekrozis Faktör
TXA2: Tromboksan A2
cGMP : siklik Guanozin Mono Phospate
tPA: Doku Plazminojen Aktivatörü
CGRF: Kalsitonin Gen Related Faktör
TIMI: Trombolysis İn Miyokardiyal İnfarction
TFC: TIMI Frame Count
USAP: Unstabil Anjina Pektoris
MI: Miyokard İnfarktüsü
NSTEMI: ST elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü
STEMI: ST elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
AF: Atriyal Fibrilasyon
SVT: Supraventriküler Taşikardi
VT: Ventriküler Taşikardi
HT: Hipertansiyon
HL: Hiperlipidemi

DM: Diyabetes Mellitus

TG: Triglisericid

ŞEKİL NO	ŞEKİLLER DİZİNİ	SAYFA NO
Şekil 1	Fazik koroner arteryal inflow ve venöz outflow	4
Şekil 2	Koroner arter direnç bölgeleri	5
Şekil 3	Subendokardiyal ve subepikardiyal otoregülasyon sınırlarının farklılıkları	8
Şekil 4	Koroner akımın arterlere göre sayılması	13

TABLO NO	TABLolar DİZİNİ	SAYFA NO
Tablo 1	TIMI akım dereceleme yöntemi	12
Tablo 2	Koroner yavaş akım ve kardiyak sendrom X farklılıkları	17
Tablo 3	KYA 'lı hastaların cinsiyet, klinik risk faktörleri, başvuru sırasındaki klinik tanıları	22
Tablo 4	Hastaların ritimleri ve EKG değişiklikleri	23
Tablo 5	Biyokimyasal parametlerin ortalama değerleri	24
Tablo 6	KYA olan arterleri sayısı	24
Tablo 7	Kadın ve erkeklerin koroner risk faktörleri açısından karşılaştırılması	24
Tablo 8	Erkek ve kadın hastalardaki TFC değerleri ve sorumlu arter sayısının kıyaslanması	25
Tablo 9	Erkek ve kadın hastaların başvuru klinikleri	25
Tablo 10	Hiperlipidemisi olan hastalarla olmayan hastaların karşılaştırılması	25
Tablo 11	TG yüksekliği olan ve olmayan grubun karşılaştırılması	26
Tablo 12	MI olan hastalarla olmayan hastaların karşılaştırılması	26
Tablo 13	T negatifliği olmayan ve olan grubun karşılaştırılması	26
Tablo 14	HT ve DM si olan hastalarla olmayan hastaların TFC değerlerinin karşılaştırılması	27
Tablo 15	Sigara kullanan hastalarla kullanmayan hastaların TFC değerlerinin karşılaştırılması	27
Tablo 16	Dal bloğu olan hastalarla olmayan hastaların karşılaştırılması	26
Tablo 17	Sorumlu arter sayısının artmasıyla LAD TFC değerinin değerlendirilmesi	28
Tablo 18	Çeşitli çalışmalardaki koroner yavaş akım klinik karakteristikleri	32

ÖZET

KORONER YAVAŞ AKIM EKG BULGULARI VE BAĞLANTILI

DEĞİŞKENLER

DR.İPEK BÜBER

Koroner yavaş akım (KYA) fenomeni özellikle mikrovasküler koroner dolaşımı etkileyen aterosklerotik bir kalp hastalığıdır. Mortalitesi çok yüksek olmasa da sıklıkla tekrarlayan göğüs ağrıları ve farklı iskemik prezentasyonları nedeniyle morbiditesi yüksektir. KYA için tanımlanmış risk faktörleri, patolojisi, tedavisi net değildir. Bu çalışmada KYA tanısı almış olan hastaların klinik, EKG özellikleri ve koroner anjiyografik verilerini inceleyerek, koroner risk faktörlerinin bu fenomene etkisini, doğal klinik seyrini, anjiyografik verilerin hastalık prezentasyonu üzerindeki etkisini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda Ocak 2012 – Nisan 2016 tarihleri arasında koroner anjiyografilerinde üç major koroner arter ve bunların 2.0 mm üzerindeki yan dallarında anlamlı stenoz bulunmayıp, KYA saptanan 94 (doksandört) hasta retrospektif olarak değerlendirildi. KYA ‘yı etkileyen tüm değişkenler Spearman’s korelasyon analiziyle değerlendirildi. KYA hastalarında en sık semptom tipik göğüs ağrısı olarak saptandı. Erkek cinsiyet (n=65,%69.1) kadın cinsiyete (n=29,%30.9) göre daha fazlaydı. En sık risk faktörü hiperlipidemi (HL) (n=84 ,%89,4) ve ekg değişimi ise T negatifliği idi. Akut koroner sendrom sıklığı %53.2 ve erkeklerde siktir. Trigliserid (TG) yüksekliği olan grupla, olmayan grup kıyaslandığında, LAD TIMI Frame Count (TFC) değeri, istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ve aralarında düşük korele ilişki saptandı ($r^2=0,2$). Sorumlu arter sayısı artttıkça TFC değeri arttığı ve miyokard infsrktüsü (MI) kliniği ile gelen hastalarda TFC değerlerinin daha yüksek olduğu bulundu. KYA’ da TFC değeri ve tutulan arter sayısı hastalığın ciddiyeti hakkında bir belirteç olabilir.

Anahtar Kelimeler: Koroner Yavaş Akım, TIMI Frame Count, Akut Koroner Sendrom

SUMMARY

ECG FINDINGS AND RELATED VARIABLES IN CORONARY SLOW FLOW

DR. İPEK BÜBER

Coronary slow flow (CSF) phenomenon is an atherosclerotic heart disease, particularly affecting microvascular coronary circulation. Although the mortality is not very high, morbidity is high due to frequent recurrent chest pain and different ischemic presentations. Identified risk factors, pathology and treatment for CSF are not clear. In this study, we aimed to investigate the clinical, ECG characteristics and coronary angiographic data of patients with CSF diagnosis and to investigate the effect of coronary risk factors on this phenomena effect, natural clinical course and angiographic data on disease presentation. In our study, 98 (ninety-eight) patients with CSF whom there were no significant stenosis on the three major coronary arteries and their side branches above 2.0 mm on the coronary angiograms, were evaluated retrospectively between January 2012 and April 2016. All variables affecting CSF were assessed by Spearman's correlation analysis. The most common symptom in CSF patients was found to be typical chest pain. Male gender (n=65, 69.1%) was higher than the female gender (n=29, 30.9%). The most frequent risk factor was hyperlipidemia (HL) (n=84, 89.4%) and the change in ECG was T wave inversion. The frequency of acute coronary syndrome was 53.2% and it was frequent in men. When the TG group compared between low TG levels group and high TG levels group, LAD TIMI Frame Count (TFC) levels were statistically high in the high TG levels group and low correlation was found between them ($r^2=0.2$). TFC value increased as the number of involved arteries increased and TFC values were found higher in MI patients. TFC value and the number of the involved arteries in CSF might be a marker of the severity of the disease.

Key words: Coronary Slow Flow, TIMI Frame Count, Acute Coronary Syndrome

GİRİŞ VE HİPOTEZ

20. yüzyılın sonlarında artan oranda morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam eden koroner arter hastalığının (KAH) gelişimi, tanısı ve tedavisi araştırma konularının başında gelmiştir. KAH'nın gelişimini öngörmek için, çeşitli risk skorlamaları ve primer korumaya yönelik çalışmalar da dikkati çekmektedir. Hastalığın başlangıç evresi incelendiğinde ve endotel disfonksiyonunun ateroskleroz öncüsü olaylar zincirinde önemli yer tuttuğu gözlemlenmiştir.

Tipik göğüs ağrısı olup, efor testinde iskemi bulguları saptandıktan sonra koroner anjiyografi yapılan ve normal koroner arter saptanan hastalarda, klinik olarak iki grup tanımlanmaktadır. Birinci grup Sendrom X olarak adlandırılmakta ve burada mikrovasküler yatakta direnç artışı sorumlu tutulmaktadır (1-3) Diğer grupta ise, koroner akımın yavaş ilerlediği gözlenmiş ve KYA adı verilmiştir (4). KYA koroner anjiyografide normal veya normale yakın koroner arterlerde (<%40 daralma), en az bir majör epikardiyal arterde anjiyoplasti gibi iskemik provokatif manevralar olmadan, Trombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 2 akım saptanması olarak tanımlanmıştır (4) . Koroner anjiyografi uygulanan hastalarda KYA %1-7 sıklıkta saptanmıştır.

KYA ile ilişkili fizyopatolojik nedenler arasında mikrovasküler disfonksiyon, endotelyal ve vazomotor disfonksiyon, okluzif hastalık gösterilmiştir (4-8). Yine KYA'da lümeninde bulgu vermeyen kalsifikasyon, intimal kalınlaşma yapmayan ateroskleroz plakları gösterilmiştir (9-11).

KYA klinik olarak farklı semptom ve bulgularla karşımıza çıkabilir. Kararlı anjina pektoristen, akut koroner sendromlara uzanan klinikler söz konusudur. Sıklıkla sigara içen erkeklerde görülse de, farklı çalışmalarda farklı risk faktörleri belirtilmiştir. EKG bulguları hastadan hastaya farklılık göstermektedir. Patogeneizde, istirahatte artan mikrovasküler direnç sorumlu tutulsa da tedavisi net değildir. Biz bu çalışmada anjiyografi esnasında KYA tanısı almış olan hastaların klinik özelliklerini, anjiyografik verilerini ve ekg özelliklerini retrospektif olarak inceleyerek, koroner risk faktörlerinin bu fenomene etkisini, hastalığın klinik seyrini, anjiyografik verilerin hastalık prezentasyonu üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

KORONER YAVAŞ AKIM FENOMENİ

Tanımı

KYA fenomeni epikardiyal damarlarda darlık yapan lezyon olmamasına rağmen, sol anterior inen arter (LAD) , sirkumfleks (CX) ve sağ koroner arter (RCA) için ayrı ayrı, belirtilen hedef damar bölgelerine koroner kan akımının ulaşması gereken zamandan daha yavaş ve geç ulaşması ya da hiç ulaşmaması olarak ifade edilir. Bu fenomeni daha iyi anlayabilmek için koroner kan akımının fizyolojisi ve hemodinamiğini anlamak gerekir.

MİYOKARDİYAL ENERJİ METABOLİZMASI

Kalp kası, kontraksiyon ve relaksasyon için gerekli olan enerjiyi sürekli oksidatif fosforilasyon yolu ile sağlar. Kalp kası normalde enerji üretiminin %70' ini serbest yağ asitlerinin oksidasyonundan %30'unu karbonhidrat metabolizmasından karşılar. Egzersiz anında ise çizgili kaslar tarafından üretilen laktat enerji üretiminde başrolü oynar (12) .

Kalbin miyokardiyal kan akımı ve oksijen sunumu azaldığında glikoz kullanımı artar. Glikoliz ve glikojenoliz ile ATP üretmek ister. Böylece piruvat-laktat dengesi laktat lehine kayar ve olayın daha da ilerlemesi üzerine biriken laktat ve hidrojen iyonları, rezidüel kalan glikolizi de baskılar ve ATP üretimini durdurarak geri dönüşümsüz hücre hasarı oluşturur (13) .

Miyokardiyal oksijen sunumu, koroner kapiller giriş ile oksijeni miyokardiyal hücrelere verebilecek yeterli hemoglobin ile sağlanır. Bu döngüde herhangi bir bozulma miyokarda yetersiz oksijen sunumu ile sonuçlanır (14) .

Koroner kan akımı ve farklı bölgelerdeki akım mekaniklerinin bilinmesi bize miyokard iskemisinin klinik görünümelerini anlama olanağı sağlar (15) .

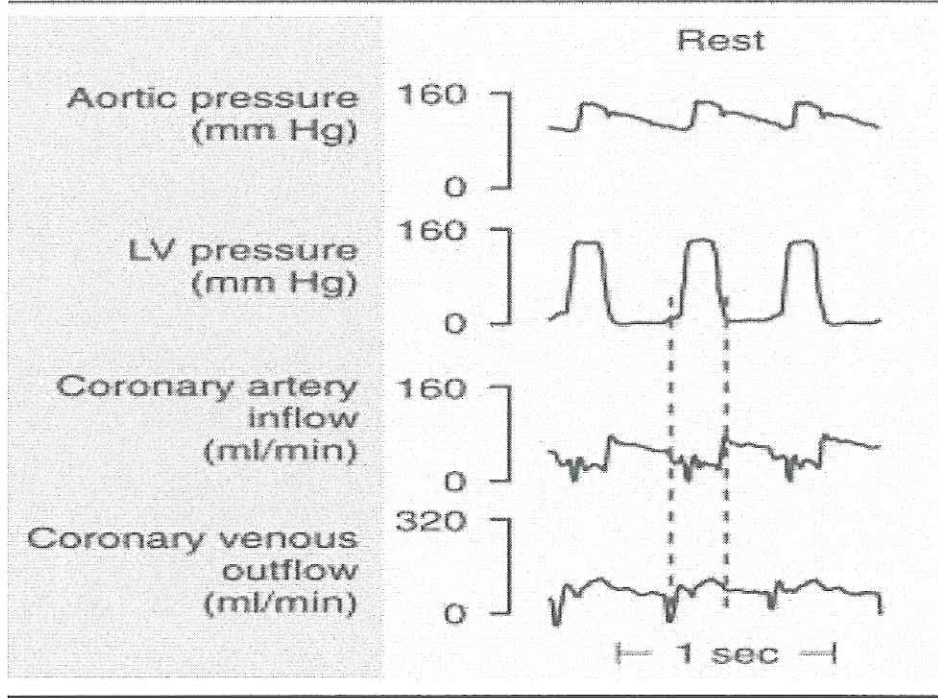
KORONER KAN AKIMI KONTROLÜ VE DİRENCİN DÜZENLENMESİ

Koroner arterlerin, miyokardın oksijen ve besin ihtiyacını karşılayan kanlanmayı, değişen durumlarda sağlaması için gereken kan miktarı, bir takım fizyolojik otopregülatuar mekanizmaların devreye girmesi ile ayarlanır. Diğer tüm vasküler yataklardan farklı olarak, miyokardın istirahat halindeki oksijen

ekstraksiyonu, arteriyel oksijen içeriğinin yaklaşık %75'i olacak şekilde maksimumdur. Miyokardın oksijen tüketiminin (MVO_2) belirleyicileri koroner kan akımı ve koroner arteriyel oksijen içeriği ile koroner sinüs oksijen içeriğinin arasındaki farktır. Miyokardın oksijen ekstraksiyonu her zaman maksimum olduğu için, artmış miyokard oksijen ihtiyacı veya MVO_2 sadece koroner akımının artırılması ile karşılanabilir. Dolayısıyla MVO_2 koroner kan akımına bağımlıdır ve MVO_2 'deki değişiklikler koroner kan akımındaki değişiklikler ile paralellik gösterir. MVO_2 'nin major belirleyicileri ise kalp hızı, sistolik kan basıncı (veya miyokardiyal duvar gerilimi) ve sol ventrikül kontraktilitesidir. MVO_2 klinik olarak sistolik kan basıncı ile kalp hızının çarpımı ile bulunan değer (rate-pressure product) ile tahmin edilebilir. Bu parametrelerden herhangi birisinin iki kat artması ise, MVO_2 ile bu parametreler arasındaki lineer ilişki sebebiyle, koroner kan akımını yaklaşık % 50 artırır (15). İstirahatte 100 mg miyokard için koroner kan akımı yaklaşık 60-90 ml/dk'dır.

