

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER YAVAŞ AKIMLI HASTALARIN HEMOREOLOJİK
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ERDEM DEMİR

DANIŞMAN
YARD.DOÇ.DR. İBRAHİM SUSAM

DENİZLİ - 2011

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

**KORONER YAVAŞ AKIMLI HASTALARIN HEMOREOLOJİK
PARAMETRELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ERDEM DEMİR

DANIŞMAN

YARD.DOÇ.DR. İBRAHİM SUSAM

DENİZLİ - 2011

Yard.Doç.Dr. İbrahim SUSAM danışmanlığında Dr.ERDEM DEMİR tarafından yapılan "Koroner yavaş akımlı hastaların hemoreolojik parametrelerinin değerlendirilmesi" başlıklı tez çalışması, 20/12/2011 tarihinde yapılan tez savunma sınavında değerlendirilmiş ve jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr. Mustafa Kılıç

ÜYE

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Prof. Dr. Dursun BURSINOĞLU
Dip. Tes. No: 56753
Kardiyoloji Uzmanı

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. Y. Tolga Yangınlı
Yangınlı

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylıyorum.
gün 22/ ay 12/ yıl. 2011

Prof. Dr. Mustafa Kılıç

Pamukkale Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanı

Tezimin oluşmasında desteğini eksik etmeyen A.D. Başkanı Prof.Dr. Asuman KAFTAN'a, Prof.Dr. Mustafa KILIÇ, tez danışmanım Yard.Doç. Dr. İbrahim SUSAM'a, Prof.Dr.Dursun DURSUNOĞLU, Yard.Doç.Dr. Y.Tolga YAYLALI, Doç.Dr. Halil TANRIVERDİ hocalarıma ve bu tezin hazırlanmasında büyük katkısı bulunan; Fizyoloji A.D'den Doç. Dr. Melek BOR KÜÇÜKATAY'a, Fzt. Emine KILIÇ TOPRAK'a Uzm. Dr Gülten EMMUNGİL'e, Kardiyoloji A.D.' den Araş. Gör. Burcu ULUDAĞ'a, Araş. Gör Musa ŞANLIALP'e, Biyoistatistik AD.' den Doç.Dr. Beyza AKDAĞ hocama, bölümümüzdeki tüm asistan, teknisyen, hemşire ve diğer personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ONAY SAYFASI.....	III
TEŞEKKÜR.....	IV
İÇİNDEKİLER.....	V
TABLOLAR DİZİNİ.....	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	IX
1.GİRİŞ.....	1
2GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Koroner arterlerin yapısı ve kan akışının endotelial kontrolü.....	3
2.2.Kan akışının mekaniği.....	6
2.3.Koroner kan akışı.....	10
2.4.Koroner Yavaş Akım Fenomeni.....	14
2.5.Hemoreoloji.....	16
2.5.1.Kan viskozitesi.....	16
2.5.2.Plazma viskozitesi.....	18
2.5.3.Hematokrit.....	19
2.5.4.Eritrosit ve deformabilitesi	20
2.5.5.Eritrosit agregasyonu.....	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
3.1.Koroner anjiyografi.....	25
3.2.Eritrosit şekil değiştirme yeteneği	25
3.3.Tam kan ve plazma viskozitesi.....	26
3.4.Eritrosit agregasyonu.....	26

3.5.İstatistiksel analiz.....	26
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA.....	31
SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	38
ÖZET.....	39
YABANCI DİL ÖZETİ.....	40
KAYNAKLAR.....	41

TABLolar VE GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 1. Endotel tarafından sentezlenen homeostazisde çeşitli etkileri olan maddeler.....	4
Grafik 1. Kan viskozitesi ile hematokrit arasındaki ilişki.....	19
Tablo 2. KYA grubu ve kontrol grubunun bazı klinik özellik ve değerleri....	28
Grafik 2 KYA ve kontrol grubunun eritrositlerinin elongasyon indekslerinin karşılaştırması.....	28
Tablo 3. KYA ve kontrol grubundaki olguların bazı hematoloji ve biyokimya laboratuvarı verileri.....	29
Tablo 4. KYA ve kontrol gruplarının eritrosit agregasyon değerleri.....	29
Tablo 5. KYA grubu ile kontrol grubunun tam kan ve plazma viskozitesi değerleri	30

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No
Şekil 1 Damar duvarını oluşturan katların basitleştirilmiş kesit görüntüsü.....	3
Şekil 2 Damar içerisinde kanın laminar akışının kesit görüntüsü.....	8
Şekil 3 Laminar akımın Doppler görüntüsü.....	8
Şekil 4 Laminar akımın türbülan akıma dönüşmesi.....	9
Şekil 5 Newtonian ve non-Newtonian sıvıların kayma kuvveti-kayma hızı ve viskozite-kayma hızı arasındaki ilişkiler.....	17
Şekil 6 Normal kanda kayma hızı-viskozite eğrisi.....	18
Şekil 7 Eritrositlerin bikonkav-disk yapısı.....	20
Şekil 8 Küçük ve büyük çaptaki damarlarda eritrositlerin deformasyonu.	21

SİMGELER VE KISALTMALAR

- RBC:** Red blood cell
MCH: Mean corpuscular hemoglobin
MCHC:Mean corpuscular hemoglobin concentration
MCV: Mean corpuscular volume
RDW: Red cell distribution width
EI: Elongasyon indeksi
KAH : Koroner arter hastalığı
Hb: Hemoglobin
HTK: Hematokrit
L: Damar uzunluğu
mPa.s: Milipascal.saniye
NO: Nitrik oksit
Pa: Pascal
Q : Kan akımı
R : Direnç
r : Damarın yarıçapı
SH : Standart hata
t ½ : Agregasyon yarı zamanı
TKV: Tam kan viskozitesi
BMI / VKİ: Body mass index / vücut kitle indeksi
PCI: Percutaneous coronary intervention
KYA: Koroner yavaş akım
MRI: Magnetic resonance imaging
BT: Bilgisayarlı tomografi
PET: Pozitron emisyon tomografisi
L-NAME: L-arginine methyl ester
TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction

1.GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH) ve inmeyi içeren kardiyovasküler hastalıklar, yetişkinlerde erken ölümün başlıca nedeni ve Avrupa'da tüm ölümlerin %49'unun sebebidir (1). Bilinen risk faktörlerinin kontrolüne yönelik bütün çabalara rağmen, bu açıdan liderliğini koruyor olması farklı risk faktörleri arayışına sebep olmaktadır. Kardiyovasküler hastalıkların önlenmesindeki amaç ise; mortaliteyi ve morbiditeyi azaltarak yaşam kalitesini korumak ve uzun yaşam beklentisini arttırmaktır.

Koroner yavaş akım (KYA) fenomeni, anjiyografik görüntülemeye normal koroner arter yapısı izlenmesine rağmen kontrast maddenin koroner arterlerden geçişinde gecikmenin görüldüğü anjiyografik bir bulgudur. İlk kez 1972'de tanımlanmıştır (2). Epikardiyal koroner arterlerde tıkaçıcı bir lezyon olmamasına karşın, miyokard fonksiyonlarının etkilendiği belirlenmiştir.

Küçük damarları tutan, skleroderması olan bir hastada yavaş akımın görülmesi (3) bu durumun koroner mikrosirkülasyondaki anormalliklerin bir sonucu olabileceği fikrini gündeme getirmiştir.

Etiyolojisinde endotel hasarı, mikrovasküler hasar, vazomotor bozukluk ve küçük damar hastalığı suçlanmış (4), bu hastaların büyük kısmında koroner arterlerde intimal kalınlaşma, yaygın kalsifikasyon ve lümen düzensizliği yapmayan aterom plakları olduğu gösterilmiştir (5,6,7). Son çalışmalar ışığında bu fenomenin koroner arter hastalığı olarak değerlendirilmesi fikri ağırlık kazanmıştır.

Bir T-tipi kalsiyum kanal blokeri ve mikrovasküler vazodilatör özelliği olan mibefradil'in, KYA'lı hastalarda koroner akımı belirgin ölçüde düzelttiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (8). Bu, mikrosirkülasyondaki bozukluğu açık olarak ortaya çıkarmıştır. Bizim yapmış olduğumuz bu çalışmanın gerekçesi; kanın kendi yapısal özellikleri nedeniyle akıma gösterdiği direncin ve kan ile damar etkileşiminin, kardiyovasküler hastalıklarda rol oynayan yeni bir risk faktörü olabileceği düşüncesidir.

İlk bakışta, kanın şekilli elemanlarının kapillerlerden geçişini sağlayan temel kuvvetin perfüzyon basıncı olduğu gözükmeyle birlikte, hücrelerin şekil değiştirme

yetenekleri de önemli derecede kolaylaştırıcı bir etkidir. Örneğin, hücrelerin sertleşip şekil değiştirmekte zorluk çekmeleri kapillerlerin tıkanmasına yol açabilir.

Ayrıca hipertansiyon, obezite, sigara alışkanlığı, yüksek LDL kolesterol düzeyi, düşük HDL kolesterol düzeyi ve diyabet gibi risk faktörlerinin aynı zamanda kan viskozitesini de arttırdığı saptanmıştır (12-14). Kan viskozitesi ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ilişki karmaşık, ancak viskozitenin kardiyovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olduğu açıktır.

Özellikle hiperviskozite miyokard infarktüsü (MI) geçiren genç erişkinlerde, tanımlanmıştır. Bu kimi durumda uzun dönem prognozu olumsuz etkileyebilir (15). MI geçiren hastalarda infarkt boyutunun, reperfüzyon eksikliği ve bunun da doğrudan prognozla ilişkili olduğu anlaşıldığından beri, reperfüzyon tedavisi, kılavuzları ve hem kısa hem de uzun vadeli etkin tedavilerin oluşmasına katkı yapması beklenen çalışmalar planlanmaktadır.

ST elevasyonlu MI geçiren ve primer perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan hastalarının hemoreolojik değerlerinin incelendiği güncel bir çalışmada, hemoreolojik değişkenlerin, işlem esnasında son noktada thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) 3 akımdan az akım oluşmasıyla ilişkili olduğu bunun da artmış enfarktüs boyutu ile ilişkili olabileceği sonucu çıkmıştır (16).

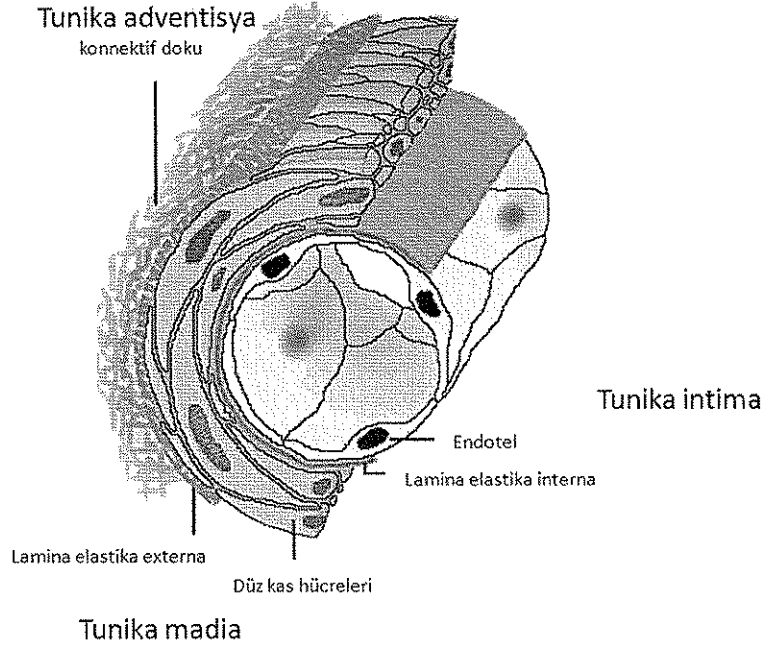
Yine güncel bir çalışmada, yüksek hematokrit ile şişirilen balon sayısı, masif intrakoroner trombüs varlığı, intrakoroner tromboliz, intraaortik balon pompası ve müdahale zamanı arasında bulunan anlamlı ilişki göstermektedir ki; hematokrit, kalıcı masif intrakoroner trombüs sonucu oluşan ST elevasyonu MI (STEMI)'lı hastalara yapılan PCI' in sonucunu etkilemektedir (17). Bu, hematokrit değerleri %25'in üstünde olan akut koroner sendromlu hastalara yapılan kan transfüzyonunun yüksek mortaliteye neden olduğunu gösteren büyük analizlerin sonuçlarıyla benzerlik içerir (18).

Biz bu çalışma ile, subepikardiyal KAH bulunmayıp, KYA ve normal koroner akım saptanan hastaların hemoreolojik parametrelerini, koroner dolaşım dinamiğine etken olduğu bilinen diğer bazı değişkenler ile birlikte değerlendirerek bu fenomenin, hemoreolojik değişkenler ile ilişkisini incelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Koroner arterlerin yapısı ve kan akışının endotelial kontrolü

Arterler çaplarına göre, küçük, orta, büyük boy, histolojik yapılarına göre ise elastik tip ve msküler tip olarak sınıflandırılırlar. Elastik tip büyük boy arterleri, msküler tip orta ve küçük tip arterleri kapsar. Koroner arterler msküler tip içinde değerlendirilir. Histolojik olarak, venüller ve kapillerler hariç tüm arter ve venler fonksiyonel katlara sahiptir; tunika intima, media, adventisya (iç, orta, dış).



Şekil 1: Damar duvarını oluşturan katlarının basitleştirilmiş kesit görüntüsü (25).

İç tabaka (tunika intima); lümen içiyle temasta olan, tek kat endotel hücreleri, endotelin altında ince bir tabaka ve bununla media tabakası arasında kıvrıntılı bir yapı olarak izlenen membrana elastika internadan meydana gelir.

Kalpten en küçük kapiller damarlara kadar uzanan tek sıra endotel hücreleri, kanın akıcılığında sorumludurlar. Endotel bir endokrin organ gibi davranarak, hemostaz mekanizmalarının çoğu aşamasında temel görevi üstlenir. Özel uyarılara cevap olarak homeostazisin bütün basamaklarında rol oynayıp pıhtılaşmayı kontrol eden molekülleri yüzeye getirip düzenleyebilirler. Sağlam endotel, platelet

agregasyon inhibisyonu, koagulasyonun aktivasyonunun inhibisyonu ve fibrinolizis fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturur (19).

