



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

**KORONER YAVAŞ AKIM HASTALARINDA UZUN DÖNEM  
KLİNİK TAKİP SONUÇLARI**

**UZMANLIK TEZİ**

HAZIRLAYAN

Dr. Saif HAMAD

ADANA, 2017



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji Anabilim Dalı

**KORONER YAVAŞ AKIM HASTALARINDA UZUN DÖNEM  
KLİNİK TAKİP SONUÇLARI**

**UZMANLIK TEZİ**

HAZIRLAYAN

Dr. Saif HAMAD

TEZ DANIŞMAN

Prof. Dr. Şenol DEMİRCAN

Bu tez Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir

Proje No:  
KA16/152

ADANA, 2017

## TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi Rektörlüğü'ne

Engin bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım, özellikle anjiyografi konusunda bana katkısı olan çok değerli hocam, kardiyoloji bölüm başkanı Sayın Prof. Dr. Şenol Demircan'a

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım özellikle hastalara karşı nezaket ve merhamet konusunda örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Fatma Yiğit'e

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım özellikle yapısal kalp hastalığı, anjiyografi, ekokardiyografi ve transözofajiyal ekokardiyografi konularında eğitimime katkısı olan, vizyonumu genişleten çok değerli hocam Sayın. Prof.Dr. İbahim Hakan Güllü'ye

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım özellikle, asistanlığa ilk başlarken bizleri abi gibi kucaklayan, temel kardiyoloji eğitimimize çok önem veren ve anjiyografi konusunda bana çok şey katan Sayın Doç. Dr. Abdullah Tekin'e,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım özellikle ayırıcı tanı konusunda diğer branş hastalıklarını da tek bir vucut gibi yönetmeyi öğreten ve anjiyografi konusunda bana çok şey katan Sayın Doç. Dr. Tansel Erol'a

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım özellikle hayatındaki örnek eşsiz başarısı, duruşu, azmi ile bana hep ilham kaynağı olan Sayın Doç. Dr. Goknur Tekin'e,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım özellikle makale yazmak konusunda bana çok şey katan Sayın Doç. Dr. Muhammet Bilgi'ye

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden birçok şey öğrendiğim Sayın. Prof. Dr. Alpay Turan Sezgin'e, Uzm. Dr. Mustafa Yılmaz'a, Uzm. Dr. Volkan Çamkıran'a, Uzm. Dr. Ali Çoner'e, Uzm. Dr. Cihan Altın'a

Beş yıl boyunca omuz omuza yürüdüğümüz bu yolda her zaman yanımda olan Dr. Ziya Gökalg Bilgel'e, Dr. Yüksel Akkoyunlu'ya, Dr.Zahide Naldöken'e ve Dr. Onur Okatar'a

Her zaman arkamı toplamak durumunda kalan, benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen koca kalpli Tuba Özakıyüz'e

Bizi her zaman ilgiyle karşılayan, üretkenliğimizi destekleyen, engin hoşgörüsünü bizden hiç esirgemeyen tıp fakültesi dekanı, kardiyoloji anabilimdalı başkanı Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na

Bize en iyi okullarda okuma imkanı sağlayan hayattaki erdemleri bize yaşayarak öğreten babama

Kulak burun boğaz uzmanlığını bitirdikten sonra, çocukları için ideallerine ara vermek durumunda kalan, 7 küçük çocuğu sevgi ve ideallerle büyüten, sabahları 5'te kalkıp bir yandan kahvaltı hazırlayıp bir yandan ödevlerimize yardımcı olan, her sabah okula giderken, onu ıslatmamıza aldırılmayıp banyomuzu yaptırmaya devam eden, banyodan hemen sonra sobanın başında ısınmaya çalışırken bitmek tükenmek bilmeyen bir enerji ile okul üniformalarımızı giydiren, kaymağını içemediğimiz ve bunun için sürekli kavga ettiğimiz sütü, tekrar tekrar ısıtıp önümüze koyan, evin duvarlarını karalamamıza müsaade eden ve her sabah okul servisine koşarken arkama dönüp baktığımda balkondan beni selamlayan kadına, anneme...