Koroner arter akımı fazik karakterdedir. Miyokardiyal kontraksiyon ile artan intramiyokardiyal basınç, koroner ağacın intramiyokardiyal yerleşimli kapiller şebekesinde kompresyona yol açarak koroner arter akımının dominant olarak şekil 1'de görüldüğü gibi diyastol fazında gerçekleşmesine sebep olur (15).

Bifazik akım durumu, sol ventrikülde daha belirgin olup, sol koroner arter sisteminde akım paterninin dominant olarak diyastolik olmasını açıklar. Sağ ventrikül boşluğu içerisinde, sistolde oluşan basıncın çok daha düşük olması, sağ koroner arterin distal küçük dallarının sistolik kompresyonunun az olmasına ve dolayısıyla sağ koroner arterin özellikle proksimal ve orta segmentlerinde kan akımının sistol ve diyastolde eşit olmasına neden olur.



Şekil 1: Fazik koroner arteriyel inflow venöz outflow (16).

Arteriyel içe akım primer olarak diastolde meydana gelmekte, sistol esnasında mikrovasküler damarların kompresyonu nedeniyle arteriyel içe akım azalmakta, venöz dışa akım pik yapmakta.

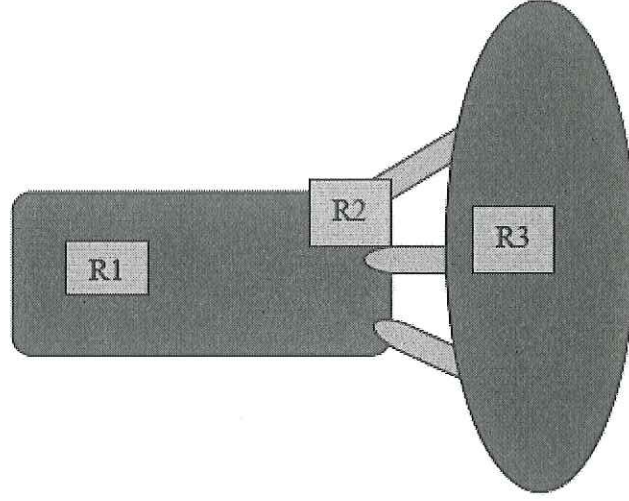
Koroner venöz akım, koroner arteriyel fazlı akımın dışındadır, baskın biçimde sistolde oluşur ve diastol sırasında neredeyse hiç yoktur (14).

Koroner kan basıncı ve vasküler direnç miyokardiyal oksijen istem ve sunumu arasında denge kurmak için birbirleri ile ilişkili olarak çalışırlar.

Arteriyel ve venöz pulsatil akım karakteristikleri miyokardın intramiyokardiyal kompliyansa göre çalışan bir pompa olduğunu göstermektedir. Pompa kapasitesi koroner arteriyollerin direnci ile kontrol edilir, çıkış direnci ise intramural kardiyak venler ile ilişkilidir. İntramiyokardiyal kapiller basınç hem arteriyel hemde venöz cevapları etkiler, fakat baskın olarak çıkış direnci ile uyum içindedir. Koroner kan akımı aynı zamanda damarın tipi ve miyokarddaki yerleşimine göre değişir (14).

Koroner vasküler direnç metabolik kontrol, endotelial kontrol, otopregulasyon, myojenik kontrol, ekstravasküler kompresif güçler ve nöral kontrol gibi faktörler tarafından düzenlenir. Koroner kan akımı egzersiz, çeşitli farmakolojik ajanlarla ve lümeninde tıkanıklık yapan koroner lezyon varlığında arttırılmaya çalışılır

ve miyokard kan akımında bir azalma olmasını engellemeye çalışır. İşte bu stimulatorlerin etki ettikleri yerler, koronerler boyunca olan ve ayarlanabilen direnç yerleridir.



Şekil 2: Koroner arter direnç bölgeleri.

Koroner arteriyel resistans(R); epikardiyal koroner damar resistansı ($R1$), prekapiller–arterioler damar resistansı($R2$) ve intramiyokardiyal kapiller sirkulasyon resistansının ($R3$) toplamıdır (17).

Epikardiyal koroner arterler ($R1$) kan akımına yeterli direnç oluşturmazlar. Tipik olarak 0,3 ile 5mm çapındadırlar. En yüksek kan akımı derecesinde bile epikardiyal arterler boyunca basınç düşüğü ile kendini gösterecek kadar direnç görülmez. Sistol sırasındaki damar duvarının elastik enerjisi, diyastol başında kanın kinetik enerjisine çevrilir. Damar duvarının çoğı aortik basınçtaki değışikliklere cevap veren müköler bir ortam oluşturduğundan ve akım temelli endotele bağımlı mediyatörler, dolaşan vazoaktif maddeler ve nörouyarılar ile koroner tonusu düzenlediğinden damar duvarı hastalığı mevcudiyetinde iletim aktivitesi bozulur (14). Epikardiyal resistans, aterosklerotik darlık olmadığı müddetçe çok anlamsız düzeydedir ve ihmal edilebilir.

Prekapiller arteriyoller (R2) epikardiyal arterleri miyokardiyal arterlere bağlayan rezistans damarlarıdır ve koroner kan akımının esas kontrol noktalarını oluştururlar. Prekapiller arteriyoller (100-500 μm) toplam koroner direncin yaklaşık %25-35'ini oluştururlar. Prearteriyoler direnç fonksiyonu prekapiller arteriyollerin başlangıcında bir otopregülatuar basınç aralığı yaratmayı sağlar. Bu düzenleyici fonksiyon ayrıca miyojenik otopregülasyon ve shear stres ile ilişkili akıma bağlı vazodilatasyonla ayarlanır (14,18).

Distal prekapiller arteriyoler damarlar koroner kan akımının metabolik düzenlenmesi için ana noktadır. Bu damarlar (<100 μm çapta) koroner akım direncinin % 40 -50'sinden sorumludur. Distal arteriyoler tonus nörojenik uyarı ve lokal vazoaaktif ürünler ile kontrol edilir. Bazı durumlarda, vazokonstriktör uyarı lokal olarak salınan miyokardiyal vazodilatör metabolitlerce karşılanamazsa miyokardiyal iskemiye tetikleyebilecek kadar güçlü olabilir (19).

Kapillerler (R3) her milimetre karede 4000 civarında yoğun ağ olarak bulunur ve her miyositi bir kapiller ile komşu hale getirir. Prekapiller sfinkterler miyokardın ihtiyacına göre akımı düzenlediklerinden kapillerler tek biçimli olarak açık değildirler. Bu kapiller yoğunluk ventriküler hipertrofi varlığında azalır. Sol ventriküler hipertrofi, miyokardiyal iskemi veya diyabet gibi bazı durumlar mikrodolaşım direncini bozabilir, artmış oksijen ihtiyacı sırasında en yüksek mutlak koroner akım artışını sekteye uğratabilir. Artmış kapiller direnç, ayrıca var olan miyokardiyal oksijen ihtiyacı için beklenen istirahat kan akımının artışı ile de ilişkili olabilir ve azalmış koroner akım rezervi ile sonuçlanır (18,19).

En küçük arteriyollerde (<30 μm) metabolik vazodilatasyon ön planda oluşur, orta boy arteriyollerde (30-60 μm) miyojenik kontrol ana noktadır. Geniş arterioller (100-150 μm) akım aracılı genişleme yerleridir. En geniş arteriyollerin miyojenik dilatasyonu, dirençte ek bir düşüşe yol açar.. Geniş arteriyollerde artmış akım shear stresi kuvvetlendirir ve akım aracılı dilatasyonu tetikleyerek bu ağın direncini daha da düşürür.

Koroner akım kontrol mekanizmaları hastalık durumlarında bozulabilir, bu şekilde miyokardiyal iskeminin oluşumuna katkıda bulunabilir (20).

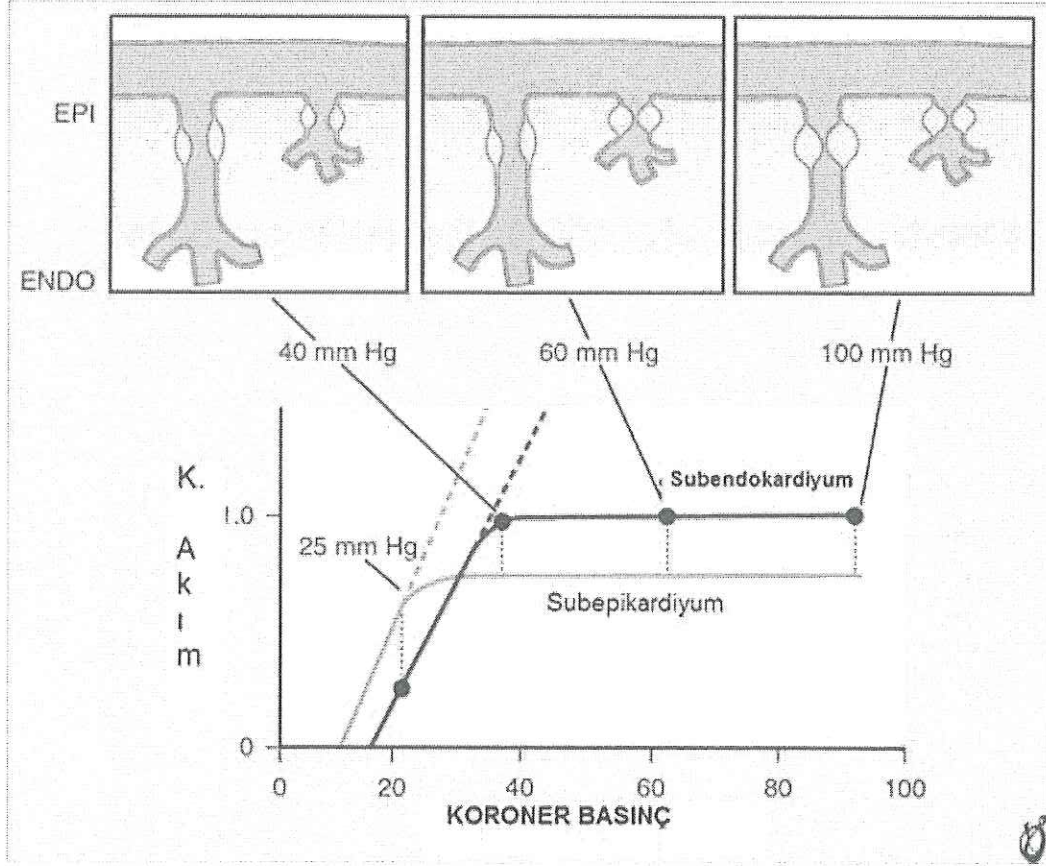
Koroner kan akımının otoregülasyonu

Sistemik hemodinamideki değişikliklere rağmen, miyokardiyal perfüzyonun sabit seviyelerde tutulabilmesine otoregülasyon denir. Normal otoregülatuar sınırlar içerisinde koroner akım, perfüzyon basıncından bağımsızdır. Fakat ortalama koroner basıncı otoregülasyonun alt sınırının ötesinde düşer ise koroner akım, basınç bağımlı hale gelir ve subendokardiyumda iskemi oluşur. Otoregülasyonun alt sınırı ise, şekil 3'te görüldüğü gibi, subendokardiyum için 40 mmHg (ortalama koroner basınç) ve subepikardiyum için 25 mmHg ve üst sınırı ortalama 130 mmHg'dir. Ortalama koroner içi basıncın bu derecede düşmesine rağmen koroner akımın sabit kalmasını sağlayarak, miyokardı iskemiden koruyan temel otoregülatuar mekanizma, koroner rezistans arterlerin vazodilatasyon kabiliyetidir. İstirahat koroner kan akımı normal hemodinamik koşullarda 0.7-1 ml/dk/gm olup farmakolojik vazodilatör uyarılar (adenozin, papaverin) bu miktarı rezistans damarların/prearteriyoler sfinkterlerin relaksasyonu yoluyla beş katına dek arttırabilirler. Yani, koroner rezistans damarlar vazodilatasyon kabiliyeti ile koroner kan akımının normal hemodinamik koşullar altında 3-5 katına çıkmasını sağlayabilirler (16) .

Düşük perfüzyon basıncı durumunda özellikle rezistans damarlar ve prearterioler seviyede bulunan sfinkterler maksimum seviyede dilate olarak koroner kan akımını fizyolojik sınırlar içerisinde tutmaya çalışır. Fakat perfüzyon basıncı 40mmHg 'nin altına düşerse zaten maksimal dilatasyon durumunda olan rezistans damarları, daha fazla kompensasyon gösteremeyeceklerinden koroner akım süratle ve lineer olarak düşer. Yani, maksimum vazodilate durumda iken, koroner akım, koroner perfüzyon basıncına bağımlı hale gelir.