Vazokonstriktörler	Angiotensin converting enzim (ACE) Endotelinler (ET-1, ET-2, ET-3) Angiotensin II Tromboksan A2 Asetil kolin Araşidonik asit PGH2 Trombin Nikotin
Vazodilatörler	Nitrikoksit (NO=EDRF) Adrenomedüllin Endotelium derived hiperpolarizing faktörler Prostasiklin (PGI2) Bradikinin Asetil kolin Serotonin Histamin Substance P
Antitrombotikler	Trombomodülin Doku plazminojen aktivatör (t-PA) Plazminojen aktivatör inhibitör tip I (PAI-1)

Tablo 1: Endotel tarafından sentezlenen homeostazide çeşitli etkinlikleri olan maddeler.

Dolaşım ve damar duvarı arasında selektif geçirgen bir bariyer olarak, damar düz kas hücresi proliferasyon ve migrasyonunu düzenlerler. Hasarlandığında veya inflamasyonda ise endotel prokoagulan olabilir. Hasarlanmaya cevap olarak; çoğu protrombotik olan, pro-inflamatuar lökosit yapışma moleküllerini ifade ederler.

Endotel hücreleri genelde sessiz olmakla birlikte bölünme, göç etme ve anjiogenesisi başlatabilme kapasitesine sahiptirler.

NO birçok vazoaktif maddeye karşı lokal vasküler cevabın önemli bir düzenleyicisidir. Çoğu damar yatağında artmış akımla oluşan sıyrılma (shear) stresine cevap olarak endotelden NO salınır ve NO, siklik GMP (cGMP) aracılığı ile hücre içi serbest kalsiyumu azaltarak vazodilatasyona neden olur. Prostaglandin platelet aktivasyonu, sekresyonu, ve agregasyonunu ayrıca monositlerin endotel ile etkileşimini inhibe eder.

Endotel hücrelerinin yüzeyinde bulunan trombomodulin trombini bağlayarak koagülan özelliğini inhibe eder ve trombinin protein C'ye afinitesini artırır ve protein C'yi aktive eder.

Protein C'nin kofaktörü olarak rol oynayan protein S'in ,esas olarak endotelial hücreler tarafından sentezlendiği düşünülmektedir. Bu molekül aktive protein C olmadan da antikoagülan özellik taşır.

Heparan sulfat gibi proteoglikanlar endotelin luminal yüzeyine ve subendotel bölgelerine salınır. Heparan sülfatlar antitrombine bağlanarak aktive ederler. Prokoagülan olan trombin, faktör Xa ve faktör IX a'nın inaktivasyonunu hızlandırır.

Genel olarak özetlemek gerekirse, 70 kg'lık bir insanda 6 tenis kortu büyüklüğünde bir alan kaplayan, total 1800 gr ağırlığındaki endotel; dolaşım ve damar duvarı arasında selektif geçirgen bir bariyer oluşturur, dolaşımda nontrombojenik bir yüzey olurlar, çeşitli vazoaktif maddelerin sentezinde rol alır, damar düz kas hücresi proliferasyon ve migrasyonunu sağlar, koagülasyon ve fibrinolitik olaylarda modülasyonunu yapar, inflamatuvar ve immünolojik olaylarda rol oynar ve bazı metabolik aktivitelerde bulunur.

Tunica media tabakasını temel olarak, 3-4 ile 40 kata kadar değişen düz kas hücrelerinin dairesel şekilde dizilimi ve bu hücreler tarafından sentezlenen kollajen ve elastik fibrillerce oluşturulur.

Damar düz kas hücreleri, aynı zamanda endotelin de gömülü bulunduğu tip IV kollajen, laminin, fibronektin ve diğer hücre dışı matriks moleküllerinden oluşan ekstrasellüler matriksi ve platelet agregasyonunun inhibisyonu ve vazodilatatör etkileri bulunan nitrik oksit (NO) molekülünün sentezinde de rol alır.

Tunika adventisya , diğer katlara oranla çok miktarda elastik fibrilden , media tabakasıyla ilişkili membrana elastika eksternadan, ayrıca vazomotor sinirlerden oluşan bir sinir ağı ve lenfatik damarlardan oluşur.

2.2.Kan akışının mekaniği

Koroner kan akımı baskın olarak diyastolde gerçekleşir, sistolde akım daha azdır ve vazodilatasyon sırasında koroner kan akımı diastolde sistoldekine oranla daha fazla artış gösterir. Bu durum koroner venöz sistemde tersi durum arzeder. Kan akımının mekaniği oldukça karmaşık fizik ve hücresele düzeyde hemodinamik kurallar içerisinde gerçekleşir.

Perfüzyon basıncı, arterin sonu ve venin başlangıcı arasındaki basınç farkı olarak ifade edilir .Kanın akışı perfüzyon basıncı ile doğru, damarın akıma karşı direnci ile ters orantılıdır.

$$\text{Kan akışı} = \text{Perfüzyon basıncı} / \text{Damar direnci}$$

Vasküler direnci belirleyen temel etmenler, damar çapındaki değişim ve yeni vasküler kanalların açılmasıdır. Vasküler direncin çoğu küçük arter ve arteriyoller seviyesindedir (23).

Damar içerisinde kan akışı laminar akım özelliğindedir. Hagen-Poiseuille Yasası'na göre laminar akım koşullarında, kan akımına karşı olan direnç, damarın uzunluğu ve kanın viskozitesiyle doğru orantılıyken, damar yarıçapının dördüncü kuvvetiyle ters orantılıdır. Belli bir zamandaki kan akımı miktarı (Q), hızın(v), enine kesit alanı (πr^2) ile çarpımına eşit olduğu bulunur.

$$Q = \frac{\Delta P \cdot \pi \cdot r^4}{8 \cdot \eta \cdot L}$$

(Poiseulle yasası)

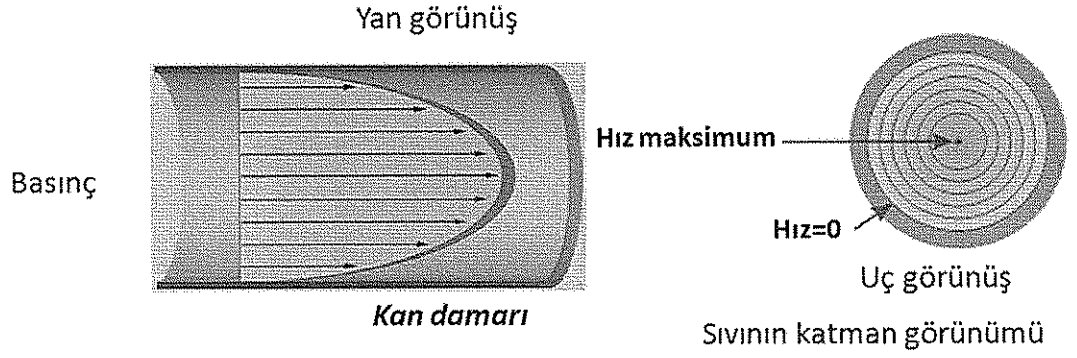
Q: debi, P: efektif perfüzyon basıncı, L: damar uzunluğu, r: damar yarıçapı, η:viskozite

Damar direnci ise, damar geometrisi (vasküler hidrans) ile viskozitenin çarpımına eşittir. Aşağıdaki eşitlikte de görüldüğü gibi kan akışına karşı olan direnç, damar çapı ile ilgili olduğu gibi aynı zamanda kan viskozitesi ile de ilgilidir. İletkenlik ise, elektrik akımı için olan Ohm Yasası' na uygun olarak direnç ile ters, damar çapının dördüncü kuvvetiyle doğru orantılıdır. Damar direnci (R ,rezistans):

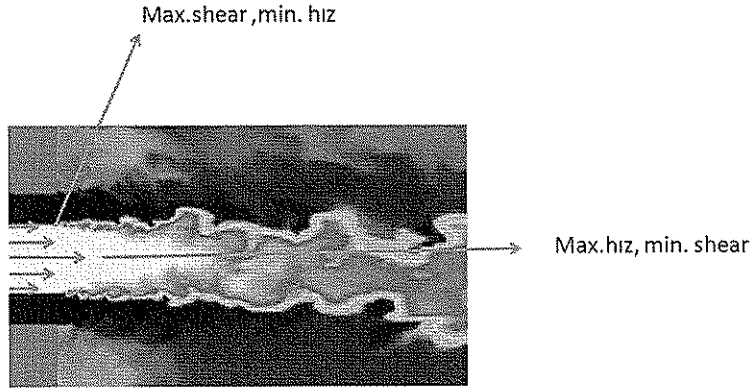
$$R \text{ (dyn.sn.cm}^{-5}\text{)} = \frac{8L}{\pi \cdot r^4} \times \eta$$

(Vasküler hidrans)

Damar içerisinde meydana gelen laminar tarzda akım kanın, uzun düz bir damardan sabit bir hızda akışı olarak tanımlanır. Kanın damar duvarına yakın olan kısmı, damar duvarına ait olan sabit yapıyla sürtündüğünden dolayı oldukça yavaş akarken, sıvı sütunun merkezine yaklaştıkça oluşan sıvı katmanları ve bunların sürtünmeyi daha da azaltması sayesinde akımın hızı artış gösterir.



Şekil 2: Damar içerisinde kanın laminar akışının kesit görüntüsü (24).



Şekil 3: Laminar akımın Doppler görüntüsü(24).

Kan diğer bileşenleriyle beraber bir hücre süspansiyonudur. Büyük damarlardan kapillerlere kadar kanın akışı laminar karakterde olmakla birlikte, kapillerde eritrositin çapı ve şekli kapillerin çapına benzer duruma geldiğinden bu seviyede akışın temel belirleyicisi eritrositin şekil değiştirebilme yeteneğiyle, diğer bir deyişle deformabilitesi ile belirlenir. Bu seviyede mikrorolojiden söz edilir.

Orta ve küçük çapta kan akışına etkisi belirgin olan damar içinde shear stress (kanın bileşenlerinin damar iç kenarına sürtünme etkisi), büyük damarlarda daha az belirgin etkiye sahiptir. Büyük damarların içerisinde kan akışı sırasında büyük hacimli hücre olarak eritrosit, akımın merkezinde bulunma eğilimindedir. Merkezde akım laminar özelliğın dışına çıkarak düz ilerler. Damar duvarına yaklaştıkça akım yine parabolik yani laminar özellik kazanarak akar. Yine bu çaptaki damarlarda perifere gittikçe trombosit gibi görece küçük yapılar daha periferde seyrederek. Damar

duvarına yakın kısımda ise daha çok oranda plazma bulunur. Bu özellik ‘‘ Fahraeus – Lindqvist ‘‘ etkisiyle açıklanır ve kanın akarken toplamda daha az shear strese maruz kalmasıyla sonuçlanır. Damarın çapı daha da küçüldükçe, kan tüm bileşenleriyle damar duvarıyla etkileşir dolayısıyla shear stress etkisi en belirgin olur. Bu nedenle bu damarlarda kan çok yavaş akar. Damar içerisinde kanın akışının ortalama hızı şu formüle göre hesaplanır:

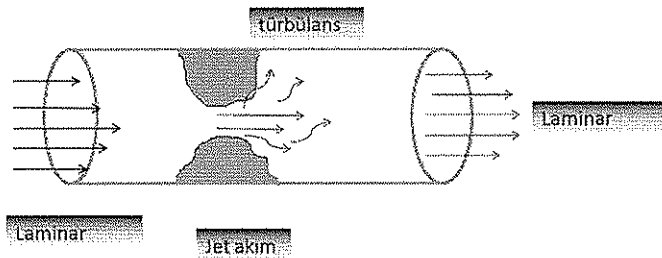
$$V (\text{hız}) = \frac{\Delta P \times r^2}{8 \times n \times l}$$

ΔP , basınç farkı(mmHg); r , damar yarıçapı; n , viskozite(poise); l , damar uzunluğu

Kanın akışı kritik bir değere ulaşıncaya kadar akış laminardır. Hız kritik değere ulaşıncaya akım türbülant (girdaplı) hale gelmektedir. Bu olay Reynolds sayısı denilen boyutsuz bir sayı ile belirlenmektedir.

$$Re = \frac{v \cdot r \cdot \rho}{\eta}$$

Re : Reynolds Sayısı, v : Akış Hızı, r : damar yarıçapı, η : Viskozite, ρ : Akışkanın Yoğunluğu



Şekil4: Laminar akımın türbülant akıma dönüşmesi(27).

Kan akımı normalde aorta'da türbülant diğer damarlarda laminardır (27). Arterial dallanma yerlerinde girdaplar oluşabilmektedir. Laminar akışın sürdüğü bir damar daraldığında, aynı debiyi sağlamak için gerekli basınç farkı ve hız artar, akış türbülant hale dönüşebilir. Aort ve pulmoner arterde, türbülant akımın olduğu damar bölgesinde kan akımının stetoskolla oskültasyonu mümkün olmaktadır .

Kan damarları rijid tüplerdeki akım basınç eğrisinden farklı olarak basınç artışında bir miktar genişleyebilme özelliğine sahiptir. Bu özellik sayesinde, akım geniş bir basınç aralığında garanti altına alınır. Oluşan basınç - akım eğrisinde kritik kapanma basıncı yaklaşık 20 mmHg dir.

Damarın genişleyebilme derecesi, duvarında bulunan kasların tonusuna, eksternal ve intraluminal basınç arasındaki farka (genişleme basıncı) ve damarın geometrik, mekanik özelliklerine bağlıdır. Vasküler tonusun regülasyonu; kanda taşınan veya lokal olarak yapılan metabolik, kimyasal ve hormonal maddeler, duvar gerilimi, sıyrılma(shear) stresi, otonom sinir sistemi ve lokal olarak salınan norepinefrin (NE) ve asetilkolin ile sağlanır (26).

2.3.Koroner kan akışı

Bölgesel miyokardiyal kan akımı birim miyokard başına , dakikada birim mililitre olarak ölçülebilmektedir. Bu noninvasif ölçümler belirli bir görüntüleme yöntemiyle sınırlı değildir. Magnetic rezonance imaging (MRI) , bilgisayarlı tomografi (BT) bunun için kullanılabilir olsa da en fazla tercih edilen yöntem pozitron emisyon tomografisi (PET)'dir. Bu yöntemlerin sonuçları ile, debi ölçümünde hayvan deneylerinde kullanılan ve altın standart olarak bilinen, arteriel mikro-alan kan örnekleme tekniğinin sonuçları arasında korelasyon bulunmuştur (28). Birçok çalışma istirahat sırasında kan miyokard kan akımının ölçümünün, tanılama açısından sınırlılıklarını ortaya koymuştur .Örneğin, iskemik veya noniskemik KMP, gelişmiş olan bir koroner arter hastalığı durumunda bile istirahat kan akımı normal bireylerle benzerdir.