Sanatın ve bilimin üstün kabiliyetini insana veren'e sonsuz

TEŐEKKÜRLER

Dr. Saif HAMAD  
Adana, 2017

## ÖZET

Koroner yavaş akım fenomeni (KYA), önemli epikardiyal koroner arter hastalığı olmaksızın gecikmiş distal damar kanlanması ile karakterizedir. İstirahat ve egzersizde göğüs ağrısına sebep olması nedeni ile klinik öneme sahiptir. Koroner anjiyografi uygulanan hastaların %1-4 ünde koroner yavaş akım saptanır. Koroner yavaş akımlı hastalarda göğüs ağrısı nedeni ile hastaneye yatış ve kardiyak kateterizasyon oranları yüksek olmasına rağmen prognoz normal popülasyona benzer olarak bilinir. Bu konuda yapılmış randomize çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. KYA etyolojisi ve tedavisi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Altta yatan, yüksek mikrovasküler direnç ve yaygın koroner ateroskleroz gibi bazı etyolojik sebepler sorumlu görülmesine rağmen, bu fenomeni'nin patofizyolojik mekanizması tam olarak ortaya konamamıştır. Koroner yavaş akım, koroner arterlerin lokal bir hastalığı olarak tanımlanabilir. Bununla birlikte, daha yaygın vasküler anormalliklerle sık birlikteliği Koroner yavaş akım fenomeni'nin diğer bir özelliğidir. Klinik seyir sık tekrar eden göğüs ağrıları nedeni ile önemli derecede bozulmuş yaşam kalitesi ile karakterizedir. Koroner yavaş akım, üzerinde çok sayıda çalışma olmasına rağmen, tanı kriterleri, tedavisi, takibi ve klinik önemi hakkında fikir birliğine varılamamıştır. Bu çalışmada KYA'nın uzun dönem takibi ve klinik sonuçlarının, hastaların ilk başvuru sırasındaki tedavi ve izlemi hakkında katkı sağlayabileceği, biz klinisyenlere yeni pencere oluşturabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmaya Mayıs 2004 - Mayıs 2008 arasında Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Araştırma ve Uygulama hastanesine kararlı anjina veya anstabil anjina pektoris (USAP) yakınmaları ile başvurmuş hastalar alınmıştır. Koroner anjiyografi ile sol ana koroner arter, diğer üç major koroner arter ve bunların 2.0 mm üzerindeki yan dallarında anlamlı stenoz bulunmayan KYA tanısı almış hastalar ve kontrol grubu olarak normal koroner arterler tanısı almış hastalar dahil edilmiştir. Koroner Anjiyografi laboratuvarı arşiv dosyaları taranarak 11.156 hasta içinden toplamda 112 koroner yavaş akım hastası çalışmaya alınmıştır. Dışlanma kriterleri, iletişim yetersizliği, kayıt arızası gibi nedenlerden ötürü bu sayı 50'ye düşmüştür. Çalışmaya alınan 50 hastaya telefon yolu ile ulaşılmış ve çalışma için gereken bilgiler kayıt edilmiştir. Koroner yavaş akım grubu'nun 38'i erkek (%76), 12'si kadın (%24) iken, normal koroner arterler grubu'nun 26'sı erkek (%52), 24'ü kadın (%48) idi. Koroner yavaş akım grubunun ortalama yaşı  $60,9 \pm 6,3$  yıl, normal koroner arterler grubu'nun ortalama yaşı  $56,4 \pm 8,7$  yıl idi. Koroner yavaş akım hastalarında sonradan tekrarlayan acil başvuru, sonradan yapılmış ve pozitif sonuçlanmış efor testi, devam eden anjina şikayetleri, başvuru sırasındaki

iskemik EKG değişikliği ve devam eden dispneik Őikayetler, soradan geliŐmiŐ ve tanısı konmuş periferik arter hastalığı, normal koroner arter hastaları ile karşılaştırıldığında daha fazla idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda ilk defa KYA hastalarının uzun dđnem sonuçları karşılaştırılmıştır. İlk defa KYA grubunda PAH oranları yüksek bulunmuştur. İlk defa istatistiksel olarak anlamlı olmasada KYA hastalarında mortalite oranları fazla çıkmıştır. Bu tezi doğrulayacak daha fazla hasta kapasiteli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner yavaş akım, TIMI kare sayımı, Uzun dđnem sonuçları.