İstirahattaki koroner akımını arttıran faktörler ise, MVO_2 'yi arttıran sistolik kan basıncının artması, kalp hızının artışı veya kontraktilitenin artışı gibi faktörlerdir. Ayrıca, anemi ve hipoksi gibi, oksijen sunumunun azaldığı durumlar da, istirahat koroner akımını arttırarak koroner akım rezervini azaltır. Koroner vazodilatör rezerv diyastol zamanının kısalması (taşikardi) veya diyastolik perfüzyonun kompresif belirleyicilerinin (ön yük = sol ventrikül diyastol sonu basıncı) arttığı durumlarda azalır. Sol ventrikül hipertrofisinin varlığı da vazodilatör kapasiteyi önemli ölçüde azaltarak koroner akım rezervini düşürür. Bu sayılan durumların varlığı,

otoregülasyonun alt sınırını 60 mmHg'ye dek arttırarak epikardiyal koroner arterlerde major bir daralma olmaksızın iskemi oluşmasına sebep olabilirler (16) .



Şekil 3: Subendokardiyal ve subepikardiyal otoregülasyon sınırlarının farklılıkları (16) Subendokardiyumda sistolik kompresif etkiler daha fazladır. 60 mmhg'lik bir ortalama koroner arter basıncı varlığında prearteriyoler sfinkterler kısmen kasılı iken basıncı 40 mmhg'ye düştüğünde tüm subepikardiyal rezistans arteriyoller maksimum dilate olmuştur. Subepikardiyumda ise ortalama koroner basınç 25 mmhg'nin altına düşmedikçe rezistans arteriyollerde tam relaksasyon gerekmez

Koroner akım rezervi (cfr)

CFR maksimal vazoditasyondaki koroner kan akımının istirahat halindeki koroner kan akımına oranı olarak tanımlanır.

Genel olarak CFR için 2-3 arası normal olarak kabul edilir, 2'nin altındaki değerler anormaldir (21) .

Adenozin, dipridamol ve papaverin koroner hiperemiye sağlamakta en sık kullanılan vazodilatörlerdir. Adenozin katater laboratuvarında en sık kullanılan ajandır, intravenöz ya da intrakoroner yolla uygulanabilir.

Kateterizasyon laboratuvarında invaziv değerlendirmede CFR, koroner darlığın distalinde hiperemik ortalama akım hızının, istirahat ortalama akım hızına oranı olarak tanımlanır.

Epikardiyal koroner darlık dışında CFR'yi azaltan durumlar.

Anormal CFR, epikardiyal koroner darlıktan bağımsız olarak yaş, sol ventrikül hipertrofisi, diyabet, hipertansif kalp hastalığı, son dönem böbrek hastalığı gibi nedenlerle de ortaya çıkabilir (22,23)

Mikrovasküler disfonksiyonu olan kişilerde düşük bulunacağından dolayı, bu grup hastalarda, değerlendirmede tek başına CFR'nin kullanılması sağlıklı değildir. Pijl ve ark. mikrovasküler hastalığı değerlendirmede CFR ve fraksiyone akım rezervini (FAR) birlikte kullanmışlardır (24).

Çalışmalar düşük CFR ve normal FAR'nin mikrovasküler hastalık tanısında kullanılabilir kolay bir indeks olduğunu ortaya koymuştur. Sendrom X'li hastalarda da, altta yatan mikrovasküler disfonksiyona bağlı olarak CFR düşük bulunabilir (25).

Sendrom X'li hastalarda CFR'nin transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirildiği bir çalışmada, mikrovasküler disfonksiyona bağlı olarak CFR'nin düşük bulunduğu gösterilmiştir (26).

Bir çalışmada çeşitli hasta gruplarına göre CFR değerleri şöyle bulunmuştur: Normal Hasta: 3.3, Sendrom X: 2.2, Hipertansiyon: 2.4, Hipertrofik Kardiyomiyopati: 2.2, Aort Stenozu: 2.1, Aort Yetmezliği: 2.5, Dilate Kardiyomiyopati: 1.9, MI'dan 3 ay sonraki ölçümlerde 1.9 olarak saptanmıştır (27).

Koroner kan akımının endotelial kontrolü

Endotel, sinyalleri ileten, lümendeki mekanik güçleri algılayan ve bazı vazoaaktif humoral faktörlerle vasküler tonusu düzenleyen tek katlı hücreler topluluğudur. Endotel kaynaklı vazodilatasyon, sadece geniş iletim arterlerinde etkili değildir, aynı zamanda, küçük damarları (direnc arterleri) da kontrol etmede önemli

bir mekanizmadır. Ateroskleroz, direnç damarlarını direkt olarak etkilemese de, koroner risk faktörlerinin varlığı, endotel kaynaklı vazodilatör uyarıya damar yanıtını belirgin olarak bozar. Endotel, endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF), nitrik oksit (NO), prostasiklin, endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF) gibi potent vazodilatatörler ve endotelin 1 (ET1) gibi vazokonstriktörler salgılar. Endotel çeşitli sistemik, nörohumoral ve mekanik uyarana karşı vazodilatör özellikler sergiler. Uygunsuz yanıt endotel disfonksiyonlu hastalardaki vasküler yanıtı gösterir (14,18)

Endotel kaynaklı zıt vazoaktif faktörler arasındaki dengesizlik, aterosklerotik süreçle zedelenmiş damar segmentlerinde daha erken dönemlerde başlar. Kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda sık görülen disfonksiyonel endotel, koroner kan akımında bozukluğa yol açar, miyokardiyal iskemiye neden olur ve ateroskleroz ile trombozu hızlandırır (28).

Koroner direnç damarlarının bozulmuş endotel kökenli dilatasyonu bazı kardiyak sendrom X olgularından da sorumludur. Örneğin normal kişilerde egzersiz koroner vazodilatasyonu tetiklerken, aterosklerotik koroner arter hastalarında ve stabil anjina da egzersiz, tipik olarak stenoz bölgelerinde ve hafifçe düzensiz arter segmentlerinde paradoksik vazokonstriksiyona neden olur (18,19)

Endotel kaynaklı dilatasyonun kaybı, aterosklerozun anjiyografik olarak tespitinden bile önce olmak üzere, erken ortaya çıkar ve ateroskleroz risk faktörleri ile ilişkilidir. Okside düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve küçük yoğun LDL partikülleri NO sentetazı azaltırlar (19).

Koroner kan akımının metabolik kontrolü

Adenozin, koroner kan akımının ve metabolik düzenlemenin ana medyatörüdür. Adenin nükleotidlerinden sentezlenir ve bu sentez, miyokardın ATP kullanımı, bu yüksek enerjili fosfatı yeniden sentezleme kapasitesini aşınca meydana gelir. Miyokarda oluşan adenozin, interstisyel alana geçerek koroner venöz akıma direne olur. Adenozin güçlü bir vazodilatatördür ve üretimi, O₂ sunum-istem dengesizliği sırasında artar. Bunun yanında NO, ATP bağımlı potasyum kanalları ve prostoglandinler de metabolik regülasyona katkıda bulunur (13).

Koroner kan akımının nörohumoral kontrolü

Epikardiyal arter ve arterioller yaygın sempatik ve parasempatik lifler ile innerve edilirler. Bu reseptörleri yalnızca asetilkolin ve norepinefrin değil, pek çok başka endojen maddenin de etkilediği anlaşılmıştır. Sempatik uyarı ile salgılanan nöropeptid Y mikro dolaşımı bozarak, iskemiye neden olur. Substans- P ve kalsitonin gen related peptidin (CGRF) intrakoronar infüzyonu, EDHF salgılatarak doz bağımlı vazodilatasyon meydana getirir (13).

Sempatik sistem alfa ve beta reseptörlerince kontrol edilir ve alfa reseptörleri vazokonstriksiyon, beta reseptörleri vazodilatasyon yaparlar. Seçici alfa reseptör blokajının koroner dilatasyon ve koroner akımı iyileştirdiği gösterilmiştir. Bu da KAH'da adrenerjik sistemin vazodilatatör rezervi sınırladığını düşündürmektedir. Seçici olarak uyarılan beta reseptörleri ise vazodilatasyona yol açar. Parasempatik sistem de, asetilkolin aracılı vazodilatasyon yapar.

KORONER YAVAŞ AKIM

Anjiyografik olarak koroner akımın değerlendirilmesi, önceleri koroner arterlerin tamamen dolması için geçen sürenin kaç kalp atımı kadar olduğuna bakılarak yapılırdı (29). TIMI (Trombolysis İn Miyokardiyal İnfarction) çalışma grubunun oluşturduğu TIMI akım derecelendirilmesi, trombolitik yapılan hastalarda; sorumlu arterdeki akımı değerlendirmek için 1985'den itibaren kullanılmaya başlanmıştır (30).

İlk kez 1972'de Tambe tarafından göğüs ağrısı ile başvuran 6 hastada tanımlanmıştır. Tambe'nin ilk tarifinde yavaş akım, kalp hızı, aortik basınç veya anjiyografi sırasında miyokardiyal kontraktilite ile ilgili bulunmadığından bu duruma mikrovasküler direncin neden olabileceği ileri sürülmüştür (4).

Koroner anjiyografi uygulanan hastalarda %1 sıklıkla koroner yavaş akım saptanmıştır(31) .TIMI-III A çalışmasında, kararsız anjina şikayeti ile başvuranlarda ise %4 sıklıkta saptanmıştır (32). Bazı çalışmalarda ise görsel olarak %7 sıklıkta bildirilmiştir (33). Yapılan retrospektif bir çalışmada anjina veya benzeri şikayeti olan hastalarda bu yöntemle %25'e kadar yavaş akım saptanmıştır (34).

Koroner Yavaş Akım Değerlendirme Yöntemleri

TIMI akım dereceleme yöntemi:

Koroner kan akımını değerlendirmede TIMI akım dereceleme şeması yaygın olarak kullanılır. Tablo 1’de gösterildiği gibi kontrast maddenin hız ve pasajı tamamlaması TIMI 0-1-2-3 olarak değerlendirilir.

Tablo 1. TIMI akım dereceleme yöntemi

TIMI 0	Antegrad kan akımı yok
TIMI 1	Distale geçiş var ama tam dolmuyor kontrast asılı kalıyor
TIMI 2	Distali tam dolduruyor ancak doluş ve yıkanma hızı düşük
TIMI 3	Distali tam dolduruyor doluş ve yıkanma hızı normal

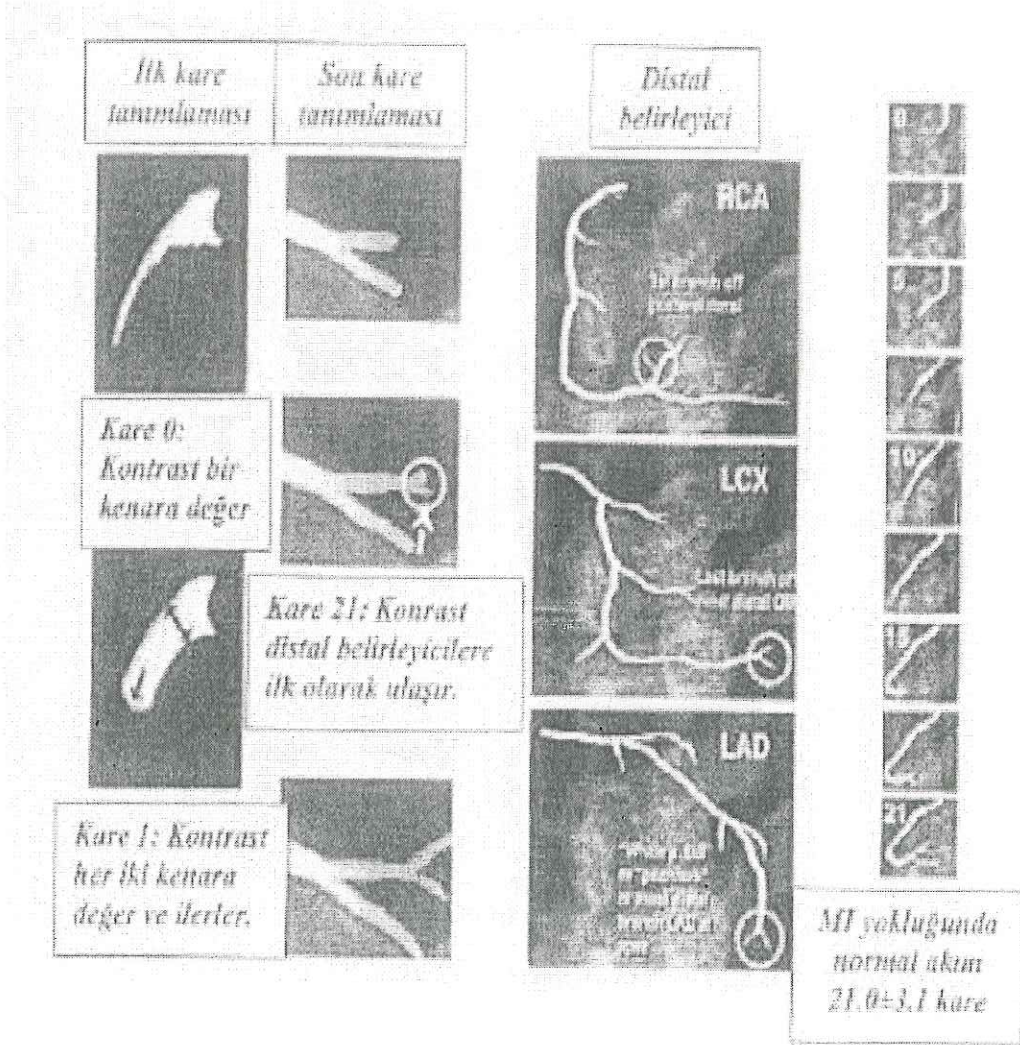
Bu yöntem reperfüzyon stratejilerinin etkinliklerini karşılaştırmakta ve akut koroner sendromlarda kötü gidiş riski daha yüksek olan hastaların belirlenmesinde yararlı olsa da, gözlemciler arasında belirgin değerlendirme farklılıkları ve kalitatif bir yöntem olduğundan TIMI kare sayımı (TFC) geliştirilmiştir ve kantitatif olduğundan daha değerli bir yöntemdir.