Lokal ve sistemik birçok kompleks mekanizma, kalbin kan ihtiyacını, anatomi ve kan akışını etkileyerek düzenlerler (29). Koroner dolaşım kavramsal olarak boru-kanal tipi en az 300 µm lik damarlar ve bundan küçük " direnç" damarları olarak iki bölüme ayrılabilir. Büyük boru- kanal tipi damarlar küçük bir miktarın haricinde akıma karşı direnç uygulamazlar. Oysa, 300µm den 100µm'lik damarlara doğru direnç kademeli olarak yükselir (30).

Miyokard boyunca akış, aort kökü ("koroner itici basınç") ve sağ atrium basıncı arasındaki farka büyük ölçüde bağlıdır. Normal şartlar altında, koroner arterde başlangıçta olan basınç çok az değişikliklerle damarın distal bölümüne kadar iletilir. Ancak, distal 100-300 µm kısımda basıncın düşüp yaklaşık 30 mmHg oluncaya kadar belirgin bir gradian devam eder. Akışa karşı direncin diğer belirleyicileri, sol ventrikülün doğrudan sistolik basıncı, miyokardın kasılma durumu ve kalp hızı gibi ekstravasküler güçlerdir.

Otoregülasyon mekanizmaları (koroner otheregülasyon) yeterli akımın sağlanması ve gerekli substratın taşınımı için, intrakoroner itici basınç ile mikrovasküler direnç arasındaki koordinasyon tarafından sağlanır. Bu akış mekanizması sayesinde, itici basıncın azalması direnç azalmasıyla telafi edilir ve tersi olarak direnç artışı itici basıncın artması sayesinde kardiyak iş yükü belli aralıkta sabit kalır.

Bu düzenleyici bir mekanizma fizyolojik arter basıncı aralığında çalışır ama akışlarını güçlü bir itici basınç bağımlı hale hipotansiyon sırasında başarısız olur. Ancak bu mekanizma akımın güçlü bir şekilde bağımlı hale geldiği ciddi hipotansiyon durumunda çalışmaz (31). Miyokard iş yükünde değişiklik ve dolayısıyla enerji ihtiyacındaki artışa paralel olarak akım da artar. Örneğin non-invazif bir yöntem olan bir PET çalışmasında, supin bisiklet egzersiziyle kardiyak yükte oluşan 2,8 katlık bir artış kan akışında 2,2 katlık bir artışa sebep olmuştur.

İşe bağımlı olarak akışın artışına paralel vasküler direncin azalması muhtemelen adenosin monofosfatın metaboliti olan adenosinin vazodilatör etkisinden dolayıdır. Akımın hızlanması ve shear (makaslama, kesme) stresi, endotelial kaynaklı nitrik oksit sentazın (eNOS) ve sonuçta NO salınımının artışı ve sonuçta damar düz kasının gevşemesini sağlar. Bu senaryoda, endotel hücreleri,

mikrodamarlar düzeyinde akım hızını değiştirirler ("akıma bağlı dilatasyon") ve epikardiyal damarların çapını düz kas hücreleri ile yakından etkileşerek ayarlarlar.

Akışa karşı direncin belirleyicileri arasında, damar içi basıncı, akış hızı, damarın uzunluğu ve daha da önemlisi çapı sayılabilir. Yukarıda Hagen-Poiseuil denkleminde de belirtildiği gibi direnç , damarın çapıyla dördüncü dereceden ters orantılıdır. Yüksek hızla akım sırasında epikardiyal büyük damarlar, endotelde artan makaslama stresi ve bu da yine endotel bağımlı olarak yüksek hızlı akışı sağlamak için luminal kesit alanlarını sıfırlayarak uyum gösterirler. Anjiyografide kantitatif olarak, damarın kesit alanında, farmakolojik olarak uyarılmış hiperemiye yanıt olarak yaklaşık % 20 ile % 30 artış tespit edilir. Akım aracılı vazodilatasyonun bir sonucu olarak, koroner iç basıncı büyük epikardiyal koroner arterler boyunca, basınç transduserleri ile gösterildiği gibi, korunur (31).

Endotel ve damar düz kas hücreleri adreno-reseptörleri eksprese ederek bölgesel ve sistemik sempatik uyarılara yanıt verir. Örneğin, koroner arterlerde adrenerjik sinir uçlarından salınarak veya sempatik deşarj ile adrenal glandlardan sistemik dolaşıma geçerek veya egzersiz sırasında alfa adrenerjik reseptör aracılı düz kas kaynaklı gelişen konstrüksiyon, buna tepkisel bir etki olarak endotel kaynaklı vazodilatör mediatörler (başlıca NO) ile karşılanır.

Bu ince ayarlı sistemde vazokonstriktör güçler (çoğunlukla damar düz kas bağımlı) ile vazodilatör güçler (çoğunlukla endotel aracılı) damar çapını, maksimal akışa karşı maksimum direnci ayarlayarak yeniden kalibre ederler. Endotel aracılı vazodilatör etkideki birincil rol nitrik oksit (NO)'e atfedilir. Ancak endotel yukarıda da belirtildiği gibi, vasküler düz kaslar üzerinde etkin konstriktör veya dilatör etkili birçok madde salgılar. Ayrıca ateroskleroz, tromboz ve fibrin birikimine karşı korumada endotelin rolünü vurgulamak gerekir . Nonlaminar akışa, modifiye lipoproteinlere veya inflamatuvar sitokinlere maruz kalma endotelde, mekanik, immünolojik ve kimyasal hasarlanmaya sebep olur.

Modifiye lipoproteinler veya insülin direnci örneğin, hücresel sinyal iletim sistemlerini engelleyip veya reseptör fonksiyonunu bozarak eNOS aktivitesini ve NO biyoyararlanımını azaltır hatta oluşan oksijen radikalleri bu azalmayı daha da artırır. Disfonksiyon ve hasarlanma endotelial disfonksiyonu beraberinde getirir, ateroprotektif ve antitrombotik özelliklerin kaybı ve adezyon molekülleri, sitokinler

ve kemo-atraktanlar (kimyasal çekiciler)' in üretimi aterosklerotik süreci teşvik eder.

Sempatik stres, örneğin soğuğa maruz kalma, kalp hızı ve koroner dolaşımını ve adrenerjik sinir terminallerinden norepinefrin salınımında artış ile birlikte sistolik kan basıncını artırır (32). Normal şartlar altında basınç artışı yansıdığında gelişen miyokardın iş yükü artışına paralel miyokard kan akımı da orantılı bir şekilde artar. Yine, akış aracılı veya metabolik olarak başlatılan, işle ilgili akımdaki artış endotelin vazodilatör güçleri tarafından düzenlenir. Mikrovasküler ve epikardiyal kanal tipi damarlarda, damar düz kaslarındaki adrenerjik vazokonstriktör etkiler büyük ölçüde endotel ile ilgili vazodilatör güçler tarafından dengelenir (33). 50 normal gönüllü üzerinde yapılan bir çalışmayla soğuk presör testinde, kan basıncında ortalama %38 lik bir artışın, kan akışında %30 luk bir artışa yol açtığı gösterilmiştir (34).

Farmakolojik vazodilatör stres ile mikrosirkülasyon düzeyinde düz kas gevşemesi üzerinden vaküler direnç düşüşü sağlanır ve böylece miyokard akımı arz talep dengesi kurulur. Maksimum hiperemik akım, koroner dolaşımdaki toplam vazodilatör kapasiteyi yansıtır. Çünkü farmakolojik olarak uyarılmış vazodilatasyon sırasında kan akışı güçlü bir şekilde aorttan gelen itici basınca bağlıdır. Uyarılmış vazodilatasyonda kan, birincil olarak ekstravasküler direnen güçlere bağlı olarak akar. Fiziki egzersizler ile farmakolojik vazodilatör stres uygulanması durumunda, önceden artan hiperemik akışta %10-15 azalma meydana gelir. Çünkü, yüksek kalp hızı, sistolik kan basıncı, ve kontraktilite nedeniyle ekstravasküler direnç artar.

Farmakolojik vazodilatör stresin temelde hedefi damar düz kası olsa da, koroner dolaşımdaki akış "toplam bütünleşik vazodilatör kapasite" yi yansıtır. Bu endotel ile ilgili düzenleyici mekanizmaların katkısını içerir. Sağlıklı genç gönüllülerde eNOS' un L-NAME ile inhibisyonu sonucundan hiperemik yanıtta önemli ölçüde azalma gözlenmiştir (35).

Miyokardiyal kan akışının değerlendirilmesi ve kantitatif ölçümlenmesi klinik değerlendirmenin gelişimi açısından umut vaat etmektedir. Bu, fonkiyondan çok yapısal durumun ve endotel ilgili koroner arter hastalığının erken evrelerinin belirlenmesini içermektedir. Ayrıca kan akışının ölçümlenmesi tedavi modellerinin endotelial disfonksiyon ve tedaviye yanıtın izlenmesi açısından da değerlidir.

Araştırmalar, klinik kardiyak olaylar ile semptomatik hale gelmemiş olan hiperlipidemik veya diyabetik hastalarda yapılan stres- gevşeme görüntülerinde toplam vazodilatatör kapasitede azalma raporlamıştır (36,37). Bu bozulma , agresif lipit düşürücü tedaviler veya glukoz kontrolü ile diyabetik hastalarda kısmen yada tamamen geri dönüştürülebilir bulunmuş, toplam vazodilatatör kapasitede önemli (% 30 -% 50) iyileşme gösterilmiştir. Koroner risk faktörlerinin sayısına ya da şiddetine bağlı olarak bu fonksiyonel değişiklikler başlangıçta endotelde sınırlı kalıp toplam vazodilatatör kapasiteyi etkilemeyebilirler.

2.4.Koroner Yavaş Akım Fenomeni

Koroner yavaş akım fenomeni anjiyografik olarak, epikardiyal veya görülebilir büyüklükte koronerlerin normal olmasına ya da önemli darlık olmamasına rağmen anjiyografi sırasında distal vasküler yapılaraya opak madde ilerleyişinin yavaş olması durmudur. Ancak bazı hastalarda saptanan KYA, opak maddenin yeterince kuvvetli verilememesine bağlı olabilir. Bu fenomenin pozitif olduğu olgularda ise opak madde cok kuvvetli verilse bile normal anjiyografik görüntü elde edilemez.

Anjiografik bir antite olarak ilk kez 1972 yılında Tempe ve ark. tarafından tanımlanmıştır (2). şu ana kadar akımın yavaş gelimesinin fizyopatolojisini açıklayıcı bir çok farklı mekanizma ortaya konmuştur. Oksijen hemoglobinin uygunsuzluğu, vazomotor ve endotel disfonksiyonu ve ana faktörün mikrovasküler düzeyde olduğu ve "mikrovasküler anjina"nın kliniğin temel bi parcası olduğu düşünülüp, bu durumun sendrom X'in bir alt grubu olabileceği öne srlmştir.

Koroner yavaş akım (KYA) olan hastalarda ventriküllerden alınan biyopsilerde kapiller endotelinde kalınlaşma, lümen daralması, nükleusun normal morfolojisini kaybetmesi ve piknoz gibi küçük damar hastalığının histopatolojik bulguları gosterilmiştir (36). Ancak bu, mikrovasküler yapıyı etkileyen dinamik komponentlerin tamamını ifade etmiyor, ayrıca bu tür incelemelerde grubun, karıştırıcı yandaş hastalıkların olmadığı homojen bir grup olması gerekir.

Homojen 20 KYA hastadan oluşan bir grup üzerinde Mangieri ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada, LV endomiyokardiyum biyopsisinde, lümen boyutunda azalma ve damar duvarında kalınlaşması, mitokondriyel

anormallikler ve glikojen içeriğinde azalma tespit etmişlerlerdir. Yine bu çalışmayla yavaş akım nitrogliserin ile duzelmediğini, dipridamol ile tüm etkilenen damarlarda akımın normalize olduğunu göstermişlerdir (4).

Bazı hipotezlere göre, KYA fenomeni, bazı hastalarda ateroskleroz için erken faz, erken form olabilir. Ayrıca, vazokonstriktör ve vazodilatör faktörler arasındaki dengesizlik KYA oluşumu için ayrı bir mekanizma olarak görülmektedir. Son çalışmalar, koroner kan akımlı hastaların kontrol gruplarına göre endotelin-1 ve nitrik oksit salınımı arasında arasındaki dengesizlik olduğunu tespit etmiştir (37).

Trombosit fonksiyon bozukluğu da KYA'nın patogeneğinde yer bulmuştur. Gökçe ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmanın önemli bir bulgusu, trombosit agregasyonu oranının kontrol grubuna göre daha anlamlı olarak daha yüksek olduğudur. Bu altta yatan mekanizmanın patogeneğinde trombosit fonksiyon bozukluğu yeri olabileceğini düşündürmüştür (38).

İnflamasyon, pek çok kardiyovasküler olay için önemli bir faktör olarak belirlenmiştir. Son zamanlarda inflamasyon mekanizmalarının da KYA ile ilişkilendirilmesi önerilmektedir. Turhan ve ark. (39) yapmış olduğu, plazma çözünür adezyon moleküllerinin değerlendirilmesini içeren çalışma neticesinde, endotel aktivasyonu veya inflamasyonun göstergeleri olarak, hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve E-selektin in KYA'lı grupta daha yüksek olduğu ve bu moleküllerin konsantrasyonuyla ortalama TIMI kare sayıları arasında ilişki olduğu sonucu çıkmıştır.

Yine benzer olarak inflamatur mediatörler ile KYA arasındaki ilişkiyi araştıran başka bir çalışmada KYA olan hastalarda CRP ve IL-6 'nın plazma düzeylerini de normal koroner akımlı hastalara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (40). KYA olan hastalarda inflamatur belirteçlerin artmış konsantrasyonları, endotel aktivasyonu ve inflamasyonun bir göstergesi ve bu da KYA fenomeninin temel aktörünün endotel olduğunu gösteriyor.

Görece mortalitesi düşük iyi prognoza rağmen KYA, kronik olarak göğüs ağrısı ve rahatsızlık hissi ile hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde bozabilir.

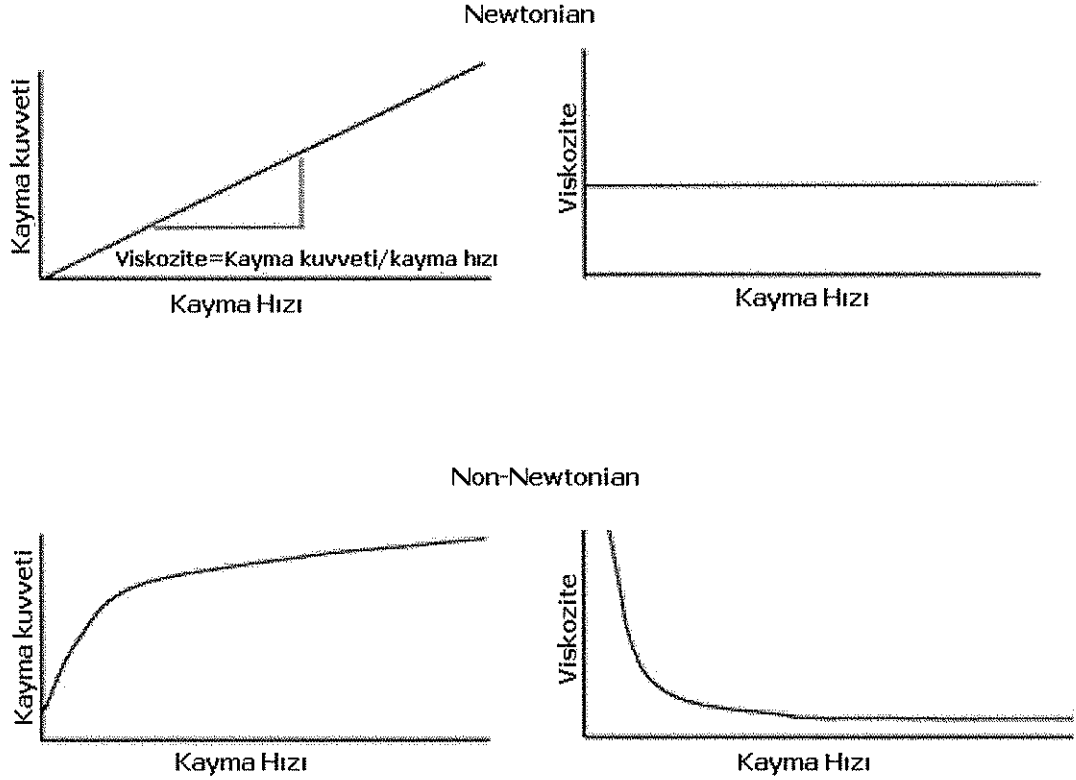
2.5.Hemoreoloji

“*Rheo*” kelimesi Yunanca’da akım anlamına gelir. Reoloji bilimi maddelerin bir kuvvetin etkisi altında iken nasıl şekil değiştirdiklerini (deformasyon) ve aktıklarını inceler. “Hemoreoloji”, kanın reolojisini inceler; kanın ve plazmanın deformasyon ve akım özelliklerini, kan ile temas eden damarların akımı etkileyen reolojik özelliklerini, kanın ve damarların yabancı maddeler (ilaçlar, plazma genişleticiler veya prostetik cihazlar gibi) ile etkileşimi gibi (41).

Sıvılar reolojik açıdan bakıldığında, “Newton tipi olan (*Newtonian*)” ve “Newton tipi olmayan (*Non-Newtonian*)” olmak üzere ikiye ayrılırlar. Newtonian sıvılarda (plazma gibi), viskozite kayma hızı (*shear-rate*) veya kayma gerilimindeki (*shear-stress*) değişikliklerden bağımsızdır. Newtonian sıvılarda kayma hızı ile kayma gerilimi arasında doğrusal bir ilişki vardır, eğim sabittir ve bu iki parametreyi birbirine bağlayan sabit, sıvının viskozite değeridir. Değişen kayma hızlarında viskozite değişmez. Fakat Non-Newtonian sıvılarda viskozite, kayma hızı ve kayma gerilimine göre değişiklik gösterir. Kan, dokusu ve sıvı mekaniği açısından oldukça karmaşık bir yapıya sahiptir. Tanım olarak kan, “*Non-Newtonien-shear thinning*” bir sıvıdır, kayma hızı arttıkça viskozitesi azalır, yani kan hıza bağımlı olarak belli orana kadar incelir.

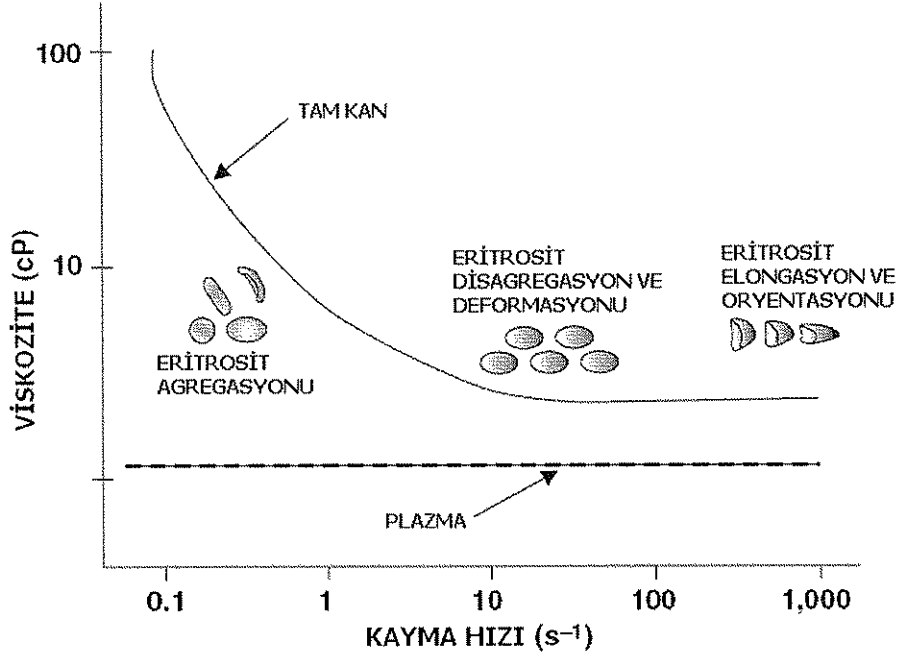
2.5.1.Kan viskozitesi

Viskozite akışkanlığın tersidir (viskozite = 1/akışkanlık). Yani bir sıvının viskozitesinin yüksek olması akışkanlığının düşük olduğu manasına gelir. Kayma hızı arttıkça kan viskozitesi azalır fakat kayma hızının büyük arterlerdeki değerine ulaştınca kan daha çok Newtonian sıvı gibi davranır. Kan viskozitesi fizyolojik sınırlar içerisinde diğer sıvılarda da olduğu gibi ısı arttıkça azalır (ısınan tavada zeytin yağınının incelmesi, akışkanlığının artması gibi).



Şekil 5: Newtonian ve non-Newtonian sıvıların kayma kuvveti-kayma hızı ve viskozite-kayma hızı arasındaki ilişkiler (42).

Kan, hücresel komponent ve plazma olmak üzere iki komponenti olan bir süspansiyondur. Kanın reolojik özellikleri, kanın bileşimine ve akım koşullarına bağlıdır. Kanın viskozitesi, plazma viskozitesi; hematokrit, eritrosit agregasyonu ve eritrosit deformabilitesi ile belirlenir. Kanda bulunan hücrelerin oranlarına bakıldığında daha çok eritrositlerin bulunduğu görülür. Dolaşımdaki her 1000 eritrosite karşılık, 1 lökosit ve yaklaşık 60 trombosit vardır. Bu sayısal üstünlükten dolayı, kan reolojisini eritrositlerin belirlediği kabul edilir. Eritrositlerin kan reolojisini etkileyen özellikleri deformabilite ve agregasyondur. Kan viskozitesini etkileyen başlıca etkenler; plazma viskozitesi, hematokrit eritrosit deformabilitesi (yüksek kayma hızlarında), eritrosit agregasyonu (düşük kayma hızlarında) dur.



Şekil 6: Normal kanda kayma hızı-viskozite eğrisi. Düşük kayma hızlarında gözlenen viskozite yüksekliği eritrosit agregasyonu ile ilişkiliyken yüksek kayma hızlarında gözlenen viskozite değişimi eritrosit deformabilitesinin etkisi altındadır (43).

2.5.2. Plazma viskozitesi

Plazma, tüm kanın yaklaşık %55'ini oluşturur ve uygun bir antikoagülan madde eklenerek pıhtılaşması engellenen kanın, santrifüj edildiğinde üstte kalan sıvı kısmıdır. Plazmanın %90'ı su, %7'si plazma proteinleri, geriye kalan %3'ü ise elektrolitler, amino asitler, glikoz ve diğer besinler ile enzimler, antikorlar, hormonlar ve metabolik atıklardır. 37°C'deki plazmanın viskozitesi, içinde çözünür başka moleküllerden dolayı aynı sıcaklıktaki suyun yaklaşık 1,8 katıdır (ortalama 1.25 mPa.sn).

Fibrinojen plazmada diğer proteinlere göre daha az oranda bulunmasına rağmen viskozite üzerine olan etkisi diğer proteinlerden fazladır. Fibrinojen, total plazma proteinlerinin %5.5'ini oluşturur. Normal bireylerde ortalama plazma konsantrasyonu 2-4 g/L'dir. Plazma viskozitesinin, serum viskozitesinden % 20 daha fazla olması, fibrinojenin plazma viskozitesinin sağlanmasında önemli role sahip olduğunun göstergesidir. Fibrinojenin bu özelliği, yüksek molekül ağırlığından ve asimetric (18.4:1), ince uzun yapısından alır.

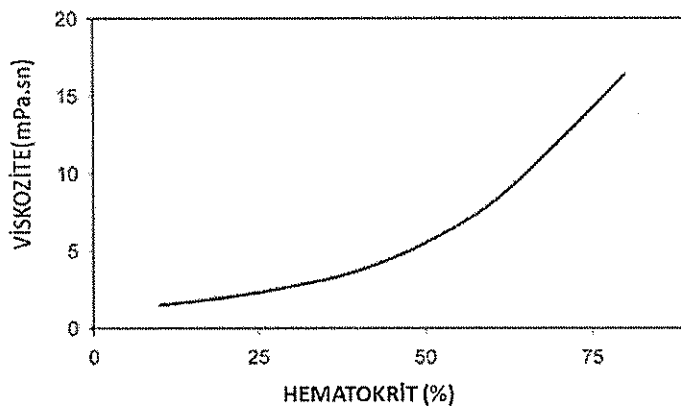
Plazmada proteinlerin oranı; albumin/globulin/fibrinojen 4/2.5/0.3'tür. Albumin gibi küçük proteinlerin viskozite üzerindeki etkileri çok küçüktür. Bundan dolayı plazma proteinlerinin %60'ını oluşturan albumin, plazma viskozitesinin %36'sından sorumludur. Plazma proteinlerinin ağırlık olarak yaklaşık %4'ünü oluşturan fibrinojen, viskozitenin yaklaşık %22'sinden sorumludur.

Proteinler, hem plazma viskozitesini arttırarak hem de eritrosit agregasyonunu hızlandırarak kan viskozitesini arttırmalar (44). Fibrinojenin, immunglobulinlerin (özellikle de Ig M) arttığı hastalıklarda, plazma viskozitesi suyun viskozitesinin 5 hatta 30 katına çıkabilir. Özellikle alfa2-makroglobulin, LDL, VLDL de plazma viskozitesini artırır.

Vücudun hidrasyon durumu plazma viskozitesinin temel belirleyicisidir. Dehidrasyonda, su kaybına bağlı olarak, artan birim hacime düşen plazma protein miktarına bağlı olarak kan viskozitesi artar. Plazma viskozitesi kan viskozitesinin temel belirleyicilerinden biridir. Kandaki hücresel elemanların özelliklerinden ve hematokrit değerinden bağımsız olarak plazma viskozitesinde meydana gelecek herhangi bir artış kan viskozitesini arttırır.

2.5.3.Hematokrit

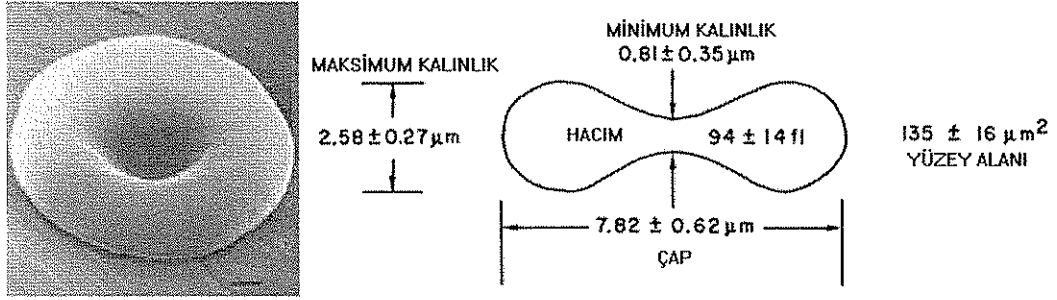
Hematokrit , kanın şekilli elemanlarının tam kandaki yüzde oranıdır. Hematokrit düzeyinin artması kan viskozitesinin artmasına, yani akışkanlığının azalmasına neden olur. Hücrelerin varlığı kanın iç sürtünmesini artırır.



Grafik 1: Kan viskozitesi ile hematokrit arasındaki ilişki (Baskurt ve Meiselman 2003); %95'in üzerindeki hematokrit değerlerinde bile kan akışkanlığının sıfırlanmadığı belirlenmiştir. Bu durum eritrositlerin şekil değiştirme özellikleri sayesinde dar alanlarda daha kolay hareket edebilmelerine bağlanmıştır.

2.5.4.Eritrosit ve deformabilite (şekil değiştirebilme) yeteneği

Eritrosit; çekirdek, mitokondri, endoplazmik retikulum, lizozom gibi sitoplazmik organelleri olmayan, oksijen taşınması için özelleşmiş hücrelerdir. Büyük bölümü hemoglobinden oluşan amorf bir sitoplazma ile hücre membranından meydana gelirler.