TIMI kare sayımı (TFC) yöntemi

Bu yöntemde kontrast maddenin, standartlaştırılmış distal işaret noktalarına ulaşması için gereken görüntü kareleri sayılır. Şekil 4’te gösterildiği gibi opak maddenin koroner arter ostiyumuna verildiği ve koroner arterin görüldüğü kare ilk, opak maddenin distal noktayı ilk görüntülemesi için gerekli kare ise son kare olarak kabul edilir.

LAD için distal bifurkasyon, Cx için distal bifurkasyon sonu ve RCA için posterolateral arterin ilk yan dalı distal nokta olarak alınır. İlk ve son kare arasındaki fark kare sayısı olarak değerlendirilir. LAD’de, proksimalden distal çatala olan mesafe, diğer koroner arterlere göre daha uzun olduğundan ve LAD TIMI kare sayısı RCA ve Cx’in TIMI kare sayısından anlamlı şekilde yüksek çıktığından dolayı,

TFC'nin standardize edilebilmesi için bir sabitle düzeltilmesi gereği ile LAD kare sayısı Cx ve RCA'den elde edilen kare sayılarının ortalamasına bölünmüş ve 1.7 sabit katsayısı bulunmuştur. LAD TIMI kare sayısının 1.7' e bölünmesi sonrası elde edilen değere düzeltilmiş TIMI kare sayısı adı verilir (CTFC).



Şekil 4: Koroner akımın arterlere göre sayılması

Koroner arterlerin dolması için gereken ve koroner arter uzunluğuna göre düzeltilmiş normal kare sayıları olarak, LAD için 36 ± 1 , Cx için 22.2 ± 4.0 ve RCA için 20.4 ± 3 ortalama referans değerleri elde edilmiştir (33). Her biri için cTFC değeri 21 ± 2 'dir. Çalışmamızda, bu referans ortalama değerlerin 2 standart sapması üzeri alındı ve LAD için 38, Cx için 30 ve RCA için 26 değerlerinin üzeri KYA olarak kabul edildi.

KYA patolojisi ve muhtemel nedenlerin değerlendirilmesi

Nedeni tam olarak açıklanamamakla beraber, muhtemel nedenleri olarak endotel disfonksiyonu, mikrovasküler disfonksiyon, prelinik ateroskleroz ve küçük damar hastalığı gösterilmektedir.

1. Küçük damar hastalığı

Mangieri ve arkadaşları koroner yavaş akım hastalarında sol ventrikül endomiyokardiyal biopsi örneklerinde lümen çapında daralma yaratacak şekilde, damar duvarlarında kalınlaşma, mitokondriyal anomaliler ve glikojen içeriğinde azalma saptamışlardır. Aynı zamanda anjiyografi sırasında dipridamol ile kontrast madde ilerleyişinin normalleştiği saptanıp ufak koroner arterlerde artmış istirahat tonusunun bunun nedeni olabileceği, bunun da vazodilatatörler ile eski durumuna dönebileceği ifade edilmiştir. Nitrat verilmesi sonrası 200 μm den daha büyük damarlarda vazodilatasyon olması nedeniyle akımın düzelmemesi küçük damar hastalığını desteklemektedir (7).

KYA'ı olan hastalarda sol ve sağ ventrikülden alınan biyopsilerde kapiller endotelinde kalınlaşma, lümen daralması, nükleusun normal morfolojisini kaybetmesi ve piknoz gibi küçük damar hastalığının histopatolojik bulguları gösterilmiştir (35).

Mosseri ve arkadaşları anjinası mevcut olup, koroner arterleri normal bulunan 6 hastada histolojik olarak ufak koroner arterlerde miyofibril hipertrofisi, hiperplastik fibromusküler kalınlaşma, endotel hücrelerinde lümende daralma yaratacak tarzda şişme ve dejenerasyon saptamışlardır (6).

Yapılan bir çalışmada KYA'lı hastalarda intrakoroner adenozin verilmesi sonrasında TFC da artma saptanırken FAR değerinde azalma saptanmıştır. Bu durum epikardiyal arterlerin de bağımsız bir şekilde yavaş akım sürecine katıldıklarını düşündürmektedir. KYA'ın sadece mikrovasküler bir hastalık olmadığı, diffüz ateroskleroz ile birlikte, hem makro hem de mikrovasküler hastalık olduğu öne sürülmüştür (10).

2.Vazokonstriktör ve vazodilatör faktörler arasındaki dengesizlik

Koroner yavaş akım hastalarında kontrol grubuna göre, ET 1 (Endotelin 1) seviyesinde yükseklik, NO (Nitröz oksit) seviyesinde düşüklük saptanmıştır. Endotelin ve /veya neuropeptid Y' in intrakoroner infüzyonlarıyla insan ve köpeklerde yavaş akım oluşturulmuştur (36).

Hızlı atriyal uyarı ile KYA hastalarında koroner sinüs ET-1 seviyeleri daha yüksek olarak saptanmış ve cTFC ile bağlantılı bulunmuştur (37).

Yavaş akım hastalarında kontrol grubuna göre glikoz toleransının daha çok bozulduğu, metabolik sendrom oranının daha fazla olduğu saptanmıştır. Viseral yağlanmanın artmış serbest yağ asidi seviyelerine neden olarak, vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon salgıları arasındaki dengeyi bozup, endotel disfonksiyonuna neden olabildiği belirtilmiştir (38).

3.Kan akım dinamikleri

Karakteristik olarak ektazik ve anevrizmatik dilate koroner arterlerde de yavaş akım saptanması nedeniyle, direncin akımın geçtiği yerin boyutlarına ve sıvı viskozitesine göre değişimi de patogeneze sorumlu tutulmuştur (37).

Hiperlipidemi ve yüksek fibrinojen seviyelerinde oluşan artmış kan viskozitesinin koroner kan akımı rezervinde azalma yarattığı ve yavaş akım oluşturabileceği saptanmıştır (39).

4.İnflamasyon

İnflamasyon tetikleyicileri ile yolları, çok ve değişkendir. Turhan ve arkadaşları, yavaş akımda, endotel aktivasyon ve inflamasyonundan sorumlu muhtemel ajanlar içinde İntersellüler adhezyon molekülü (ICAM-1), vasküler hücre adhezyon molekülü (VCAM-1) ve E-Selektin'i göstermişlerdir (40).

5.Trombosit fonksiyon bozukluğu

Trombosit agregasyonunun KYA hastalarında kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu saptanmıştır (41).

Yapılan bir çalışmada sağlıklı kronik sigara içenlerde endotel ve düz kas mikrovasküler disfonksiyonun erken bulgusu olarak, ciltte postiskemik kan geri akımı azalmış olarak saptanmıştır. Van Lierde ve arkadaşları ise KYA 'ı olan bir hastada ektazik koroner arterler ve normal koroner arter rezervi saptayıp her hastada mikrosirkülasyonda bir bozukluk olmayıp trombozis gibi faktörlerinde bu duruma yol açabileceği fikrini ortaya atmışlardır (42).

Sigara içenlerde artmış plazma viskozitesi ve fibrinojen seviyeleri de mikrovasküler dolaşım bozukluğuna katkıda bulunur. Koroner yavaş akım patogeneğinde hemoreolojik değişimler de sorumlu tutulmuştur (39).

6.Sistemik hastalık olarak koroner yavaş akım

Endotelinin, vasküler tonus, trombosit aktivitesi, lökosit adhezyonu, vasküler düz kas proliferasyonu üzerine bütünleştirici rolüne ait artan veriler mevcuttur. Bunlar sonuçta ateroskleroz gelişimine neden olmaktadır. Endotel sadece yerleşik kardiovasküler hastalık patofizyolojisinde değil, aynı zamanda aterosklerozisin daha erken dönemlerinin başlamasında da önemli rol oynar (38,43).

Klinik prezentasyon

Bu hastalarda iskemi ve iskeminin tetiklediği göğüs ağrısı olması kaçınılmazdır. Tıkaçıcı koroner arter hastalarında olduğu gibi bu hastalar da efor anjinası, kararsız anjina pektoris (USAP), ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü (NSTEMI) ve ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) ile başvurabilirler. Yavaş akım, bazen kateterizasyon işlemi esnasında refleks yollarla oluşabilir.

Hastaların %84'ünde 2 yıl içinde göğüs ağrısı tekrarlar, ancak bu hastalarda, kardiyak mortalitenin düşük olduğu görülmüştür (44).

Beltmare ve arkadaşları KYA'lı hastalara, anjiyografi sonucunun normal olarak iletilmesinin yanlış olduğunu, çünkü KYA hastalarının %80 den fazlasında tekrarlayıcı göğüs ağrıları ve üçte birinde akut göğüs ağrısı ile yineleyen başvuru olabileceğini saptamışlardır (45).

Koroner yavaş akım hastalarında, normal koroner akım saptanan hastalara göre EKG ve egzersiz testi anomalileri daha sık saptanmıştır. Miyokardiyal perfüzyon sintigrafisinde %28-75 arasında perfüzyon problemleri saptanmıştır (46).

Leone ve arkadaşları, KYA'da akut koroner sendrom sıklığının fazla olduğunu ve önceleri kardiyak sendrom X içinde yer alan yavaş akım fenomeninin, farklı bir fenomen olarak (Kardiyak Y sendromu) tanımlanması gerektiğini belirtmişlerdir (47).

Koroner yavaş akım ve kardiyak sendrom X

Göğüs ağrısı ile başvuran ve koroner anjiyografisi normal olarak saptanan hastaların bir kısmında, tipik anjina şikayetleri mevcut olup, efor testi pozitif olarak saptanır ve bu hastalar kardiyak sendrom X olarak tanımlanır.

Tipik anjina veya istirahat göğüs ağrısı ile başvuran, efor testi pozitif veya negatif olabilen ve koroner anjiyografisinde TIMI akım derecelendirme veya TIMI kare sayımına

göre yavaş akım saptanan hastalar ile kardiyak sendrom X hastaları arasında yapılan araştırmalar sonrası, belirgin farklılıklar saptanmıştır.

Tablo 2 'de gösterildiği gibi Leone ve arkadaşları koroner yavaş akımın kardiyak sendrom X' ten tamamen farklı olan özellikleri nedeniyle ayrı bir sendrom olarak algılanması gerektiğini ve ana farklılıkların da şunlar olduğunu ifade etmişlerdir (47).

Tablo 2: Koroner yavaş akım ve kardiyak sendrom X farklılıkları

KORONER YAVAŞ AKIM	SENDROM X
Damar duvarında lümen daralması ile birlikte kalınlaşma	Yapısal anomali bilinmiyor, kapillerlerde seyreklik ?
Trombosit agregasyonunda şüpheli artış	Trombosit ve kırmızı kan hücre agregasyonunda, viskozitede artma
Artmış istirahat direnci	İstirahat direnci normal
Vazodilatörlere yanıt korunmuş	Vazodilatörlere yanıt azalmış
Genç erkek sigara içen hastalar sıklıkta daha fazla	Postmenapozal kadınlar sıklıkta
Klinik başvuru : kararsız anjina	Klinik başvuru: kararlı anjina
Prognoz: Tekrarlayan göğüs ağrısı, bazen ciddi sonlanım	Majör kardiyak olaylar açısından iyi huylu, hayat kalitesi sıklıkla ciddi biçimde azalmış Spontan veya provoke anjinada iskemiye yansıtan ST segment depresyonları (48)

Sekonder KYA ve nedenleri

Primer (idiyopatik) olarak tanımlanan durumdan farklı olarak, akut koroner sendromlarda, veya uygulanan trombolitik tedaviye bağlı embolizasyon sonrası, girişim sonrası, ani intrakaviter basınç artması sonrası, spazm sonrası, hava embolisi veya bağ dokusu hastalıklarında saptanabilen ve sekonder form olarak tanımlanan yavaş akımlar vardır.

KYA'da aritmiler ve EKG değişiklikleri

Bazı çalışmalarda koroner yavaş akımı olan hastalarda, genellikle miyokardiyal skar ve iskemide görülen fragmente QRS (zellikle D2,V3-6 arasında görülen rSR' ve varyantları) görünümünün arttığı gösterilmiştir (49).

Erken yaşta ventriküler aritmilere bağlı ani kardiyak ölüm bildirilmiştir (50).

Koroner yavaş akım hastalarında, anjiyografi sırasında büyük damarlarda vazospazm olmadan ST elevasyon atakları saptandığı bildirilmiştir. Beata ve arkadaşları ST elevasyonu sonrası paroksizmal atriyal taşikardi atağı gelişen daha sonra semptomatik bradikardi nedeniyle kalıcı pace-maker implante edilen bir vaka sunmuşlardır (51).

Köşüş ve arkadaşları, 29 koroner yavaş akım ve 21 normal koroner akım hastası üzerinde yaptıkları kalp hızı değişkenliği ve QT dispersiyonu çalışmasında koroner yavaş akımı

grubundaki QT dispersiyonunu (104 ± 38 ms), kontrol grubunun QT dispersiyonundan (71 ± 7 ms) anlamlı derecede daha yüksek saptamışlardır ($p=0.001$). Koroner yavaş akım grubunda TIMI kare sayısı ile kalp hızı değişkenliği arasında bir korelasyon saptayamamışlardır(52).

KYA'lı hastalarda görülen akut koroner sendrom atağı sırasında yapılan EKG monitorizasyonunda %24 oranında ST segment, %86 oranında T dalgası değişiklikleri grlmştir (53).

Saya ve arkadaşları, göğüs ağrısı ile başvuran ve üç koroner arterinde de belirgin KYA saptanan bir hastada (TFC LAD: 82, RCA: 58, CX: 52) EKG Holteri izleminde 10 atımlık, 2 kez, sürekli olmayan VT atağı saptamışlar, 60 msn üzerinde uzamış QT dispersiyonunun ventrikül aritmi sıklığını artırdığı ve kötü prognozla bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir (46).

KYA'da Tedavi

KYA'da uzlaşılmış net bir tedavi yoktur. Endotel disfonksiyonunun patolojide yer alan temel faktör olması nedeni ile tedavi, endotel disfonksiyonuna yönelik yapılır. Bu nedenle statinler denenerek yapılan bir çalışmada, 40 mg simvastatin verilerek miyokard perfüzyon sintigrafisinde (MPS) iskemi boyutlarında azalma saptanmıştır (55).