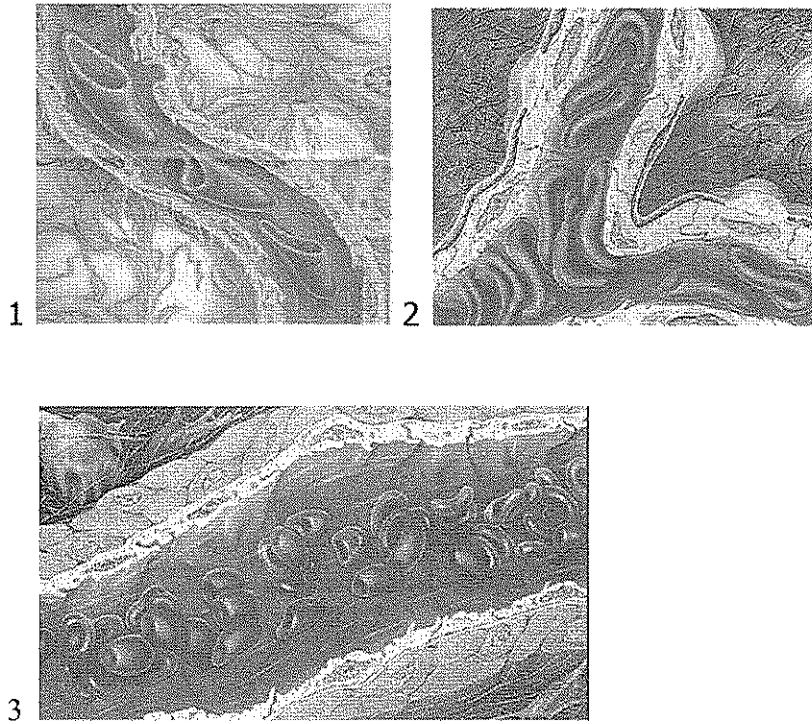


Sekil 7; Eritrositlerin bikonkav-disk yapısı. Olgun eritrositler bi-konkav disk şeklindedir, çapları 8 mikron, kalınlıkları ise kenar kısımlarında 2 mikrondur.(<http://www1.akdeniz.edu.tr>)

Eritrosit deformabilitesi hem makro hem de mikrodolaşımın sürekliliği açısından önemlidir (45). Eritrositlerin deformabilitesini etkileyen üç parametre vardır; zar iskeletinin esnekliği, hücre içi viskozite ve yüzey/hacim oranı. Eritrositlerin normal bikonkav disk şekillerinden dolayı hacimlerine göre daha büyük yüzey alanına sahip olmaları, hem hücreye yüzey alanını genişletmeksizin şekil değiştirme olanağı sağlar, hem de oksijen taşıma kapasitelerini artırır.

Eritrosite bu özel şeklini veren, kapillerlerden geçerken şekil değiştirmesini kolaylaştıran ve geçtikten sonra da eski şekline dönebilmesini sağlayan yapı, zarın iskelet yapısıdır. Bu iskelet; band 3, spektrin, ankirin, f-aktin, protein 4.1 ve bu proteinlerin hem birbirleriyle hem de lipid tabakası ile çeşitli bağlar kurup bir ağ oluşturmasıyla meydana gelir. Eritrosit zarı yüzey alanı genişlemeye dirençlidir. Zar iskeletindeki anomallikler (örneğin eliptositoz, sferositoz gibi), eritrositlerin normal bi-konkav disk şeklinin bozulmasına yol açar ve konjenital anomallikler eritrositin deformabilitesini azaltır.

Eritrosit hücre içi viskozitesi ortalama eritrosit hemoglobin yoğunluğu tarafından belirlenir. Hemoglobin olgun bir eritrositin kuru ağırlığının %90'ını oluşturur (46). Eritrosit hacminin %70'ini su, %25'ini hemoglobin ve %5'ini protein, lipoprotein ve membran materyali oluşturur. Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu (MCHC) normal değeri 27-37 gr/dl aralığındadır. Hemoglobin yoğunluğu 37 gr/dl'nin üzerine çıktığında sitoplazmik viskozitede üssel bir artışa neden olur. Bu seviyeden sonra hemoglobin konsantrasyonu eritrositin deformabilitesini belirleyen ana etken olur.



Şekil 8:Küçük ve büyük çaptaki damarlarda eritrositlerin deformasyonu 1) Kapiller 2) Arteriol 3) Arter (45).

Eritrositlerin hücre şeklini koruyabilmek için ATP'ye ihtiyacı vardır. Eritrositlerin hücre içinden dışarıya sodyum pompalamaları, dışarıdan içeriye potasyum almaları membrandaki 'Na-K ATPaz' pompasıyla gerçekleşir. ATP azlığında hücre içinde sodyum birikir ve eritrositler su alarak şişerler. Bunun sonucunda eritrositler, özellikli olan bikonkav disk yapısını kaybedip sferikleşirler ve deformabiliteleri azalır.

2.5.5.Eritrosit agregasyon

Eritrositlerin, yüksek molekül ağırlıklı makromoleküllerin aracılığı ile geniş yüzeylerinden birbirlerine bağlanmaları ve gibi üst üste dizilmelerine “agregasyon” denir. Bu durumda eritrositler zayıf kuvvetlerle sağlanır, dolayısıyla da geri dönüşümlü fizyolojik bir olaydır. Agregatlar akım hızlanınca oluşan mekanik kuvvetlerin etkisi altında kolaylıkla parçalanabilir. Akım yavaşlayıp, söz konusu mekanik kuvvetler belli bir değerin altına düştüğünde tekrar oluşurlar.

Eritrosit agregasyonunun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ancak, rulo oluşumu için bazı makromoleküllerin gerektiği ortaya konmuştur. Bunlardan en fazla katkısı olan fibrinojendir. Alfa-2 makroglobulin ve IgM gibi yüksek molekül ağırlıklı plazma proteinleri de agregat oluşumuna katkı sağlarlar. Arteriyol ve kapillerde, venöz sisteme kıyasla, daha yüksek olan akım hızı, normal sağlıklı koşullarda, agregat oluşumuna izin vermez. Ancak akım hızının nispeten düşük olduğu ven ve venüllerde agregatlar oluşabilir (47).

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma grubu, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda koroner anjiyografi yapılan hastalardan oluşmuştur. Herhangi bir endikasyonla koroner anjiyografi yapılan hastalardan kriterlere uygun olan gönüllüler çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grubu ve kontrol grubu için belirlenen hariç tutma kriterlerine göre;

- Koroner arterlerinde darlık oluşturan koroner arter hastalığı olanlar,
- Koroner ektazisi olanlar,
- Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu bulunanlar,
- Sağ kalp yetersizliği bulunan veya KOAH olanlar,
- Hafif derecen fazla kalp kapak hastalığı olanlar,
- Bilinen malignitesi olan hastalar,
- Orta veya ileri derecede böbrek yetersizliği bulunan veya kreatinin düzeyleri normal değerlerin üzerinde bulunanlar,
- Protez kalp kapağı bulunanlar,
- Bilinen veya anjiyografi sırasında periferik arter hastalığı bulunanlar,
- Hipotiroidi veya hipertiroidi bulunanlar,
- Sinüs ritmi dışındaki hastalar çalışmadan dışlandı.

Bu hariç tutma kriterlerine göre koroner yavaş akım tespit edilen 26 olgu hasta grubunu, koroner arter hastalığı saptanmayan ve yavaş akım olmayan 30 olgu kontrol grubunu oluşturdu. Hastalardan aydınlatılmış onam alındı, çalışmamız üniversitemiz etik kurulu tarafından onaylandı. Tüm hastalardan anjiyografinin hemen sonrasında antekubital venlerden 15 ml kan alınarak en fazla bir saat içerisinde, P.A.Ü.T.F fizyoloji laboratuvarında hemoreolojik ve biyokimya merkez laboratuvarında kan lipit profili, hemogram ve fibrinojen ölçümleri yapıldı.

Hastaların demografik verileri ve diğer gerekli bulgular, anamnezlerinden, hastane bilgi sistemi veri tabanından elde edildi. Metabolik sendrom; "1. Uluslararası Metabolik Sendrom Kongresi'nde"(2005) belirlenen; bel çevresinin erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm'den fazla bulunmasına ek olarak aşağıda belirtilen 4 faktörden ikisinin varlığı tanı koymak için yeterli kabul edildi.

- Trigliserid düzeyinin 150 mg/dl'dan fazla oluşu veya bunu sağlamak için bir ilaç kullanılıyor olması.
- HDL-Kolesterol düzeyinin erkeklerde < 40 mg/dL, kadınlarda < 50 mg/dL oluşu veya bunu sağlamak için bir ilaç kullanılıyor olması.
- Büyük tansiyonun 130 mmHg veya küçük tansiyonun 80 mmHg düzeyine eşit veya üzerinde olmaları veya daha önce hipertansiyon tanısı konulup ilaç kullanılıyor olması.

Angina tanımlamaları, Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti tanımlamalarına (64) uygun olarak yapıldı, tipik, atipik ve angina olmaması olarak sınıflandı. Olgular, bilinen hipertansiyon, DM, dislipidemi, sigara veya alkol içimi, aile hikayesi (birinci derece yakınlarında erkek için <55, kadın için <65 yaşta KAH tespit edilme öyküsü) varlığı sorgulanarak kaydedildi.

3.1.Koroner anjiyografi

Tüm olgulara General Electric Innova 2100 cihazı ile Judkins tekniği uygulanarak selektif sol ve sağ koroner anjiyografi yapılmıştır. Koroner arterleri sağ ve sol oblik pozisyonlarda kraniyal ve kaudal açılardırma kullanılarak görüntülendi. KYA özelliği saptanması için TIMI kare sayımı (48,49) kullanılarak koroner arterin ostiumunun kontrast madde ile tam dolduğu kareden distal dala ulaştığı kare sayıldı. Referans distal dal olarak sol ön inen arter (LAD)'in distal çatalı, sirkumflex (Cx) arterde en uzun segmentin distal çatalı, sağ koroner arterde (RCA) posterolateral arterin ilk yan dalı alınıp, sol ön inen arterin dolması için gereken TIMI kare sayısı 1,7 katsayısına bölünerek LAD için düzeltilmiş TIMI kare sayısı elde edildi. Koroner arterlerin dolması için gereken ve koroner arter uzunluğuna göre düzeltilmiş normal kare sayıları LAD için $36,2 \pm 2,6$, Cx için $22,2 \pm 4,1$, RCA için $20,4 \pm 3,0$ olarak kabul edilerek ve bu değerlerin üzeri KYA olarak değerlendirildi. Diğer iki koronerin frame sayısı ile düzeltilmiş LAD frame sayısı toplanıp 3'e bölünerek, ortalama TIMI kare sayısı elde edildi.

3.2.Eritrosit şekil değiştirme yeteneği (deformabilite)

Eritrosit deformabilitesi bir ektasitometre (LORCA, RR Mechatronics, Hoom, The Netherlands) kullanılarak, çeşitli sıvı kayma kuvvetlerinde lazer difraksiyon analizi ile değerlendirildi (50). Bu ektasitometrenin çalışma prensibi kısaca şu şekildedir: Eritrosit süspansiyonları aralarında 0.3 mm boşluk kalacak şekilde birbirine uyan iki cam silindirden oluşan bir viskometre sistemine yerleştirildi. İki cam silindirin arasındaki boşluğa doldurulan süspansiyon, dıştaki cam silindirin sistemi kontrol eden bilgisayar tarafından, uygun kayma kuvvetlerini oluşturmak üzere hesaplanan bir hızda döndürülmesiyle, bu kuvvetlerin etkisi altında bırakıldı. Bu sırada sabit silindirin içinde yer alan bir lazer kaynağından çıkan ışın, eritrosit süspansiyonuna ulaşmakta ve sonra bir ekran üzerine yansıyan difraksiyon paterni, süspansiyondaki eritrositlerin şeklini ve dönme hareketinin yarattığı akıma oryantasyonlarını yansıtmıştır.

Artan kayma kuvvetlerine paralel olarak, dairesel bir formdan elipsoid forma dönüşümün derecesi ile eritrositlerin şekil değiştirme yetenekleri (deformabilite) arasında doğru orantı vardır. Elipsoid difraksiyon paterninin uzun (A) ve kısa eksenlerinin (B) uzunluklarının bilgisayar tarafından saptanması $EI=A-B/A+B$ şeklinde bir elongasyon indeksinin'nin (EI) hesaplanmasına olanak tanır.

3.3.Eritrosit agregasyonu

Eritrosit agregasyonu da aynı cihaz (LORCA) kullanılarak değerlendirildi. Hastaların hematokrit değerleri belirlenerek ve plazma eklenmesi/veya çıkarılması ile Htk. standart olarak %40'a ayarlanmış, 15 dakika boyunca oksijenize edilmiş tam kan örnekleri aralarında 0.3 mm boşluk kalacak şekilde birbirine uyan iki cam silindirden oluşan bir sisteme yerleştirildi. Cihaz önce bilgisayar tarafından belirlenen yüksek hızda dönmek suretiyle eritrosit agregatlarının ayrışmasına sebep olup daha sonra oluşan agregatlar ölçüldü. Bir bilgisayar programı aracılığıyla agregasyonun miktarının ölçüsü olan agregasyon indeksi (AI), agregasyon

kinetiğinin bir göstergesi olan agregasyon yarı zamanı ($t_{1/2}$), ve agregasyon genliği (Amp) belirlendi .

3.4.Tam kan ve plazma viskozitesi

Tam kan ve plazma viskozitesi bir Wells Brookfield cone-plate viskometre (model DV-II+Pro, Brookfield engineering Labs, Middleboro, MA) kullanılarak belirlendi. Hastaların Htk. değerleri belirlendi ve hem orijinal Htk'te hem de plazma eklenmesi/veya çıkarılması ile Htk %40'a ayarlanarak standart Htk'te tam kan viskoziteleri ölçüldü. Ek olarak plazma viskozitesi de aynı viskometre ile ölçüldü. Plazma fibrinojen konsantrasyonu; Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı Biyokimya Birimi 'nde bir koagülometre cihazı kullanılarak ölçüldü

3.5.İstatistiksel analiz

Hastalar ait tüm veriler SPSS 10 (SPSS for Windows 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)) programı kullanılarak analiz edildi. İki örneğin oranları için, bu oranlar arası farkın önemliliği testi, parametrik olmayan veriler için bir Mann-Whitney U Testi, tek değişken analizi yapılırken değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare ve eşleştirilmemiş Student t testi kullanıldı. $p < 0.05$ olması istatistiki açıdan anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Tüm olgular, 2009 ve 2011 yılları arasında P.A.Ü.T.F Kardiyoloji AD.' ye başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul eden ve bölge etik kurulunca çalışma için kabul edilmiş olan onam formunu imzalayan hastalardan oluşmuştur. 26 KYA hastası ve 30 normal koroner arterlere sahip normal koroner akım tespit edilen olgu çalışmaya dahil edildi. Olgulardan kontrol grubu 31-68 yaş arasında 19 kadın, 11 erkekten, KYA grubu ise 28-77 yaş arasında 10 kadın, 16 erkekten oluşmaktadır.

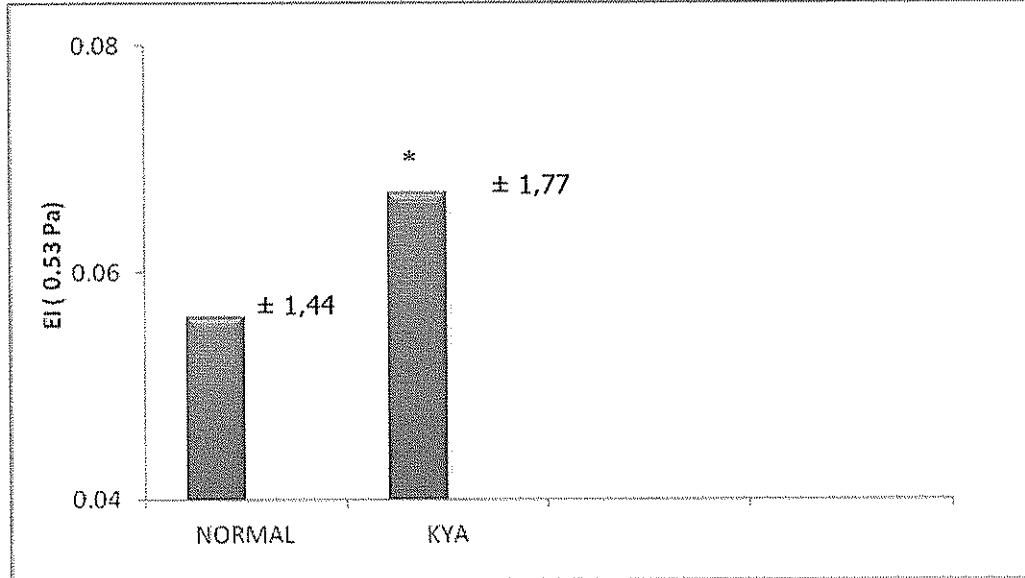
Yapılan analizde, iki grup, yaş, VKİ (vücut kitle indeksi), cinsiyet, hipertansiyon, DM, KAH açısından aile öyküsü, metabolik sendrom, alkol ve sigara kullanımı açısından benzer bulunmuştur. KYA grubunda nitrat kullanım oranı (%42,3 , n=11) kontrol grubuna (%20 , n=6) göre daha yüksekti. Göğüs ağrısı tarifleyerek KAG için birimize başvuran KYA'lı hastalar normal gruba oranla daha az kalsiyum kanal blokerleri (KKB) kullanmaktaydı (sırasıyla % 7,7, %23,3) (Tablo 2). KYA grubundaki olguların % 30,7 si (n=8) akut koroner sendromla acil servisimize başvurmuştur.

KAG öncesi heparin kullanımı kontrol grubunda 2 olguda (%6,7), KYA grubunda 10 olguda (%38,5) anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,004). Angina bulunup bulunmaması ve tipi açısından iki grup arasında istatistiksel fark bulunmadı (Tablo 2). Kan lipit profili, rutin hemogram, ve fibrinojen düzeyi açısından da fark bulunmadı(Tablo 3).

KYA grubunda agregasyon indeksi (AI) kontrol grubuna göre anlamlı oranda daha düşüktü (Tablo 4, p=0,020). İki grup arasında, 0,53 Pa değerinde ölçülen eritrosit deformabilite indeksi hariç diğer shear (sıyrılma) stres değerlerindeki eritrosit elongasyon indeksleri (EI) ile eritrosit agregasyon amplitüdü (Amp) ve eritrosit agregasyon yarı zamanı (t1/2) arasında anlamlı fark bulunmadı (p>0,05, Tablo 4). Eritrosit deformabilitesi açısından ise sadece elongasyon indeksi 0,53 Pa'da kontrol grubunda KYA grubuna göre anlamlı olarak düşük izlendi (p=0,016 ,Grafik 2).Hemoreolojik parameteler açısından bakıldığında hem otolog kanda ve standart htk. (%40)'da bakılan her üç kayma hızlarında tam kan viskoziteleri (TKV) açısından fark bulunmadı (Tablo 5).

Değişkenler	Kontrol (/n=30)	KYA (/n=26)	p değeri
Cinsiyet (K/E)	19/11	10/16	
Yaş (yıl)	53,7 ±1,8	53,0 ±2,2	
VKİ (kg/m ²)	28,8±0,8	28,9±1,0	
Hipertansiyon (% / n)	53,3(16)	42,3(11)	
Diyabetes mellitus (% / n)	30(9)	23,1(6)	
Aile öyküsü (%/n)	36,7(11)	34,6(9)	*
Metabolik sendrom (% / n)	16,7(5)	23,1(6)	
Alkol (% / n)	10(3)	3,8(1)	
Sigara(% / n)	20(6)	19,2(5)	
Atipik angina (% / n)	56,7(17)	53,8(14)	
Tipik angina (% / n)	26,7(8)	30,8(8)	
Angina olmayan (% / n)	16,7(5)	15,4(4)	
KKB kullanımı (%/n)	23,3(7)	7,7(2)	
Nitrat kullanımı (%/n)	20(6)	42,3(11)	

Tablo 2: KYA grubu ve kontrol grubunun bazı klinik özellik ve değerleri. **VKİ;** Vücut kitle indeksi. **KKB;** Kalsiyum kanal blokerleri. * p>0,05.



Grafik 2: KYA ve kontrol grubunun eritrositlerinin 0,53 Pa kuvvetinde elongasyon indekslerinin (EI (deformabilite yeteneği)) karşılaştırması. (*) **p=0,016**

<u>Değişkenler</u>	<u>Kontrol (n=30)</u>	<u>KYA (n=26)</u>	<u>p değeri</u>
Total kolesterol	178,7±6,8	193,4±8	
LDL (mg/dL)	108,5±6,0	121,6±6,9	
HDL (mg/dL)	43,0±1,9	40,5±2,5	
Trigliserid (mg/dL)	136,6±8,6	155,0±13,7	
Fibrinojen (g/L)	485,3±30,2	418,4±39,8	
WBC (×10 ³ /μL)	8237 ± 406	7442 ±360	
Hgb (g/dL)	13,6±0,2	13,9±0,3	
HTC (%)	40,7±0,6	41,0±0,9	
RBC (×10 ⁶ /μL)	4,7±0,08	4,7±0,1	*
Platelet (×10 ³ /μL)	279,1±17,3	236,8±15,9	
MCV (fL)	86,6±1,3	85,4±2,04	
MCHC (g/dL)	33,4±0,1	33,9±0,3	
MCH(pg)	29,6±0,5	29,5±0,4	
RDW	14,0±0,3	14,3±0,3	

Tablo 3: KYA ve kontrol grubundaki olguların bazı hematoloji ve biyokimya laboratuvarı verileri . n: Sayı %: Yüzde . Veriler ortama değer ve ±SD olarak belirtilmiştir. (*) ; p>0,05

<u>Değişkenler</u>	<u>Kontrol</u>	<u>KYA</u>	<u>p değeri</u>
t1/2 (s)	1,79±0,14	2,27±0,22	p>0,05
AI (%) *	68,76±1,7	63,70±1,7	p=0,020
Amp (au.)	25,33±0,5	25,24±0,5	p>0,05

Tablo :4 KYA ve kontrol gruplarının eritrosit agregasyon değerleri .Veriler ortalama değer ve ±SD olarak verilmiştir . (*) p=0,020. (amp) :Eritrosit agregasyon amplitüdü . (AI) :Eritrosit agregasyon indeksi. (t 1/2): Eritrosit agregasyon yarı zamanı .(Au): Arbitrary unit. (s): Saniye

<u>Değişkenler</u>	<u>Kontrol</u>	<u>KYA</u>	<u>p değeri</u>
Oto.vis. 75 s ⁻¹ (rpm)	5,29±0,19	5,31±0,15	
Oto.vis.150 s ⁻¹ (rpm)	4,49±0,12	4,47±0,12	
Oto.vis.375 s ⁻¹ (rpm)	3,86±0,09	3,82±0,09	
			*
Std.vis.75 s ⁻¹ (rpm)	5,04±0,17	5,09±9,15	
Std.vis.150 s ⁻¹ (rpm)	4,32±0,12	4,30±0,10	
Std.vis.375 s ⁻¹ (rpm)	3,69±0,94	3,68±0,84	
Plazma viskozitesi (mPa.s)(375 s ⁻¹)	1,74±0,59	1,74±0,69	

Tablo 5: KYA grubu ile kontrol grubunun tam kan ve plazma viskozitesi değerleri .Veriler ortama değer ve ±SD olarak belirtilmiştir. **(stdvis):** Standart htk'te (% 40) ölçülen tam kan viskozitesi (TKV) . **(otovis):**Otolog htk'te ölçülen tam kan viskozitesi (TKV) **(plazma vis):** Plazma viskozitesi . **(s):**Saniye . **(Pa):**Pascal **rpm:**Dakika devir sayısı. (*) ; P>0,05

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda KYA grubunun hemoreolojik verilerinden agregasyon indeksini (AI) kontrol grubuna göre daha düşük bulduk. Bu grubun eritrositleri agregasyona daha az eğilimliydi. Ayrıca yine KYA grubunda 0,53 Pa kuvvetinde eritrositlerin elongasyon indekslerini (EI) daha yüksek bulduk. 0,53 Pa kuvveti orta derece bir kuvvet olup şekil değiştirebilme özelliklerinin karşılaştırılması açısından yüksek veya düşük kuvvetlere oranla daha değerlidir. Sonuçta çok yüksek veya düşük bir kuvvet uygulandığı nesnelere her ikisinin şeklini ya değiştirir ya da değiştirmez. Sonuç olarak KYA grubunun eritrositleri şekil değiştirmeye daha yatkın bulundu. Bu farklar kan akışının sağlanması açısından KYA grubuna avantajlar sağlıyor olabilir.

Dolaşım sisteminde kanın dokulara oksijen ve besin taşıma görevini yerine getirmesinde etkenler kalbin pompalama ve damarların ileti işlevleri ile sınırlı değildir. Son 2-3 dekatta yapılan çalışmalar, kanın söz konusu işlevini yerine getirirken koşulların uygunluğunun sağlanabilmesinde akışkanlık üzerinde rol oynayan etmenlerin de en az diğer faktörler kadar önemli olduğunu ortaya koymuştur.

Kan viskozitesinin yüksekliğinin ateroskleroz oluşumuna zemin hazırladığı, bilinen risk faktörlere nazaran ateroskleroz ile daha kuvvetli bir ilişkisi olduğu ileri sürülmüştür (9,10). 45-59 yaş arasındaki 4860 sağlıklı erkeğin beş yıl süreyle izlenerek, kan viskozitesi en yüksek olan %20'si ile en düşük olan %20'sinin karşılaştırıldığı epidemiyolojik bir çalışma, majör kardiyovasküler olayların %55'inin yüksek viskozite grubunda görüldüğünü, bu oranın düşük viskozite grubunda ise yalnızca %4 olduğunu saptamıştır (11).

Normal eritrositler önemli ölçüde deforme olabilirler. Bu özellik onları dolaşımı boyunca akış koşullarına iyi uyum göstermesini sağlar. Eritrosit deformabilitesi nedeniyle, kan viskozitesi aynı boyutta deforme olmayan parçacıklar içeren bir sıvıdan daha düşüktür. Eritrosit deformabilitesi üç faktör tarafından belirlenir; sitoskeletal proteinlerin bir ağ oluşturarak kontrol edilen membran viskoelastisitesi, bikonkav-disk şekliyle hücre yüzey alanı / hücre hacminin oranının fazlalığı ve ayrıca hemoglobinin konsantrasyonu tarafından belirlenir.

KYA bir çok objektif test ile iskeminin gösterildiği fakat koronerleri anjiyografik olarak normal saptanan sendrom X in alt grubu olarak da değerlendirilmektedir. Koroner akım rezervi bozulduğundan dolayı sendrom X hastaları anjina yaşarlar (57). Diğer yandan Sendrom X kadınlarda daha çok post menopozal dönemde erkeklerde ise genç sigara içicilerde gözükmektedir.

Prognoz olarak ise KYA, sendrom X ile benzemez. Çünkü KYA'lı hastalarda hayatı tehdit eden aritmiler ve ani kardiyak ölümler gözlemlenmiştir (58). Çalışmamızda sendrom X olarak kabul edilen vakalar kontrol grubunda yer alsada KYA fenomenini ayrı bir antite olarak ele almak ve çalışmalarda bu ayrımı yaparak yola çıkmanın sonuçlar açısından daha doğru bir yaklaşım olacağı açıktır.

KYA görülen hastalar ile kontrol grubu arasında metabolik sendrom kriterlerini karşılama bakımından fark saptamadık. KYA ve kardiyak sendrom X durumunun her ikisinde de, anjina benzeri göğüs ağrısı ve pozitif bir efor testi, anjiyografik olarak normal koroner arterlerin varlığı gözlemlenir (59).

Anjinası olan hastalarda mikrovasküler koroner arter hastalığı histolojik olarak, normal koroner veya yavaş akımlı olgularda daha önceki çalışmalarda gösterildi (4). Kan reolojisinin tüm değişiklikleriyle bu fenomenin kliniğini dengelemiş olabileceği düşünülebilir. Çalışmamızın bulguları eritrositlerin agregasyon eğilimleri ve şekil değiştirebilme yetenekleri yavaş akımın diğer patofizyolojik mekanizmaları arasında bir adaptasyon mekanizması olabileceği yönündedir.