Atorvastatin ile yapılan başka bir çalışmada, 8 haftalık tedavi sonrasında koroner akım rezervinde iyileşme saptanmıştır (56).

Yapılan çalışmalarda platetlerde Şekil bozukluğu ve mean platelet volum (MPV)'da artma saptanması nedeniyle artmış agregasyona yönelik antiagregan tedavinin verilebileceği dşnlmştir (57).

Kalsiyum kanal blokerlerinden verapamil ve diltiazem L tipi kanalları bloke ederler ve bu kanalların mikrovasküler damarlarda bulunmaması nedeni ile KYA'da tedavi amaçlı çok tercih edilmezler. Fakat T tipi kalsiyum kanal blokeri olan mibefradil, Betrame ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada TIMI kare sayısında da iyileşme sağlamıştır (58).

Hashem ve ark. anjinal semptomları olan koroner yavaş akımlı hastalarda yaptığı bir çalışmada, nitrat ve nikorandil tedavisini kıyaslamış, nikorandil tedavisinin anjina sıklık ve yoğunluğunda daha fazla iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir (59).

Atipik anjinası olan 25 hastada günde 3 kez 75 mg dipiridamol verilerek yapılan bir çalışmada, hastaların %68 inde anjinal semptomların tamamen iyileştiği saptanmış ve bu durumun, ilacın endotel disfonksiyonunun neden olduğu mikrodamarların fonksiyonel darlığını iyileştirmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür (60).

Topal E. ve ark. trimetazidinin KYA'da kalp hızı değişkenliğinde, NO sentezinde ve angina semptomlarının iyileşmesinde etkili olabileceğini saptamışlardır (61).

Nitrik oksit sentezini arttırarak endotel disfonksiyonunu düzelten nebivololün de tedavide yarar sağlayacağı gösterilmiştir (62).

MATERYAL VE METOD

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

Çalışmada, Ocak 2012 – Nisan 2016 tarihleri arasında koroner anjiyografi yapılan 2727 hastadan KYA saptanan 98 (doksansekiz) hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Dört hasta, eşlik eden ciddi kapak hastalıkları nedeniyle opere edilmesinden dolayı çalışma dışı bırakıldı.

Hastaların verilerine hastane elektronik ortamı ve arşiv taranarak ulaşıldı. Hastaların demografik verileri, başvuru anındaki klinikleri, kardiyovasküler risk faktörleri, tam kan parametreleri, lipit değerleri, tiroid fonksiyon testleri, elektrokardiyogramları, ekokardiyografi verileri ve takip formları tarandı.

Anjiyografik veriler DICOM^R standartında kaydedildi. Koroner anjiyografileri incelendi ve her 3 arter için TFC sayıları değerlendirildi.

Çalışma popülasyonunda sorgulanan özelliklerden hipertansiyon; kan basıncı ≥ 140 mmHg ve/veya ≥ 90 mmHg ve/veya antihipertansif ilaç kullanımı ile belirlendi. Diyabet; Amerikan Diabet Birliği kriterlerine göre plazma açlık glukozu ≥ 126 mg/dl (veya 2-s postprandial glukoz >200 mg/dl) ve /veya halen antidiyabetik ilaç kullananlar ve/veya Hba1c 6.5% üzerinde olanlar olarak belirlendi. Hiperlipidemi; ATP 3 kriterlerine göre, KYA koroner arter hastalığı eş değeri olması nedeniyle, LDL kolesterol seviyesi ≥ 70 mg/dl, trigliserid düzeyi ≥ 150 olanlar ve /veya antihiperlipidemik ilaç kullananlar olarak kabul edildi. Sigara ve alkol kullanıcıları; son bir yıl içinde halen aktif olarak bu maddeleri kullananlar olarak kabul edildi.

Hastaların EKG'leri değerlendirildi. EKG'ler ritm, ST elevasyonu, ST depresyonu, T negatifliği, dal bloğu varlığı açısından değerlendirildi.

Tam kan parametrelerinde hemoglobin, hematokrit, rdw, pdw verileri değerlendirildi.

Biyokimyasal parametlerden total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, Hba1c, TSH, T3, T4 parametreleri değerlendirildi.

Daha önceden tanımlandığı gibi, her bir koroner arter için distal belirleyici noktalara kontrast maddenin ulaşması için geçen süre kare sayısı olarak ifade edildi. Başlangıç noktası olarak, kontrast maddenin koroner arterin her iki kenarına değip ilerlemeye başladığı an; son nokta olarak kontrast maddenin LAD için mustage (bıyık) denilen noktaya ulaştığı an, RCA için posterolateral arterin ilk yan dalını verdiği an, Cx için en uzun dalın distal bifurkasyonunun görüntülediği an alındı. LAD uzun seyirli olduğu için bulunan değer 1,7'ye

bölünerek standardize edildi. Çalışmamızda, referans ortalama değerlerin standart 2 üzeri alındı ve LAD için 38, Cx için 28 ve RCA için 26 değerlerinin üzeri KYA olarak kabul edildi (33).

İstatistiksel analiz

Çalışmadan elde edilen veriler elektronik ortama aktarılarak SPSS 17 programında analiz edilmiştir. Frekanslar yüzde olarak verildi. Normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk ile test edildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Değişkenler Mann Whitney analizi ile test edildi. Yaş, LDL, HDL, TG, HBA1C değerleri ile TFC arasındaki ilişki Spearman's korelasyon testi ile değerlendirildi.

BULGULAR

KYA saptanan 94 hastanın ortalama yaşı $55,8 \pm 1,2$ (min yaş 31 maximum yaş 82) 'dir. Kadınların ortalama yaşı $60,5 \pm 10,3$, erkeklerin ortalama yaşı $53,7 \pm 12,1$ 'dir. Cinsiyet, klinik risk faktörleri, başvuru sırasındaki klinik tanıları tablo 3'te gösterildiği gibidir. En sık görülen risk faktörü olarak hiperlipidemi saptanmış olup, %89,4 hastada mevcuttur. Hastaların başvuru kliniklerine bakıldığında en sık kararlı anjina iken (%34), 2.sırada USAP (%33) gelmektedir.

Tablo 3: KYA 'lı hastaların cinsiyet, klinik risk faktörleri, başvuru sırasındaki klinik tanıları

	n	%
Kadın	29	30,9
Erkek	65	69,1
HT	41	43,6
DM	17	18,1
HL	84	89,4
Sigara	43	45,7
Alkol	10	10,6
Stabil anjina	33	34
USAP	31	33
NSTEMI	14	14,9
Yeni tanı kalp yetmezliği	8	8,5
STEMI	5	5,3
AV tam blok	2	2,1
Ventriküler Taşikardi	1	1,1
Yeni tanı AF	1	1,1

HT: hipertansiyon DM: diyabetes mellitus HL: hiperlipidemi NSTEMI: non ST elevasyonlu miyokard infarktüsü MI: miyokard infarktüsü AF: atriyal fibrilasyon USAP: unstabil anjina pectoris STEMI: st elevasyonlu miyokard infarktüsü

Hastaların başvuru anındaki ritmleri ve ekg değişiklikleri tablo 4'de gösterildiği gibidir. Hastaların EKG'leri incelendiğinde T negatifliği en sık görülen EKG anormallliği olarak saptanmıştır ve 29 hastada mevcuttur. Hastaların 16'sında anterior derivasyonda, 7 hastada ise inferior derivasyonlarda saptanmıştır. Hastaların 11'inde ST depresyonu, 3 hastada anterior ST elevasyonu, 2 hastada inferior ST elevasyonu, 6 hastada sağ dal bloğu, 5 hastada sol dal bloğu saptanmıştır.

Tablo 4: Hastaların ritimleri ve ekg değışiklikleri

Hastanın ritmi	Hasta sayısı n (%)
Sinüs ritmi	83 (88,3)
AF	8 (8,5)
AV tam blok	2 (2,1)
SVT	1 (1,1)
T negatifliği	29 (30,9)
ST depresyonu	11 (11,7)
ST elevasyonu	5 (5,3)
Dal bloğu(sol veya sağ dal)	11 (11,7)

SVT: supraventriküler taşikardi, AF: atriyal fibrilasyon

Hastaların total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, HBA1C ve TSH değeri ve tam kan parametrelerinin sayısal değeri tablo 5’de gösterilmiştir.

Tablo 5: Biyokimyasal parametrelerin ortalama değeri

Parametre	Ortalama değeri
Total kolesterol (mg/dl)	188
LDL (mg/dl)	108
HDL (mg/dl)	44
Trigliserid (mg/dl)	181
Hba1c	6
TSH (uIU / ml)	2,7
Hemoglobin (g/dl)	14,2
Hematokrit (%)	42,5
Platelet (K /uL)	227
RDW (%)	13,9
PDW (%)	48,1

LDL: low density lipoprotein HDL: high density lipoprotein TSH: tiroid stimulan hormon RDW: red blood cell distribution with PDW: platelet distribution with

Ejeksiyon fraksiyonu ortalama $57,5 \pm 1$ olarak saptandı ve 19 hastada duvar hareket bozukluğu mevcuttu. Hastaların koroner anjiyografileri incelendiğinde, 54 hastada 1, 21 hastada 2, 19 hastada 3 koroner arter de hastalık saptanmış. Tablo 6’da görüldüğu gibi en fazla tutulan koroner arter LAD ‘dir. Ortalama TIMI frame count değeri LAD için 39,3, CX için 24,2, RCA için 17,1 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 6: KYA olan arterlerin sayısı

Arter ismi	Hasta sayısı n (%)
LAD	39 (41,5)
CX	3 (3,2)
RCA	12 (12,8)
LAD, CX	17 (18,1)
CX, RCA	1 (1,1)
LAD, RCA	3 (3,2)
LAD, CX, RCA	19 (20,2)

LAD: left anterior descending arter CX: sirkumfleks RCA: right koroner arter

Hastaların takip formları incelendiğinde 59 hastanın kontrole gelmediği, kontrole gelen hastaların 21 tanesinde sorun olmadığı, 8 hastada tekrarlayan anjina, 2 hastada kalp yetmezliği, 3 hastada atriyal fibrilasyon, 1 hastada ani kardiyak ölüm geliştiği anlaşılmıştır.

KYA'lı erkek ve kadınların karşılaştırıldığı koroner risk faktörleri tablo 7'de görüldüğü gibidir. Diyabet sıklığı kadınlarda ($p=0,03$) nikotin kullanımı ise erkeklerde ($p=0,00$) istatistiksel olarak anlamlı olacak yüksektir. Her 3 arterdeki TFC değeri, TG değerleri, sorumlu arter sayısı ve hiperlipidemi pozitifliği erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. Tablo 8 'de gösterildiği gibi CX TFC değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır. Erkek ve kadın hastaların başvuru kliniklerine bakıldığında erkek hastalarda sıklıkla kararlı anjina pectoris görülürken, kadın hastalarda USAP ön plandadır ve STEMI ile başvuran hastaların hepsi tablo 9'de gösterildiği gibi erkektir.

Tablo 7: Kadın ve erkeklerin koroner risk faktörleri açısından karşılaştırılması

	Erkek (%)	Kadın (%)	p değeri
HT	24 (36,9)	17 (58,6)	0,051
DM	9 (12,3)	8 (31)	0,03*
HL	31 (47,7)	18 (62,1)	0,2
SİGARA	31 (58,5)	4 (13,8)	0,000*
ALKOL	9(13,8)	1 (3,4)	0,13

HT: hipertansiyon DM: diyabetes mellitus HL: hiperlipidemi * $p<0,05$

Tablo 8: Erkek ve kadın hastalardaki TFC değerleri ve sorumlu arter sayısının kıyaslanması

	Erkek (n)	Kadın (n)	p değeri
LAD TFC	40,2 ±12,9	37,2 ± 6,8	0,301
CX TFC	25,4 ±8,5	21,5 ± 5,7	0,045*
RCA TFC	17,7 ±7,0	15,8 ± 7,6	0,189
Sorumlu arter sayısı	1,7 ± 0,8	1,4 ±0,7	0,098

TFC: timi frame count LAD: left anterior descending arter CX: sirkumfleks RCA: right koroner arter *p<0,05

Tablo 9: Erkek ve kadın hastaların başvuru klinikleri

Klinik	Erkek n (%)	Kadın n (%)
USAP	19 (29,2)	12 (41,4)
NSTEMI	10 (15,4)	4 (13,8)
STEMI	5 (7,7)	0 (0)
Stabil anjina	23 (35,4)	9 (31,0)
Yeni tanı KKY	6 (9,2)	2 (6,9)
Av tam blok	1 (1,5)	1 (3,4)
Yeni tanı AF	1 (1,5)	0 (0)
Ventriküler Taşikardi	0 (0)	1 (3,4)

KKY: konjestif kalp yetmezliği USAP: unstabil anjina pektoris NSTEMI: nonST elevasyonlu miyokard enfarktüsü STEMI: st elevasyonlu miyokard enfarktüsü, AF: atriyal fibrilasyon

Hiperlipidemisi olan ve olmayan hastalar kıyaslandığında LAD ve RCA'daki TFC değerleri hiperlipidemisi olan grupta daha yüksek bulunmasına rağmen tablo 10' de gösterildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 10: Hiperlipidemisi olan hastalarla olmayan hastaların TFC değerlerinin karşılaştırılması

Arter ismi	HL pozitif	HL negatif	p değeri
LAD TFC	39,4±11,5	38,4±11,2	0,788
CX TFC	24± 7,8	25,9± 9,4	0,492
RCA TFC	17,3 ±7,1	15,8 ± 8,2	0,534

HL: hiperlipidemi TFC: timi frame count LAD: left anterior descending arter CX: sirkumfleks RCA: right koroner arter

TG yüksekliği olan grupta, olmayan grup arasındaki TFC kıyaslandığında her 3 arterde de TG yüksekliği olan grupta TFC sayısı ve sorumlu arter sayısı daha fazladır ve LAD TFC arasındaki fark tablo 11' de gösterildiği gibi istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tablo 11: TG yüksekliği olan ve olmayan grubun TFC değerlerinin karşılaştırılması

Arter ismi	TG yüksek olan	TG düşük olan	p değeri
LAD TFC	41,6±13,9	37,6± 9,1	0,039*
CX TFC	26,2 ± 8,9	22,8± 7,0	0,061
RCA TFC	18,3± 7,1	16,3 ± 7,3	0,149
Arter sayısı	1,7 ± 0,8	1,5 ± 0,7	0,142

TG: trigliserid TFC: timi frame count LAD: left anterior descending arter CX: sirkumfleks RCA: right koroner arter, *p<0,05

MI kliniği ile başvuranlar ile başvurmeyenler kıyaslandığında LAD, CX TFC değerleri MI kliniği olanlarda daha yüksek saptanmıştır ancak istatistiksel olarak tablo 12’ de gösterildiği gibi anlamlı değildir.

Tablo 12: MI olan hastalarla olmayan hastaların TFC değerlerinin karşılaştırılması

	MI olan hastalarda	MI olmayan hastalarda	p değeri
LAD TFC	41,0± 10,4	38,8± 11,7	0,266
CX TFC	26,5 ± 8,9	23,6 ± 7,7	0,206
RCA TFC	15,1 ±6,6	17,6 ± 7,3	0,234
Arter sayısı	1,6 ± 0,7	1,6 ± 0,8	0,560

TFC: timi frame count MI: miyokard enfarktüsü LAD: left anterior descending arter CX: sirkumfleks RCA: right koroner arter

T negatifliği olan grupla, olmayan grup karşılaştırıldığında, her 3 arterdeki TFC değeri ve sorumlu arter sayısı, T negatifliği olmayan grupta daha yüksektir; ancak istatistiksel olarak tablo 13’de gösterildiği gibi anlamlı değildir.

Tablo 13: T negatifliği olmayan ve olan grubun TFC değerlerinin karşılaştırılması

	T negatifliği olmayan	T negatifliği olan	p değeri
LAD TFC	39,8 ± 12,8	38,1± 7,7	0,941
CX TFC	25,1 ± 8,4	22,2± 6,5	0,160
RCA TFC	17,4 ± 7,7	16,4± 6,0	0,652
Sorumlu arter sayısı	1,7± 0,8	1,4± 0,6	0,182

TFC: timi frame count LAD: left anterior descending arter CX: sirkumfleks RCA: right koroner arter, *p<0,05

HT’u olan hastalarla olmayan hastalar karşılaştırıldığında, HT ‘u olan hastaların her 3 arterdeki TFC değerleri ve sorumlu arter sayısı, olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Ancak tablo 14 ‘de gösterildiği gibi istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bununla birlikte,

DM'u olan hastalarda, HT'u olanların aksine, her 3 arterdeki TFC değerleri ve sorumlu arter sayısı daha düşüktür.

Tablo 14: HT ve DM si olan hastalarla olmayan hastaların TFC değerlerinin karşılaştırılması

	HT(+)	HT(-)	p * değeri	DM(+)	DM(-)	p ** değeri
LAD TFC	41,2 ±11,5	37,8±11,3	0,110	39,0± 11,3	39,3±11,5	0,731
CX TFC	24,9 ± 25	23,6±7,5	0,410	22,7 ± 7,2	24,5±8,1	0,455
RCA TFC	18,1± 7,3	16,3±7,1	0,152	16,0± 8,3	17,4±7,1	0,400
Arter sayısı	1,7 ± 0,8	1,5±0,7	0,346	1,4 ± 0,5	1,6±0,7	0,214

HT: hipertansiyon DM:diyabetes mellitus TFC: timi frame count LAD: left anterior descending arter CX: sirkumfleks RCA: right koroner arter, *HT olan ve olmayan grubun karşılaştırılması **DM olan ve olmayan grubun karşılaştırılması

Sigara kullanan hastalarla, kullanmayan hastalar kıyaslandığında, her 3 arterdeki TFC değerleri ve sorumlu arter sayısı daha fazla saptanmış, ancak tablo 15'de gösterildiği gibi bu farklılık istatistiksel anlama ulaşmamıştır.

Tablo 15: Sigara kullanan hastalarla kullanmayan hastaların TFC değerlerinin karşılaştırılması

	Nikotin kullananlar	Nikotin kullanmayanlar	p değeri
LAD TFC	40,2±13,7	38,5±9,2	0,673
CX TFC	25,1± 9,6	23,4 ± 6,3	0,566
RCA TFC	18, ±7,4	16,4 ±7,0	0,338
Arter sayısı	1,6±0,8	1,5 ± 0,8	0,550

TFC: timi frame count LAD: left anterior descending arter CX: sirkumfleks RCA: right koroner arter, *p<0,05

Tablo 16'da gösterildiği gibi dal bloğu olmayan hastaların TFC değerleri her 3 arterde de yüksek ve CX TIMI TFC arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 16: Dal bloğu olan hastalarla olmayan hastaların karşılaştırılması

	Dal bloğu var	Dal bloğu yok	p değeri
LAD TFC	33,7 ±6,8	40,0 ±11,7	0,066
CX TFC	16,1 ±3,3	25,3 ±7,8	0,000*
RCA TFC	14,3±7,4	17,5±7,2	0,120

TFC: timi frame count LAD: left anterior descending arter CX: sirkumfleks RCA: right koroner arter, *p<0,05

Tablo 17'de görüldüğü gibi LAD tutulumu olan hastalarda ek olarak tutulan arter sayısının artmasıyla LAD TFC değerinde artmıştır. Bu artış istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,010) .

Tablo 17: Sorumlu arter sayısının artmasıyla LAD TFC değerinin değerlendirilmesi

Yavaş akımdan sorumlu arterler	TFC DEĞERİ
LAD	32,4
LAD+CX, LAD+RCA	42,0
LAD+CX+RCA	51,2
p değeri	0,010*

TFC: timi frame count LAD: left anterior descending arter CX: sirkumfleks RCA: right koroner arter, * $p<0,05$

Yaş, LDL, HDL, TG, HBA1C değerleri ile TFC arasındaki ilişki Spearman's korelasyon testi ile değerlendirildi. LAD TFC ile TG düzeyi arasında düşük korele ($r^2=0,2$) pozitif ilişki saptandı, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,053$).

TARTIŞMA

Dünyada ve ülkemizde kalp hastalıkları ile ilişkilendirilmiş olan ölümler, tüm nedenlere bağlı ölümler arasında ilk sırada yer almaktadır. Bu konuda yapılan çok yönlü çalışmalar ile erken tanı ve etkin tedavi yöntemleri araştırılmış ve kardiyovasküler sistem kaynaklı mortalite ve morbiditede azalma sağlanması amaçlanmıştır.

Ateroskleroz, erken evrede damar duvarı içerisinde bulgu vermeyen patolojik bir süreçtir. Hatta bu damar duvarında oluşan depositlerin, lümeneye değil de damar duvarına doğru ilerlemesi ile pozitif remodelling olarak adlandırdığımız süreçte, lümen içi anatomi normal olarak izlenir. Endotel disfonksiyonunun gösterildiği KYA, koroner arter hastalığının erken evresi gibi düşünülebilir.

KYA patofizyolojisi net olarak tanımlanmamış sık bir anijografik bulgudur. Literatürde uzun dönem prognozu ve tedavisi net olmayan bu kavramın, hastaları inceleyerek kliniğe geliş şekillerini ve doğal seyrini, geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin bu kavrama etkisini araştırmayı amaçladık.

Kliniğimizde Ocak 2012-Nisan 2016 tarihleri arasında KAG yapılan 2727 hastanın 98 tanesinde KYA saptanmıştır. Kliniğimizde KYA sıklığı %3.5 olarak saptanmıştır. Benzer çalışmalarda da sıklığı %1-7 arasında saptanmıştır(47,54) .

Sendrom Y olarak da bilinen patofizyolojisi ve prognozu tam olarak aydınlatılamamış KYA için, bazı çalışmalar erkek cinsiyeti risk faktörü olarak kabul ederken, bazıları bunu desteklememektedir (63,64). Bizim çalışmamızda da erkek cinsiyet % 69,1 değeriyle yüksek oranda bulundu. Ayrıca erkek hastalardaki her 3 arterdeki TFC değeri ve sorumlu arter sayısı daha fazla bulundu ve CX TFC değeri istatistiksel olarak anlamlı saptandı (bkz tablo 8). Ek olarak erkek hastalarda MI (NSTEMI+STEMI) görülme oranı %23,1 iken kadınlarda %13,8'dir ve şaşırtıcı şekilde tüm STEMI geçiren hastalar erkektir (bkz tablo 9). Bu durum erkek cinsiyetin KYA için bir risk faktörü olduğunu ve ayrıca prognozunun da erkeklerde daha kötü olabileceğini düşündürebilir.

KYA, tıkaçıcı koroner arter hastalığına göre daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır (54). Benzer şekilde bizim hastalarımızın ortalama yaşı 55,8±1 yıl olarak bulunmuştur. Erkeklerin (53,7±12,1) ve kadınların (60,5±10,3) ortalama yaşları birbirine yakındır. Yine benzer bir çalışmada ortalama yaş 52±10 yıl olarak saptanmıştır (63).

KYA'lı hastalarda başvuru semptomu sıklıkla göğüs ağrısı olarak bildirilmektedir. Çeşitli çalışmalarda hastalar tipik ve atipik göğüs ağrısı olarak değerlendirilmiştir. Bazı çalışmalar tipik göğüs ağrısı sıklığını yüksek bulurken (65) bazıları atipik göğüs ağrısını sık

bulmuşlardır (54). Hastaların başvuru kliniklerinin değerlendirildiği çalışmamızda kararlı anjina %34, USAP %33, NSTEMI %14,9 oranında saptanmıştır. Dolayısıyla en sık semptom göğüs ağrısıdır ve tipiktir. Daha önceden çeşitli çalışmalarda KYA ve MI kliniği olan hastalar değerlendirilmiştir. Yetkin ve arkadaşları, MI kliniği ile gelen normal epikardiyal koroner arterleri olan KYA'lı hastalarla, MI kliniği olmayan normal koroner arterli hastaları karşılaştırmıştır ve KYA MI kliniğinin sorumlusu olarak öne sürülmüştür (66) . Kaapor ve arkadaşları koroner anjiyografi sırasında göğüs ağrısı ve ST segment elevasyonu olan 3 hastada KYA saptamışlar ve sublingual nitrat sonrası ST segment elevasyonunun düzeldiğini göstermişlerdir (51) . Pravin ve arkadaşları, 49 koroner yavaş akım ile 51 normal koroner arter grubu arasında yaptıkları çalışmada, klasik anjina semptomlarını koroner yavaş akım grubunda %82, normal koroner arter grubunda %32 oranında saptamışlardır ($p<0.01$). Pozitif egzersiz test oranını ise koroner yavaş akım grubunda %71, normal koroner arter grubunda %42 oranında saptamışlardır ($p<0.01$) (36). Egzersiz testi esnasında, 29 yaşında bir hastada ST segment elevasyonu görülmesi üzerine yapılan koroner anjiyografide KYA saptanmıştır (67).

Egzersiz testi ve koroner anjiyografi esnasında epikardiyal darlık olmadan rapor edilen geçici ST yükselmeleri KYA'da mikrovasküler hastalığın dinamik bir süreç olduğunu gösterebilir. Bizim vakalarımızda akut koroner sendrom sıklığı (USAP, NSTEMI, STEMI) %53.2 olarak saptanmıştır. Bu durum masum görünüşünün altında KYA'da oluşan ciddi iskemi varlığının kanıtı olabilir.

Hastaların elektronik takip formları incelendiğinde, 94 hastanın 59'unun (%62,7) kontrole gelmediği, 35 hastanın 21'inde (%22,3) sorun olmadığı, 8 hastada (%8,5) tekrarlayan anjina, 2 hastada (%2,1) kalp yetmezliği, 3 hastada (%3,1) atriyal fibrilasyon, 1 hastada ani kardiyak ölüm geliştiği anlaşılmıştır. Beltrame ve arkadaşları, 47 koroner yavaş akım ve kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada, koroner yavaş akım hastalarının daha sıklıkla sigara içicisi olduklarını, istirahat göğüs ağrısının daha sık olduğunu ve yoğun bakım ünitelerine yatışın daha fazla olduğunu saptamışlardır. Hastaların 3'ünde (%6) miyokard infarktüsünü düşündüren EKG ve kardiyak enzim değişiklikleri saptamışlardır. Aynı çalışmada, istirahat EKG değişimlerinin koroner yavaş akım grubunda daha sık olduğunu (49'a karşın 21 $p<0.01$) saptamışlardır. Hastaların %75 'i akut koroner sendrom tanısıyla koroner anjiyografiye alınmıştır. Beş hastada (%8) ST elevasyonu ve MI ile uyumlu kreatinin kinaz artışı saptamışlardır. Bir hastada ventriküler taşikardi görülmüştür. Hastaların %36'sında anormal ST/T değişimleri bulunmuştur. Hastaların 21 ay takibi sonrasında %84' ünde göğüs ağrısında

tekrarlama olduğu belirtilmiştir (45). Kontrole gelen hasta sayımız fazla olmasada tekrarlayan göğüs ağrısı en sık sorun olarak görülebilir.

Bu durum bize, KYA'ın ne kadar geniş spektrumda sorunlara sebep olabileceğini, klinik özellikleri net olmamasına rağmen, tekrarlayan anjina, ritm ve ileti bozukluklarının KYA için beklenen sorunlar olabileceğini düşündürebilir. (46). Köşüş ve arkadaşları KYA'lı olgularda, kalp hızı değişkenliği ve QT parametrelerini bozulmuş saptamışlardır. Azalmış kalp hızı değişkenliği ve artmış miyokardiyal repolarizasyon heterojenitesinin bu hastalarda ani kardiyak ölüm için artmış riskin göstergesi olabileceği ifade edilmiştir (52).

KYA'lı hastalarda, T dalga değişimleri ile olan güçlü ilişkinin, T dalgasının mikrovasküler disfonksiyonun bir göstergesi olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür(52). Çalışmamızda en sık saptanan EKG anormalliği de benzer şekilde T negatifliğidir (bkz tablo 4). T dalgası değişimlerinin mikrovasküler disfonksiyonun bir göstergesi olabileceği düşünülse de EKG değişimi olmayan hastaların azımsanmayacak ölçüde olması (38 hasta %40), istatistiksel olarak anlamlı olmasa da her 3 arterdeki TFC değerinin T negatifliği olmayan hastalarda daha yüksek olması (bkz tablo 13) EKG değişimlerinin tanıda çok önemli yer tutmayacağının göstergesi olabilir.