Sendrom X hastalarında ve KYA hastalarında nitrat kullanımıyla anjinal yakınmalarda artış ve efor kapasitesinde azalma daha önceki tecrübe ve çalışmalarda gösterilmiştir (58). Bu tabloyla nitrat kullanımının antianjinal etkilerinin aranması ve tedaviden hastanın maksimum fayda görmesinin doğru ajanlarla düzenlenmesi için önemlidir. Nitratların bu paradoksal etkisi bu hastalarda gözlenen bir endotelial vazodilatör endotel hiperpolarizan faktör salınımı ile açıklanmaya çalışılmaktadır. Bu endotelin sentezi yoluyla olabilir veya birincil olarak vasküler düz kas tonusunu direk artırmak yoluyla olabilir (60).

Etkili tedaviler belirlendiğinden dolayı KYA'nın teşhisi önem arz etmektedir. Bu hastaların yaklaşık % 80'i istirahat anjinası yaşar ve bunların yaklaşık %20'si

koroner yoğun bakım ünitelerinde IV NTG tedavisi alır. KYA grubunda nitrat kullanım oranı (%42,3, n=11) kontrol grubuna (%20, n=6) göre daha yüksekti. Ancak istatistiki fark bulmadık. Göğüs ağrısı sorgulandığında atipik karakterli, tipik karakterli anjina olarak sınıflandı. Kontrol grubu ve KYA grubunun her ikisinde de atipik göğüs ağrısıyla başvuran olgular toplamın yarısını oluşturuyordu. Tipik anjina tarifleyen olgu sayısı her iki grupta da sekiz olgu olarak izlendi.

Nitratların kullanımı genelde hastaların yakınmalarına göre mevcut konvansiyonel tedaviye eklenmektedir. Ayrıca bu sendrom AKS ile prezente olabilir. Nitratlar, AKS olarak değerlendirilen başlangıçta tüm hastalara başlanmakta, normal koroner tespit edilenlerde çoğunlukla kesilmektedir. Bu açıdan bakıldığında her hastanın bu tablonun farklı basamağında olacağı göz önüne alınarak sendrom X'de ve alt gruplarından biri olan KYA fenomeninde nitratlar hastalar dikkatli sorgulanarak başlanmalı veya kesilmelidir.

Klinik özellikler açısından bakıldığında çalışmaların birisinde; KYA hastalarında hipertansiyon %58, sigara içimi %80, aile öyküsü %45, dislipidemi %45, DM %22 oranında saptanmıştır (42). Çalışmamızda ise bu oranlar; HT % 53, DM %30, aile öyküsü pozitifliği %35, sigara içiciliği %19'du.

Efor anjinası, stabil olmayan anjina pectoris (USAP), ST elevasyonlu MI (STEMI) , ST elevasyonsuz MI (NSTMI) ile başvuran KYA'lı hastaların, %84'ünde 2 yıl içinde göğüs ağrısı tekrarlar ancak genel itibariyle mortalite düşüktür (62). İyi prognoza rağmen KYA, kronik olarak göğüs ağrısı ve rahatsızlık hissi ile hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde bozabilir. Rutin onaylanmış bir tedavi olmamasına rağmen antiiskemik tedavi yanında endotel fonksiyonlarını düzenlemek amacıyla ACE inhibitörleri, statinler verilebilir (57).

KYA'lı hastaların tedavisinin yönetimi konusunda bir görüş birliği yoktur. Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) tedaviye çoğunlukla eklenen ilaç grubudur. Göğüs ağrısı tarifleyerek KAG için birimize başvuran KYA'lı hastalar normal gruba oranla daha az KKB kullanmaktaydı (sırasıyla %7,7, %23,3) ancak iki grup arasında KKB kullanımı açısından istatistiki fark saptamadık.

Bu hastaların taranması metodolojik açıdan zordur ve birden fazla test kullanmak gerekebilir. % 10-30 hastalarda koroner arterleri normal bulunmasına rağmen tipik angina veya angina benzeri göğüs ağrısı ve şüpheli akut koroner sendrom olarak değerlendirilip interne edilmektedir. Her durumda da tedavinin amacı, farmakolojik veya mekanik müdahale ile epikardiyal koroner kan akışını düzeltmektir. Anjiografilerde infarktın sorumlusu epikardiyal koroner tıkanıklık yerine bazen infarktın sebebini yavaşlamış akım olarak bulunur.

KYA grubundaki olguların % 30,7 si (n=8) akut koroner sendromla acil servisimize başvurmuştur. Yapılan çalışmaların birinde (n= 37/20 , KYA/ normal), ACS izleminde KYA hastalarında % 92 oranında ST-T değişikliği olduğunu, bunların %24 oranında ST segmentinde, %86 oranında ise T dalgasında meydana geldiği gösterilmiş, sağlıklı kontrol grubu 20 olgudan sadece 1 tanesinde ST-T değişimi izlenmiştir (52). AKS prezentasyonunda T dalgası değişimi KYA hastalarında mikrovasküler disfonksiyonu gösterebileceği sonucuna varmışlardır (55).

Tamamen teknik veriler ile tanı koymuş olduğumuz KYA fenomeni bu açıdan bazı kusurları da içinde barındırmaktadır. Koroner anjiyografi sırasında opağın verilmiş basıncı ve kateterin konumu verilen opağın yavaş ilerleyebilmesi nedeniyle gerçekte KYA olmayan olgular yanlışlıkla KYA olarak değerlendirilebilir. Gündoğdu ve ark. yapmış olduğu 38 (LAD, RCA) / KYA'lı hastayı kapsayan çalışmada LMCA'nın aorta ile yapmış olduğu açının kontrol grubuna göre daha dar olduğunu buldular (51).

Eritrosit agregasyonunun mikrosirkülasyonda, doku oksijenizasyonunda ve endotelin normal fonksiyonunun devamında önemine dair birçok kanıt bulunmaktadır. Akımın çok yavaşlaması miyokard infarktüsü ile sonuçlanacaktır. Daha önceki deneyimler akut koroner sendromda kırmızı hücre agregasyonunun arttığını gösteriyor (53).

Agregasyonda temel etkenlerden biri de kandaki fibrinojen konsantrasyonudur. Mekanik ya da farmakolojik yolla, fibrinojen azaltılması bir tedavi seçeneği olabilir. Bir çalışmada akut koroner sendromda PKG sonrası düşük doz fibrinolitik tedavinin eritrosit agregasyon eğilimini azalttığını göstermektedir (56).

Yapılan bir hayvan deneyinde po. verilen tiklopidinin tam kan viskozitesinde düşüş ve eritrosit deformabilitesinde artış yaptığı saptanmıştır (54). İnsanlar üzerinde benzer etkileri araştıran yeterli çalışma yoktur. Çalışmamızdaki gruplar arasında antiagregan kullanımını açısından fark yoktu.

Kan ve plazma viskozitelerinin artışı ateroskleroz için kolaylaştırıcı faktörler olabilmektedir. Viskosite ile yaş arasındaki ilişki tartışmalı olmakla birlikte, bir çalışmada olguların 11,6 yıl arayla iki kez yapılan ölçümlerden, viskozitenin yaşla birlikte arttığını bu artışın klasik KAH risk faktörlerinden bağımsız bir etken olabileceğini düşündürmüştür (61).

Mikrovasküler düzeyde gerçekleşen akıma karşı bu direncin sorumlu olduğu klinik sonuçlardan en önemlisi kuşkusuz AKS'dir. Klinik olay sırasında bazı laboratuvar belirteçler fizyopatolojinin daha iyi anlaşılması ve prognozun değerlendirilmesi açısından değerli olabilir. Kopetz ve ark. KYA'nın AKS prezente olan vakalarında kronik vakalara göre oksidatif stresi gösteren bazı protromik verilerde (alfa -1 antitripsin, alfa -1 antikimotripsin paraoksonaz -1) artış tespit ettiler (55).

Turhan ve ark. adezyon moleküllerini ve yüksek sensitif serum reaktif protein (hsCRP) düzeyini KYA grubunda daha yüksek bulmuşlardır (39). Plazma proteinleri arasında, fibrinojen plazma viskozitesini en çok etkileyen proteinlerden biridir. Yaptığımız çalışmada iki grup arasında anlamlı fark saptamadık.

Çağlı ve ark. yapmış olduğu çalışmada KYA'lı hastalar ve normal koroner arterli ve normal akıma sahip olguların hemoreolojik parametrelerini karşılaştırmak için yapmış oldukları çalışmada iki grup arasında agregasyon ölçümlerinden area indeksi A' da KYA grubunda anlamlı olarak yüksek buldular (63). Diğer bir deyişle KYA grubundaki olgularda eritrositlerin agregasyon eğilimi daha yüksek izlendi. Diğer agregasyon parametreleri, eritrosit deformabilitesi ve viskosite parametreleri arasında fark bulmadılar. Bu sonuçlar bizim sonuçlarımızla benzer değildi. Bu farklılık dışlama kriterlerinin farklılığından ileri gelmiş olabilir.

Bu çalışmayla bizim çalışmamız hasta sayılarımız açısından benzerdi. Bu çalışmada bizim yapmış olduğumuz çalışmadaki hariç tutma kriterlerine ek olarak,

DM, HT öyküsü, VKİ > 30 olması, sigara içiciliği, heparin, antiagreganlar ve RAS blokeri kullanımı da hariç tutma kriteri olarak belirlenmiştir. Bizim çalışmamızda bunlar dışlama kriteri olarak değerlendirilmedi ve bu hastalar da çalışmaya dahil edildi.

Yaptığımız çalışmada gruplar bütün kriterler açısından bakıldığında, DMAH kullanımı hariç, benzerdi. KYA hastalarının agregasyon indeksi kontrol grubundan düşük bulundu. Bunun anlamı KYA' lı hastaların eritrositleri daha düşük hızlara rağmen agrege olmuyorlar, diğer bir deyişle kontrol grubundakilerin eritrositlerine göre agregasyona daha az eğilimliler.

Heparin çeşitli konumlarında sülfat kökleri içeren idorinük asit ve D-glukozaminden oluşmuş bir polisakkarittir. Heparin molekülünün antikoagülan etkisi için bir plazma faktörü olan antitrombin (AT)' e gereksinim duyar. Heparindeki pentasakkarit zinciri yoluyla molekül AT ile bağlanır. Hem standart heparin hem de DMAH antitrombin yoluyla faktör Xa'yı inaktive eder. Heparin-AT kompleksi trombin yanında, FXIa, FXa ve FIXa'yı da inhibe etmektedir.

Heparin plazma proteinlerine, trombositlerden salınan proteinlere (Platelet Faktör 4) ve endotel hücrelerine bağlanır. Böylece hem tedavi sırasında etkin dozda farklılıklara hem de tromboz ile giden heparine bağlı trombositopeni (HIT) gelişimine yol açar.

Heparin akut faz proteinlerine de bağlanır ve bu şekilde akut faz yanıtı artmış olgularda ilaç etkinliğinin azalmasına neden olur. Heparin'in fibrine bağlı trombin ve trombüs içinde aktive trombositlere bağlı Faktör Xa'yı inaktive etme yeteneği azdır. Bu ise heparin tedavisi sırasında trombüsün giderek büyümesine ya da heparin kesildikten sonra pıhtı oluşumunun tekrar aktive olmasına neden olmaktadır.

Heparin moleküllerinin kan reolojisi üzerindeki etkisi tartışmalıdır. Heparin kullanımına ait bazı sınırlamalar söz konusudur. Fraksiyone ve standart heparin ile yapılan bir çalışmada heparin kullanımıyla eritrosit agregasyon parametrelerin artmadığı ancak belirgin oranda düşme eğilimi de gözlenmemiştir (58).

Çalışmamızın önemli kısıtlılıkları vardır. Her ne kadar iki grup belirlediğimiz parametreler bakımından homojenlik gösteriyor olsa da, kan reolojisi çok fazla etkenden kolayca etkilenebilir nitelikte olduğundan. Bizim hariç tutma veya dahil etme kriterlerimizin daha da genişletilip ölçümleme tekniklerinin çeşitlendirilip daha hassas hale getirilmesi de şarttır. Ayrıca daha geniş sayıda bir örneklem büyüklüğüyle konunun araştırılması daha uygun olacaktır.

Çalışmamızın bir diğer önemli kısıtlılığı, koroner anjiografinin seçiciliği ve spesifikliği ile ilgilidir. İntravasküler ultrasonografi (IVUS) veya fraksiyone akım yedeği (FFR) ile çalışmanın desteklenmemesi nedeniyle endotele hizalı, damarın media tabakasına, dışı doğru ilerleyen KAH olguları atlanmış olabilir. Diğer bir kısıtlılık ise , hasta grubumuzun sadece her üç ana koroner arterinde de yavaş akım tespit edilen olgulardan oluşmamasıydı. Bu, grubun kendi içinde benzer olmasını engellemiş olabilir.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Koroner yavaş akım fenomeni sık karşılaşılan bir fenomendir ve üzerinde birçok araştırma yapılmıştır. Yapılan çalışmaların ışığında bu akım anormalliğinin fizyopatolojisi ile ilgili birçok faktör aydınlanmış fakat cevap bekleyen başka sorular ortaya çıkmıştır. KYA hastalarının hemoreolojik parametreler açısından ne gibi farklılıklar gösterdiği üzerinde yeterli çalışma yoktur. Çalışmamız göstermiştir ki KYA tablosunun oluşmasında yanlış veya eksik işleyen mekanizmalara karşılık olarak, eritrosit deformabilitesinin artması ve eritrositlerin agregasyona eğilimlerinin azalması gibi adaptasyon mekanizmalarıyla doku oksijenizasyonunu kolaylaştırmaya çalışmaktadır.

Benzer çalışmaların sayısı artırılarak mortalite ve morbiditede önemli yeri olan iskemik olayların sebepleri bu yönden daha da aydınlatılabilir. Kronik antiiskemik tedavide kullanılan ACE inhibitörleri ,aspirin ve diğer antiagreganlar, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, nitratlar, ayrıca warfarin ve diğer antikoagulanlar ile tedaviye semptomatik yanıt ve beraberinde noninvazif iskemi kontrol testleriyle (miyokard perfüzyon sintigrafisi, efor testi vs) iskeminin varlığına bakılarak tedavinin akılcı düzenlenmesi sağlanabilir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve diyet alışkanlıkları hemoreolojik parametreler ile birlikte incelenip, önleyici sağlık hizmetlerinin yeterliliği artırılabilir ve iskemik olaylarda müdahale yöntemlerinin kalitesi yükseltilebilir.

ÖZET

Koroner yavaş akımlı hastaların hemoreolojik parametrelerinin değerlendirilmesi.

Dr.Erdem DEMİR

Koroner yavaş akım (KYA), epikardiyal koronerlerde görülebilir stenoz ve / veya akımı etkileyen diğer koşulların yokluğunda, koroner anjiyografide görülen kontrast ilerlemesinin yavaşladığı, koroner akım hızının azaldığı durum olarak tanımlanır. Mikrovasküler anaormallikler KYA'nın oluşumunda şüphelenilmiş ve incelenmiş olsa da, kanın iç akışkanlık özellikleri daha az incelenmiştir. Bu çalışmada KYA'da eritrosit deformabilitesi, eritrosit agregasyonu, tam kan ve plazma viskozitesi ni değerlendirmeyi amaçladık. 26 KYA'lı (53,0 ± 2,2 yıl, 16 erkek) hasta ve normal koroner arterleri olan 30 (53,7 ± 1,8 yıl ,11 erkek) olgu çalışmaya dahil edildi. Koroner akım, thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) kriterleriyle değerlendirildi. Eritrosit agregasyonu ve deformabilitesi bir ektacytometer ile ölçüldü. Viskozite bir con-plate (koni-tabaka) viskozimetre tarafından ölçüldü. İstatistik için bağımsız örneklerde t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Yaş, cinsiyet, aile öyküsü, BMI, fibrinojen düzeyleri, metabolik sendrom, diabetes mellitus, sigara, hipertansiyon, biyokimyasal ve hematolojik parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. 0.53 ölçülen Pa'da ölçülen eritrosit deformabilitesi (EI) KYA hastalarında daha yüksekti (0.056 ± 0.003 - 0.066 ± 0.003, p <0.05). Eritrosit agregasyonu indeksi (AI), KYA grubunda daha düşük bulundu. Ancak, diğer eritrosit agregasyon parametreleri ve viskozite değerleri iki grup arasında benzer bulunmuştur (68,76 ± 1,7 - 63,70 ± 1,7 p=0,020). Sonuç olarak deformabilitedeki artışlar KYA'da kan akışını düzenlemek için avantajlı bir faktör olarak hizmet ediyor olabilir.

Anahtar Kelimeler: Koroner yavaş akım, deformabilite, eritrosit agregasyonu, plazma ve tam kan viskozitesi.

ABSTRACT

Evaluation of hemorheological parameters in patients with slow coronary flow

Dr. Erdem DEMİR

Slow coronary flow (SCF) is defined as a delayed filling of contrast medium on coronary angiogram in the absence of an epicardial stenosis and/or of other conditions affecting velocity of coronary flow. Whereas microvascular abnormalities are considered to underlie the mechanism of SCF, less attention has been paid to the intrinsic properties of blood that can also impair microcirculatory flow. In this study, we aimed to evaluate erythrocyte deformability, erythrocyte aggregation, whole blood and plasma viscosity in SCF. 26 SCF patients ($53,0 \pm 2,2$ years, 16 male) and 30 subjects with normal coronary arteries ($53,7 \pm 1,8$, 11 male) were included in the study. Coronary flow was quantified by means of thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) frame count. Aggregation and deformability of erythrocytes were measured by an ektacytometer. Viscosities were measured by a cone-plate viscometer. Independent samples *t*-test and a Mann–Whitney U test were used for statistics. There was no statistically significant difference between the two groups with respect to age, sex, family history, BMI, fibrinogen levels, metabolic syndrome, diabetes mellitus, current smoking, hypertension, biochemical and hematological parameters. Erythrocyte deformability measured at 0.53 Pa were higher in SCF patients ($0,056 \pm 0,003$ vs $0,066 \pm 0,003$, $p < 0,05$). Erythrocyte aggregation index was lower than in SCF group ($68,76 \pm 1,7$ vs $63,70 \pm 1,7$, $p = 0,020$). However, the other erythrocyte aggregation parameters and viscosities were similar between the two groups. In conclusion, increments in erythrocyte deformability may serve as an adaptation to regulate blood flow in SCF.

Keywords: Slow coronary flow, erythrocyte deformability, erythrocyte aggregation, plasma and whole blood viscosity

KAYNAKLAR

1. British Heart Foundaton.European Cardiovascular Disease Statistics,London 2000; British Heart Foundation.
2. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectories and slow flow velocity of dye in coronary arteries-A new angiografic finding. Am Heart J 1972; 84: 66-71.
3. Gupta MP, Zoneraich S, Zeitlin W, Zoneraich O, D'Angelo W. Scleroderma heart disease with slow flow velocity in coronary arteries. Chest 1975; 67: 116-9.
4. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, Barillà F, Avella A, Martinotti A, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. Cathet Cardiovasc Diagn 1996;37:375-81.
5. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Camsari A, Cicek D, Akkus MN. et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid rate atrial pacing in patients with coronary slow flow. İnt J Cardiol 2004; 97: 35-41.
6. Pekdemir H, Cin VG, Camsari A, Cicek D, Akkus MN. et al. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. Acta Cardiol 2004; 59: 127-33.
7. Cin VG, Pekdemir H, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Parmaksız T. et al. Diffuse İntimal Thickening of Coronary Arteries in Slow Coronary Flow. Japan Heart J. 2003; 44: 907,919.
8. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Friedman SB, Horowitz JD. The angiographic benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 57-62.
9. Kensey KR. The mechanistic relationships between hemorheological characteristics and cardiovascular disease. Curr Med Res Opin 2003; 19:587-96.
10. Lee AJ, Mowbray PI, Lowe GD, Rumley A, Fowkes FG, Allan PL. Blood viscosity and elevated carotid intima-media thickness in men and women: the Edinburgh Artery Study. Circulation 1998; 97:1467-73.

11. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ. et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991; 83:836-44.
12. Bogar L. Hemorheology and hypertension: not "chicken or egg" but two chickens from similar eggs. *Clin Hemorheol Microcirc* 2002; 26:81-3.
13. Rampling MW. Haemorheological disturbances in hypertension: the influence of diabetes and smoking. *Clin Hemorheol Microcirc* 1999; 21:183-7.
14. de Simone G, Devereux RB, Chien S, Alderman MH, Atlas SA, Laragh JH. Relation of blood viscosity to demographic and physiologic variables and to cardiovascular risk factors in apparently normal adults. *Circulation* 1990; 81:107-17.
15. Caimi G, Hoffmann E, Montana M, Canino B, Dispensa F, Catania A. et al. Haemorheological pattern in young adults with acute myocardial infarction. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003;29:11-8.
16. Cecchi E, Liotta AA, Gori AM, Valente S, Giglioli C, Lazzeri C. et al. Relationship between blood viscosity and infarct size in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2009; 134 :189-194
17. Inoue F, Hashimoto T, Tabuse H, Saito Y. Hematocrit as an indicator for coronary intervention in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiol* 2003; 42: 241-7.
18. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, Granger CB, Newby LK, Armstrong PW. et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2004; 292:1555-62.
19. Bombeli T, Mueller M, Haeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost* 1997; 77: 408-23.
20. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol.* 2002; 90: 40-48
21. Bombeli T, Mueller M, Haeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost* 1997; 77: 408-23.

22. Wu KK, Thiagarajan P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med.* 1996; 47: 315-31.
23. Berne RM, Levy MD eds. *Cardiovascular Physiology.* St Louis Mosby Year Book; 1997: 1-298.
24. <http://chestjournal.chestpubs.org> 22.07.2011.
25. <http://alexandria.healthlibrary.ca> 03.09.2011.
26. Smiesko V, Lang DJ, Johnson PC. Dilator response of rat mesenteric arcading arterioles to increased blood flow velocity. *Am J Physiol.* 1989; 257
27. Foltin J, Nogueira I, Ranson J, Sheinis LA. *Review of Medical Physiology.* Chapter 30, 20th Edition. Mc Graw Hill Medical Publishing San Francisco 2001; 560 – 563.
28. Wilke N, Simm C, Zhang J, Ellermann J, Ya X, Merkle H et al. Contrast-enhanced first pass myocardial perfusion imaging. Correlation between myocardial blood flow in dogs at rest and during hyperemia. *Magn Reson Med* 1993; 29: 485–497.
29. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 2008; 88: 1009–1086.
30. Muller JM, Davis MJ, Chilian WM. Integrated regulation of pressure and flow in the coronary microcirculation. *Cardiovasc Res.* 1996;32:668–678.
31. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, Bartunek J, Bech JW, Heyndrickx GR, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but “normal” coronary angiography. *Circulation* 2001; 104: 2401-6.
32. Victor RG, Leimbach WN Jr, Seals DR, Wallin BG, Mark AL. Effects of the cold pressor test on muscle sympathetic nerve activity in humans. *Hypertension* 1987; 9: 429-36.
33. Schindler TH, Nitzsche EU, Olschewski M, Brink I, Mix M, Prior J et al. Pet-measured responses of mbf to cold pressor testing correlate with indices of coronary vasomotion on quantitative coronary angiography. *J Nucl Med* 2004; 45: 419-28.
34. Prior JO, Schindler TH, Facta AD, Hernandez-Pampaloni M, Campisi R, Dahlbom M, et al. Determinants of myocardial blood flow response to cold pressor testing and pharmacologic vasodilation in healthy humans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:20-7.

35. Buus NH, Bottcher M, Hermansen F, Sander M, Nielsen TT, Mulvany MJ. Influence of nitric oxide synthase and adrenergic inhibition on adenosine-induced myocardial hyperemia. *Circulation* 2001; 104: 2305-10.
36. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small- vessel coronary artery disease in patients with anjina and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986; 74: 964-72.
37. Sezgin N, Barutcu I, Sezgin AT, Gullu H, Turkmen M, Esen AM et al. Plasma nitric oxide concentration and its role in slow coronary phenomenon. *Int Heart J* 2005; 46: 373–82.
38. Gökçe M, Kaplan S, Tekelioğlu Y, Erdoğan T, Küçükosmanoğlu M. Platelet function disorder in patients with coronary slow flow. *Clin Cardiol* 2005; 28: 145–8.
39. Turhan H, Saydam GS, Erbay AR, Ayaz S, Yasar AS, Aksoy Y et al. Increased plasma soluble adhesion molecules: ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin concentrations in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2005; 98: 450–6.
40. Li JJ, Qin XW, Li ZC, Zeng HS, Gao Z, Xu B et al. Increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 concentrations in patients with slow coronary flow. *Clinica Chimica Acta* 2007; 385: 43–47
41. Stoltz JF, Singh M and Riha P. Hemorheology in Practise; Netherlands 1999, IOS Press.
42. Başkurt OK ve Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 2003; 435-450.
43. Rosencranz R , Bogen SA . Clinical laboratory measurment of serum, plasma and blood viscosity. *Am J Clin Pathol*, 2006; 125: 78-86.
44. Lowe GDO, Pearson TC, Stuart J, Thomas DJ and Walker CHM eds. *Clinical Blood Rheology* ,Volume I. Boca Raton-Florida 1998. CRC Press.
45. Schmid-Schönbein H , Grunau, G. And BranerH. The flow behaviour of blood. Hoechst AG Ed. *Exempla Haemorheologica*. 1980 Frankfurt.
46. Greer JP , Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F and Glader B *Wintrobe's Clinical Hematology* 11.ed. Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia 2004.

47. Dikmenoğlu N. Kardiyovasküler Hastalıklarda Sigara ve Kolesterol Kadar Önemli Bir Risk Faktörü: Kan Akışkanlığı. Hacettepe Tıp Dergisi 2006; 37: 93-97.
48. Cannon CP, McCabe CH, et al and the TIMI-4 Investigators. Comparison of ront loaded recom. tPA, anistreplase, and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of TIMI-4 trial. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 1602-10
49. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ et al. TIMI frame count: A quantitative method of assesing coronary artery flow. Circulation. 1996; 93: 879-88
50. Hardeman MR, Dobbe JG, and Ince C. The Laser-assisted Optical Rotational Cell Analyzer (LORCA) as red blood cell aggregometer. Clin Hemorheol Microcirc 2001; 25: 1-11.
51. Arterial bending angle and wall morphology correlate with slow coronary flow: Determination with multidetector CT coronary angiography. Eur J Radiol . 2011; 77 111–117
52. Cutri N, Zeitz C, Kucia AM, Beltrame JF. ST/T wave changes during acute coronary syndrome presentation in patients with the coronary slow flow phenomenon. Int J Cardiol 2010 ;10.120
53. Ami RB, Barshtein G, Zeltser D, Goldberg Y, Shapira I, Roth A et al. Parameters of red blood cell aggregation as correlates of the inflammatory state. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 280: H1982–8.
54. Carallo C, Irace C, De Franceschi MS, Coppoletta F, Tiriolo R, Scicchitano C et al. Franceschi The effect of aging on blood and plasma viscosity. An 11.6 years follow-up study. Clin Hemorheol Microcirc 2011; 67-74
55. Kopetz VA, Penno MA, Hoffmann P, Wilson DP, Beltrame JF. Potential mechanisms of the acute coronary syndrome presentation in patients with the coronary slow flow phenomenon. Insight from a plasma proteomic approach . Int J Cardiol 2011; 9-14
56. Yaron Arbel , Shmuel Banai , Jessia Benhorin at al.Erythrocyte aggregation as a cause of slow flow in patients of acute coronary syndromes . Int J Cardiol-13691; 6
57. Kaski JC. Pathophysiology and management of patients with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). Circulation 2004; 109: 568–72.

58. Marcial Martínez, Amparo Vayá et al. High and low molecular weight heparins do not modify red blood cell aggregability in vitro . *Clin Hemorheol Microcirc* , Number 1/2000 page 67-70.
59. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, et al. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study on women with chest pain and normal angiograms. *Circulation* 2004;109: 2518–23.
60. Cannon III RO. Chest pain with normal coronary angiograms. *New Engl J Med* 1993; 328: 1706–8.
61. Johnson BD, Shaw LJ, Pepine CJ, Reis SE, Kelsey SF, Sopko G et al. Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Eur Heart J* 2006;27: 1408–15.
62. Jernberg T, Lindahl B, Wallentin L. ST-segment monitoring with continuous 12-lead ECG improves early risk stratification in patients with chest pain and ECG nondiagnostic of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1413 –9
63. Ergun-Cagli K, Ileri-Gurel E, Ozeke O, Seringec N, Yalcinkaya A, Kocabayoglu S et al. Blood viscosity changes in slow coronary flow patients . *Clin Hemorheol Microcirc* 2010; 46: 1–9
64. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; 2092-197