Yapılan bir çalışmada, KYA' lı hastalarda sol dal bloğu sıklığı fazla gösterilmiş ve bu hastalarda ileti bloğu olmayanlara göre TIMI frame sayısı daha yüksek bulunmuş ve sağ dal bloğu sıklığı ise yüksek bulunmamıştır. Bu durumu, mikrovasküler spazmin neden olduğu artan laktat seviyelerinin iletim yolunu bozabilecek olmasına bağlamışlardır (69). Bizim çalışmamızda ters olarak dal bloğu olmayan hastalarda her 3 arterdeki TFC değeri daha yüksek bulunmuş ve CX TFC değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (bkz tablo 16). Bu istatistiksel verinin dal bloğu olan hasta sayımızın azlığı (n=11) nedeniyle sol ve sağ dal bloğunun birlikte değerlendirilmesinde kaynaklanabileceği düşünülebilir.

Çeşitli çalışmalarda KYA için farklı risk faktörleri saptanmasına rağmen, genel olarak sigara içen orta yaş erkeklerde daha sık görüldüğü bu duruma sıklıkla hipertansiyon ve hiperlipidemi eşlik ettiği görülmektedir. Özellikle yurdumuzda yapılan koroner yavaş akım çalışmalarında klinik karakteristikler ve çalışmamızla kıyaslanması Tablo 18' de gösterilmiştir.

Tablo 18: Çeşitli çalışmalardaki koroner yavaş akım klinik karakteristikleri

Çalışma	HT	HL	DM	Sigara	Erkek
Nurkelam ve arkadaşları	%38	%15	%15	%41	%83
Yazıcı ve arkadaşları	%10	-	-	%65	%55
Yılmaz ve arkadaşları	%36	-	-	%27	%35
Tanrıverdi ve arkadaşları	%65	%52	-	%47	%50
Cin ve arkadaşları	%42	-	-	%36	%57
Beltrame ve arkadaşları	%38	%15	%11	%32	%68
Çalışmamız	%43.6	%89.4	%18.1	%45.7	%69.1

HT: hipertansiyon HL: hiperlipidemi DM: Diyabetes mellitus

Bizim çalışmamızda HL dışındaki risk faktörleri açısından benzere yakın sonuçlar çıksa da, HL oranı oldukça yüksek saptanmıştır. Kontrol grubumuz olmadığı için kıyaslayamasa da KYA'lı hastalarda ortalama TG (trigliserid) düzeyleri 188 mg /dl olarak saptanmıştır. Diğer lipitlere kıyasla TG yüksekliği dikkat çekmektedir. Sezgin ve arkadaşları, Yazıcı ve arkadaşları, Nurkelam ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalarda HDL, LDL ve TG düzeyleri açısından koroner yavaş akım ile normal koroner arter grubu arasında farklılık saptamamışlardır (57,70). Yılmaz ve arkadaşları 51 erkek, 37 kadın koroner yavaş akımlı hasta üzerinde yaptıkları araştırmada kontrol grubuna göre total kolesterol, LDL, beden kitle indeksini belirgin olarak yüksek saptamışlar, koroner yavaş akım hastalarında metabolik sendrom sıklığını daha fazla bulmuşlardır (68). Çalışmamızda TG yüksekliği olan ve olmayan KYA'lı hastalar kıyaslandığında (bkz tablo 11), her 3 arterdeki TFC değeri ve sorumlu arter sayısı TG yüksekliği olan grupta daha fazladır, LAD TFC değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ve düşük korelasyon saptanmıştır ($r^2=0,2$ $p=0.053$). Çalışmamız retrospektif bir çalışma olmasından dolayı, hastalarımız metabolik sendrom ve insülin rezistansı açısından değerlendirilememiştir. Daha önceki çalışmalarda insülin direnci ve metabolik sendrom açısından değerlendirmeler yapılmıştır. Binak ve arkadaşları, koroner yavaş akım hastalarında bozulmuş glukoz toleransının daha sık olduğunu, Turhan ve arkadaşları ise yine metabolik sendrom sıklığını daha sık saptamışlardır (71,72). Bizim çalışmamızda da hastalar ileriye dönük incelense belki metabolik sendrom ve glukoz

intoleransı yönünden anlamlı sonuçlar ortaya çıkabilirdi. Şaşırtıcı şekilde DM sıklığı %18,1 olan çalışmamızda, DM olmayan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da her 3 arterdeki TFC değerleri ve sorumlu arter sayısı daha yüksektir (bkz tablo 14). Bu durum hastaların antiglisemik tedavi almasından, glukoz kontrolünün iyi olmasından ve istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde diyabetik kadınların fazla olmasından kaynaklanabilir (bkz tablo 7). TG yüksekliği glukoz intoleransının sekonder sonucu olabilse de, TG düzeylerini düşüren fenofibratlarla KYA'lı hastalarda TFC değerlerinin düzelişip düzelenmediğini gösteren bir çalışma yoktur. Bu konudaki çalışmalar statinlerle yapılmıştır. Endotelial disfonksiyonun, CFR'nin ve mikrovasküler reaktivitenin statinler ile düzelebileceği gösterilmiştir (73,74). Bu yararlı etkilerin endotelial nitrik oksit salınımına bağlı olabileceğini gösteren önemli kanıtlar mevcuttur (75). Buna ek olarak, statinlerin bu yararlı etkilerinin sadece lipid düzeylerini düşürmesinden değil, pleotropik etkilerinden de kaynaklanabileceği düşünülmüştür (76). KYA'lı hastalarda atorvastatinle yapılan 8 haftalık bir tedavi sonrasında, dar epikardiyal koroner arterlerde CFR 'nin arttığı, bu artmaya ek olarak hiperemik kan akım velositesinde artma ve istirahat kan akım velositesinde azalma olduğu izlenmiştir (77). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da HL olan grupta LAD ve RCA TFC sayısı tablo 10'da görüldüğü gibi yüksektir. Kesin tedavisi belli olmamakla birlikte çalışmalar ışığında statin tedavisinin KYA'lı hastalarda faydalı olabileceği düşünülebilir.

Sigara, KYA sürecine çeşitli mekanizmalarla katkıda bulunmaktadır. Kan, plazma viskozitesinde ve hematokritte artma meydana getirir. Kronik süreçte daha belirgin olan, sistolik ve diyastolik basınçta, damar dirençlerinde artma, barorefleks aktivitede azalma, periferik kan akımında azalma oluşturur (80). Küçük ve direnç arterlerinde endotel bağımlı dilatasyonda azalma yaratır. Endotelin seviyelerinde artma, NO seviyelerinde azalma yaratır (81). Lipid profiline olumsuz etki olarak LDL ve trigliserid seviyelerinde artış, HDL seviyesinde azalma yaratır ve ateroskleroz gelişimine bu yolla da katkıda bulunur. Okside olmuş LDL seviyeleri de sigara içenlerde belirgin olarak artmış bulunmuştur (84,85). Çalışmamızda, sigara içme oranı tablo 18'de görüldüğü gibi diğer çalışmalarla hemen hemen benzer olarak %45,7'dir ve sigara içmeyen KYA'lı hastalarla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, tablo 15'da görüldüğü gibi her 3 arterdeki TFC sayısı ve sorumlu arter sayısı daha fazladır. Bu durum sigaranın KYA kliniğindeki olumsuz rolünün kanıtı olabilir.

HT ve mikrovasküler fonksiyonlara yönelik yapılan bir çalışmada normal koroner arterleri olan hastalarda prehipertansiyon ve orta derecede yüksek hipertansiyonun mikrovasküler disfonksiyona neden olduğu gösterilmiş (86). Daha önceden bahsedildiği gibi

koroner akım dominant olarak diyastolde meydana gelmektedir. Bu nedenle sol ventriküler diyastolik fonksiyonlarda HT nedeniyle gelişen bozulma, bozulmuş CFR'nin önemli bir sebebidir (87). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, HT'ü olan hastaların her 3 arterindeki TFC değerleri ve sorumlu arter sayısı, olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (bkz tablo 14). Bu bulgu, HT 'nin KYA üzerindeki olumsuz etkisini destekliyor olabilir. KYA'nın sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları üzerine etkisi konusunda fikir birliği yoktur. Tanrıverdi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, KYA'lı hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarında bozulma saptamışlardır (88). Zencir ve arkadaşları ise KYA'lı hastalarda sistolik ve diyastolik fonksiyonların korunduğunu tespit etmiştir (89). Başka bir çalışmada, KYA'lı hastalarda diyastolik fonksiyonların sistolik fonksiyonlardan daha önce bozulduğu ve bölgesel diyastolik disfonksiyonun miyokard fonksiyonlarındaki bozulmanın erken bir işareti olduğu gösterilmiştir (90). HT'lu hastalardaki daha yüksek TFC değerleri belki de, diyastolik disfonksiyona bağlı olarak, daha fazla bozulmuş mikrovasküler fonksiyonun göstergesi olabilir.

Yapılan benzer bir çalışmada 96 yavaş akımlı hastanın 36 tanesinde 1, 27 tanesinde 2, 33 tanesinde 3 arter tutulumu gözlenmiş, tutulan damar sayısı arttıkça TFC değeri artmış ve benzer şekilde bu hastalardaki lipid parametreleri de artış göstermiştir. Bu çalışmada daha önceki literatürlere ters olarak, en fazla tutulan arter LAD olarak tespit edilmemiş, her 3 arterin de eşit oranda tutulduğu görülmüştür. Çok damar tutulumunun, daha şiddetli, yaygın ve kötü prognozlu bir hastalığı işaret ettiği savunulmuştur (54). Bizim çalışmamızda da hastaların koroner anjiyografileri incelendiğinde 54 hastada 1, 21 hastada 2, 19 hastada 3 arterde hastalık saptanmıştır. Tablo 6'da gösterildiği gibi tek arter tutulumunda, en sık LAD etkilenirken, toplam 78 hastada tek başına ya da diğer arterlere eşlik edecek şekilde LAD tutulmuştur. Bu çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da tablo 17'de görüldüğü üzere arter tutulumu arttıkça LAD TFC değeri de artmıştır ($p=0.010$). Yine benzer olarak LAD TFC değeri arttıkça, TG düzeyleri de artmaktadır. Tablo 12 'da gösterildiği gibi MI kliniği ile gelen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da LAD, CX TFC değeri daha yüksektir. Bu sonuçlar bize arter tutulumu ve TFC değeri arttıkça prognozu kötü olabilecek bir kliniğe gidişi gösterebilir.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızda kontrol grubunun olmaması ve prognoz açısından 94 hastadan ancak 35'inin (%37,2) takiplerine ulaşılabilmesi önemli bir kısıtlamadır. Retrospektif bir çalışma olması nedeniyle TG düzeyleri yüksek olan hastalar metabolik sendrom ve insülin direnci yönünden incelenememiştir. Hastaların takiplerinin yalnızca, hastane ortamı bilgilerinden yararlanılarak değerlendirilmesi bazı hastaların takibe gelmemesinden veya başka merkezlere gitmesinden dolayı hastalığın prognozu hakkında olduğundan daha iyi sonuçların çıkmasına neden olmuş olabilir. EKG incelemelerinin geriye dönük olması nedeniyle ve zamanla görüntüleri silinmesinden dolayı, EKG kayıtları QT dispersiyonu gibi ayrıntılı parametreler yönünden incelenememiştir. Yine retrospektif bir çalışma olmasından dolayı EKO verileri diyastolik disfonksiyon açısından ayrıntılı değerlendirilememiştir. Anjiyografi esnasında CFR açısından değerlendirme yapılamamıştır.

SONUÇ

KYA nedeni belirlenemeyen mikrovasküler disfonksiyon ve diffüz aterosklerozla karakterize bir fenomendir. KYA'lı hastalarda risk faktörleri, klinik özelliklerine yönelik yaptığımız bu çalışmada erkek cinsiyet sıklıktadır ve erkek cinsiyette KYA, kadın hastalara göre daha kötü prognozlu olup, tipik göğüs ağrısı ile birlikte seyretmektedir. Akut koroner sendrom sıklığı fazladır ve bu hastalardaki TFC değeri daha yüksektir. Arter tutulumu arttıkça TFC değeri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmaktadır ve arter tutulumu arttıkça hastalık daha ciddi klinik prezentasyonlarla karşımıza çıkabilir. Bu nedenle TFC değeri KYA'daki prognozu öngördüren sayısal bir veri olabilir. EKG değişimleri her hastada olmamakla birlikte, tanı ve prognoz hakkındaki yeri tartışmalıdır. TG değerlerinin ve HL oranının oldukça yüksek olduğu çalışmamız, bu hastalardaki glukoz intoleransının yüksek olabileceğini düşündürülebilir ve TG düzeyleri arttıkça LAD TFC değeri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmaktadır. HT ve sigaranın KYA üzerine etkisi de çalışmamızda desteklenmiştir. En sık tutulan arter LAD'dır. Takiplere gelen hasta sayısı çok olmamakla birlikte en sık problem tekrarlayan anjinaldır. Geniş spektrumda sorunlara sebep olan KYA'nın masum bir hastalık olarak değerlendirilmemesi gerekmektedir ve hasta takibi önemlidir. Çeşitli ajanların tedavide yararı gösterilmekle birlikte, net tedavi konusunda daha fazla çalışmaya ve fikir birliğine gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

- 1.Kemp HG, Vokoanas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med* 1973; 54:735-42.
- 2.Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *JACC* 1983; 1:1359-73.
- 3.Holdright DR, Lindsay DC, Clarke D, Fox K, Poole-Wilson RA, Collins P. Coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Br Heart J* 1993;70: 513-9.
- 4.Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries-A new angiographic finding. *Am Heart J* 1972; 84: 66-71.
- 5.Sezgin AT, Sigirci M, Barutcu I. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 155-161.
- 6.Mosseri M, Yorom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986; 7: 964-972.
- 7.Mangieri M, Machiarelli 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 Diag* 1996; 37: 375-381.
- 8.Kurtoğlu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001; 87(Suppl 8A): 777-779.
- 9.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. *Int J Cardiol* 2004;97(1): 35-41.
- 10.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.
- 11.Cin VG, Pekdemir H, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Parmaksiz HT, Katircibasi MT, Doven O. Diffuse İntimal Thickening of Coronary Arteries in Slow Coronary Flow. *Japan Heart J.* 2003; 44: 907,919.
- 12.Kozan Ö, Temel Kardiyoloji, İstanbul , 2011,s 24

13. Braunwald Kalp Hastalıkları: A Textbook of Cardiovascular Medicine, C. 2, Edit: Douglas P. Zipes, ve öte. Çev Edit: Emre Aslanger, İtir Şirinoğlu, Nobel Tıp Kitapları LTD. Şti., İstanbul 2007, s. 1103-1104-1105-1107-1108-1109-1111.
14. Chilian, William M. Coronary Microcirculation in Health and Disease: Summary of an NHLBI Workshop. *Current Perspectives Circulation*. 1997; 95 : 522-528
15. Cauty Jr JM. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, eds. *Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine*. 9th Ed. Philadelphia: Elsevier Saunders 2012:1049-74.
16. Cauty JM Jr, Brooks A: Phasic volumetric coronary venous outflow patterns in conscious dogs. *Am J Physiol* . 1990;258:H1457.
17. Grossman Kardiyak Kateterizasyon, Anjiyografi ve Girişim. Edit: Donald S. Baim, Çev Edit: Mahmut Şahin. Nobel Tıp Kitabevleri, 7. Baskı, 2007 İstanbul, s. 335-336-337
18. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002 ;105 : 546-549
19. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001; 104: 2673-2678
20. Valentin F, R. Wayne A, O'Rourke RA, Robert R, Spencer B , Prystowsky E, Nash I *Hurst's The Heart*, 10th Edition Mc Graw-Hill
21. Ragosta M. The clinical assessment of coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2004;11:651-5.
22. McGinn AL, White CW, Wilson RF. Interstudy variability of coronary flow reserve. Influence of heart rate, arterial pressure, and ventricular preload. *Circulation* 1990;81:1319-30.
23. Hamasaki S, Al Suwaidi J, Higano ST, Miyauchi K, Holmes DR Jr, Lerman A. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1654-60
24. Pijls NH, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: validation in humans. *Circulation* 2002; 105:2482-6.
25. Reczuch K, Jankowska E, Porada A, Telichowski A, Derkacz A, Banasiak W, et al. Long-term outcome of conservatively treated patients with borderline coronary lesions-role of the fractional flow reserve measurement. *Kardiol Pol* 2005;62:6-11;12-3

26. Sestito A, Galiuto L, Shueglia GA, Infusino F, Lotrionte M, Crea F, et al. Coronary flow reserve impairment is not related to inflammation in syndrome X patients. *Eur J Echocardiography Eur J Echocardiogr* 2005;6 Suppl 1:S153
27. Voci P, Pizzuto F, Romeo F: Coronary flow: a new asset for the echo lab . *Eur Heart J* 2004; 25: 1867-1879
28. Mateo AO, Artinano AA. Highlights on endothelins: a review *Pharmacol Res.* 1997;36 : 339-51
29. Burckhart BA, Mukerji V, Alpert MA. Coronary artery slow flow associated with angina pectoris and hypertension—a case report. *Angiology.* 1998;49 : 483-7
30. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial. *N Eng J Med.* 1985;312: 932-36
31. Singh S, Kothari SS, Bahl VK. Coronary slow flow phenomenon: an angiographic curiosity *Indian Heart J* 2004; 56: 613-617
32. Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE Clinical and arteriographic characterization of patients with critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial) . *Am J Cardiol.* 1994;74: 531-537
33. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879-88
34. 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: 751-61
35. Temizhan A. Yavaş Koraner Akım. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2003;3:227-229.
36. Pravin K. Goel, Suresh K. Gupta, Ajay Agarwal, and Aditya Kapoor: Slow Coronary Flow: A Distinct Angiographic Subgroup in Syndrome X *Angiology* 2001; 52: 507-514
37. Jian-Jun Li, Bo Xu, Zi-Cheng Li, Jie Qian and Bing-Qi Wei . Is slow coronary flow associated with inflammation? *Medical Hypotheses*, 2006;66: 504-508
38. Al Suwaidi J, Higano ST, Holmes DR Jr, Lennon R, Lerman A. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 1523–8
39. 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: 2704-9

40. Turhan H, Saydam GS, Erbay AR, Ayaz S, Yasar AS, Aksoy Y, Basar N, Yetkin E. Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol.* 2006 ;108 : 224-30
41. Lanza GA, Andreotti F, Sestito A, Sciahbasi A, Crea F, Maseri A. Platelet aggregability in cardiac syndrome X. *Eur Heart J.* 2001 ;22 : 1924-30
42. 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: 117-20
43. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Rand WM, Udelson JE, Karas RH. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001 ;38 : 1843-9
44. Cesar LA, Ramires JA, Serrano Junior CV, Meneghetti JC, Antonelli RH, Luz PL. Slow coronary run-off in patients with angina pectoris: clinical significance and thallium- 201 scintigraphic study. *Braz J Med Biol Res* 1996;29: 605-13
45. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon—a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97: 197-202
46. Savaş S, Hennebry TA, Lozano P, Lazzara R, Schechter E. Coronary slow flow phenomenon and risk for sudden cardiac death due to ventricular arrhythmias: a case report and review of literature. *Clin Cardiol.* 2008 ;31 : 352-5
47. Leone MC, Gori T, Fineschi M. The coronary slow flow phenomenon: a new cardiac “Y” syndrome? *Clin Hemorheol Microcirc* 2008;39 : 185–90
48. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Eng J Med* 1993; 328: 1659-64.
49. Yılmaz H¹, Gungor B, Kemaloglu T. The presence of fragmented QRS on 12-lead ECG in patients with coronary slow flow. *Kardiol Pol.* 2014;72(1):14-9. doi:10.5603/KP.2013.0181
50. Fineschi M, Gori T. Coronary slow flow phenomenon or Syndrome Y. A microvascular angina awaiting recognition. *JACC.* 2010; 56:239
51. 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: 257-61
52. Köşüş A, Sağkan Ö, Dursun İ, Elcik M, Yazıcı M., Şahin M, Yeşildağ O. Yavaş koroner akımlı hastalarda kalp hızı değişkenliği. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2004; 32: 10-15

53. Natalie Cutri a, Christopher Zeitz a, Angela M. Kucia b,c, John F. Beltrame a ST/T wave changes during acute coronary syndrome presentation in patients with the coronary slow flow phenomenon
54. Hawkins BM, Stavrakis S, Rousan TA, Abu-Fadel M, Schechter E. Coronary slow flow - prevalence and clinical correlations. *Circ J* 2012; 76: 936-42
55. Cakmak M, Tanriverdi H, Cakmak N, Evrengul H, Cetemen S, Kuru O. Simvastatin may improve myocardial perfusion abnormality in slow coronary flow. 2008;110(1):39-44.
56. Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, Effects of atorvastatin on coronary flow reserve in patients with slow coronary flow. *Clin Cardiol*. 2007 Sep;30(9):475-9
57. Nurkalem Z, Alper AT, Orhan AL, Mean platelet volume in patients with slow coronary flow and its relationship with clinical presentation. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2008;36(6):363-367
58. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Freedman SB, Horowitz JD. The angiographic and clinical benefits of mibefrandil in the coronary slow flow phenomenon. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:57-62
59. Hashem Danesh Sani, Ali Eshraghi, Mohammad Hassan Nezafati, Nicorandil Versus Nitroglycerin for Symptomatic Relief of Angina in Patients With Slow Coronary Flow Phenomenon: A Randomized Clinical Trial *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2015 Jul;20(4):401-6. doi: 10.1177/1074248415571457. Epub 2015 Feb 20
60. Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol*. 2001;87(6):777-779, 778
61. Topal E, Ozdemir R, Barutcu I. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with slow coronary artery flow. *J. Electrocardiol*. 2006 Apr;39(2):211-8
62. Albayrak S, Ordu S, Yuksel H, Ozhan H, Yazgan O, Yazici M. Efficacy of nebivolol on flow-mediated dilation in patients with slow coronary flow. *Int Heart J*. 2009;50(5):545-553
63. Sadr M. Ali, Saedi S, Saedi T, Madani M, Slow coronary flow benign or ominous? *Anadolu Kardiyol Derg* 2015;15(0):00000 DOI:10.5152/akd.2014.5578
64. Fineschi M, Bravi A, Gori T. The "slow coronary flow" phenomenon: evidence of preserved coronary flow reserve despite increased resting microvascular resistances. *Int J Cardiol*. 2008; 21: 358-61
65. Amirzadegan A, Motamed A, Davarpassand T, Shahrzad M, Lotfi- Tokaldany M. Clinical characteristics and mid-term outcomes of patients with slow coronary flow. *Acta Cardiol*. 2012; 67: 583-7

66. Yetkin E, Turhan H, Erbay AR, Aksoy Y, Senen K. Increased thrombolysis in myocardial infarction frame count in patients with myocardial infarction and normal coronary arteriogram: a possible link between slow coronary flow and myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2005;181:193–9
67. Çelik T, İyisoy A, Kursaklıoğlu H, Yüksel Ç, ST elevation during treadmill exercise test in a young patient with slow coronary flow: A case report and review of literature, *International Journal of Cardiology*. 112 (2006) e1 – e4
68. Yılmaz H, Demir I, Uyar Z. Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol*. 2008;63: 579-84
69. Biceroglu S, Yildiz A, Bayata S, Yesil M. Is There an Association Between Left Bundle Branch Block and Coronary Slow Flow in Patients With Normal Coronary Arteries, 2007 Dec-2008 Jan;58(6):685-8. Epub 2007 Nov 7
70. Yazıcı M, Aksakal E, Demircan S, Şahin M, Sağkan O Koroner yavaş akım inflamasyonla ve prokoagulan durumla ilişkili midir? *Anadolu Kardiyol Derg*. 2005;5: 37
71. Binak E., Gunduz H., Sahin M., Kurtoglu N., Dindar I. : The relation between impaired glucose tolerance and slow coronary flow *Int J Cardiol* 2006 ;4:22-24 73
72. Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, Bicer A, Sasmaz H, Yetkin E. Impaired coronary blood flow in patients with metabolic syndrome. *Am Heart J*. 2004;148: 789-94
73. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, et al.: Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X. *Eur Heart J* 2003;24:1999–2005
74. Baller D, Notohamiprodjo G, Gleichmann U, Holzinger J, Weise R, et al.: Improvement in coronary flow reserve determined by positron emission tomography after 6 months of cholesterol-lowering therapy in patients with early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1999;99:2871–2875
75. Kaesemeyer WH, Caldwell RB, Huang J, Caldwell RW Pravastatin sodium activates endothelial nitric oxide synthase independent of its cholesterol-lowering actions. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33:234–241
76. Takemoto M, Liao JK: Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001;21:1712–1719
77. Çalışkan M, Erdoğan D, Gullu H, Topçu M, Effects of Atorvastatin on Coronary Flow Reserve in Patients with Slow Coronary Flow, *Clin. Cardiol*. 30; 475–479 2007

- 78.Erbay AR, Turhan H, Senen K, Yetkin O, Yasar AS, Sezgin AT, Atak R, Cehreli S, Yetkin E. . Documentation of slow coronary flow by the thrombolysis in myocardial infarction frame count in habitual smokers with angiographically normal coronary arteries. *Heart Vessels*. 2004 ;19 : 271-4
- 79.Levenson J . Cigarette smoking and hypertension. Factors independently associated with blood hyperviscosity and arterial rigidity *Arteriosclerosis* 1987 ; 7 : 572-77
- 80.Matetzky S, Tani S, Kangavari S, Dimayuga P, Yano J, Xu H, Chyu KY, Fishbein MC, Shah PK, Cercek B. Smoking increases tissue factor expression in atherosclerotic plaques: implications for plaque thrombogenicity. *Circulation*. 2000 ;102 : 602-4.
- 81.Arosio E, De Marchi S, Rigoni A, Prior M, Lechi A. Effects of smoking on cardiopulmonary baroreceptor activation and peripheral vascular resistance. *Eur J Clin Invest*. 2006 ;36 : 320-5.
- 82.Jorge PA, Ozaki MR, Almeida EA. Endothelial dysfunction in coronary vessels and thoracic aorta of rats exposed to cigarette smoke. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995 ;22 4103
- 83.Raij L, DeMaster EG, Jaimes EA. Cigarette smoke-induced endothelium dysfunction:role of superoxide anion. *J Hypertens*. 2001;19 : 891-7
- 84.Higman DJ, Strachan AM, Buttery L, Hicks RC, Springall DR, Greenhalgh RM, Powell JT. Smoking impairs the activity of endothelial nitric oxide synthase in saphenous vein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16 : 546-52
- 85.Sinha AK, Misra GC, Patel DK. Effect of cigarette smoking on lipid profile in the young. *J Assoc Physicians India*. 1995 ;43 : 185-8
- 86.Erdoğan D, Yıldırım I, Ciftci O, Ozer I , Effects of Normal Blood Pressure, Prehypertension, and, Hypertension on Coronary Microvascular Function, *Circulation*. 2007;115:593-599
- 87.Galderisi M, Cicala S, Caso P, De Simone L, D'Errico A, Petrocelli A, de Divitiis O. Coronary flow reserve and myocardial diastolic dysfunction in arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2002;90:860–864
- 88.Tanriverdi H, Evrengul H, Kilic ID, Taskoylu O, Dogan G,Alpsoy S (2010) Aortic pressures, stiffness and left ventricular function in coronary slow flow phenomenon. *Cardiology*. 116:261-267
- 89.Zencir C, Cetin M, Gungor H, Karaman K, Akgullu C, Eryilmaz U, Avcil M (2013) Evaluation of left ventricular systolic and diastolic functions in patients with coronary slow flow phenomenon. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 41: 691–696

90. Li Y, Wang Y, Jia D, Lv Y, Assessment of risk factors and left ventricular function in patients with slow coronary flow, Heart Vessels DOI 10.1007/s00380-014-0606-4