## ABSTRACT

Coronary slow-flow phenomenon (CSF), characterized by delayed distal vein opacification with the absence of important epicardial coronary disease. It has clinical importance because of causing chest pain during resting and exercise. CSF is detected in %1-4 of patients who applied coronary angiography. Even though high catheterization rates and hospitalization due to chest pain of patients with coronary slow-flow, medical prognosis is known to be good same as normal population. There are not so many studies about this field. There are studies about disease etiology and treatment rather than patient follow-up. Underway, although it seems to be caused by etiologic factors such as high microvascular resistance and extensive coronary atherosclerosis, pathophysiological mechanism of this phenomenon is not fully revealed. CSF, could be defined as local disease of coronary arteries. In addition to this, frequent togetherness with more common vascular anomaly is an another characteristic of coronary slow-flow. Clinical course is characterized by significantly impaired quality of life because of frequent chest pains. Even though there are so many studies on coronary slow-flow, it hasn't been reached a consensus about its, diagnosis criterias, treatment, follow-up and clinical significance. The long term follow up of patients and clinical results of this study can contribute the managment of disease in the first application and follow-up. Also it could form a new perspective for clinicians. Patients who has applied to Başkent University Adana Md. Turgut Noyan Research And Application Hospital on May 2004 - May 2008 with complaints of stable angina or unstable angina pectoris(USAP), which left main coronary arter disease and significant stenosis in other three major coronary arter and minors above 2.0 mm excluded with coronary angiography and patients with normal coronary artery are included in this study. With scanning old archive files, totally 112 conscutive coronary slow flow patients were chosen from 11.156 patients and included to the study. For reasons such as exclusion criteria, communication deficiency, record problems this number has decreased to 50 patients. Chosen patients were reached by phone and required informations were recorded. Coronary slow-flow group consist of 38 male (%76) and 12 female (%24), normal coronary arter group consist of 26 male (%52) and 24 female(%48). The avarage age of the coronary slow-flow group was 60,9 + 6,3 years and the normal coronary arter group was 56,4 + 8,7 years.

By comparison with normal coronary patients, rates of subsequently recurring urgent application, subsequently made and positive eventuated effort test, subsequently continuing angina pain complaints, ischemic ECG change during application and continuing dyspneic complaints were higher in coronary slow-flow patients. This differences was statistically significant. Later developed and diagnosed peripheral arterial disease was more frequent in CSF group.

For the first time in our study, long-term outcomes of CSF patients were compared. For the first time, peripheral artery disease has been found more frequent in CSF patients (%8 vs %0, p:0,059). For the first time mortality rates found higher in CSF patients (%6 vs %3, p:0.243). Larger patient capacity studies are needed to confirm this thesis.

**Keywords:** Coronary slow-flow, TIMI frame count, Long term outcome.



# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	iii
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
KISALTMALAR .....	xi
ŞEKİL VE RESİMLERİN DİZİNİ .....	xii
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Kardiak Anatomi.....	2
2.1.1. Epikard .....	2
2.1.2. Miyokard .....	2
2.1.3. Endokard.....	3
2.1.4. Koroner Arterler .....	3
2.1.4.1. Sol Ana Koroner Arter (LMCA) .....	3
2.1.4.2. Sol Ön İnen Koroner Arter .....	3
2.1.4.3. Sirkumflex Koroner Arter .....	4
2.1.4.4. Sağ Koroner Arter .....	4
2.2. Koroner Kan Akımı .....	4
2.2.1. Koroner Perfüzyon Basıncı .....	4
2.2.2. Perfüzyon Zamanı .....	5
2.2.3. Damar Çapı .....	5
2.2.3.1. Miyokardiyal Metabolizma .....	5
2.2.3.2. Otoresülasyon.....	5
2.2.4. Norol Kontrol .....	5
2.2.5. Endotel .....	6
2.2.5.1. NO .....	7
2.2.6. Ekstravasküler Bası Güçleri .....	7
2.2.7. İntroluminal Fiziksel Güçler .....	8
2.3. Koroner Hiperemi ve Koroner Akım Reservi (cfr) .....	9
2.4. Sağ Koroner Arter Akımı .....	12
2.5. İskemiye Anlamak.....	12

2.6. Yavaş Koroner Akım Patofizyolojisi.....	14
2.6.1. Küçük Damar Hastalığı .....	14
2.6.2. Endotel Disfonksiyonu .....	14
2.6.3. Subklinik Ateroskleroz .....	15
2.6.4. Anatomik Faktörler .....	15
2.6.5. Koroner Yavaş Akım Lokal Sistemik Bir Hastalık mıdır?.....	16
2.7. Koroner Yavaş Akım Tanımı .....	16
2.7.1. Koroner Yavaş Akım Değerlendirme Yöntemleri.....	17
2.8. Koroner Yavaş Akım Klinik.....	18
2.8.1. Kardiyak Sendrom X ve Koroner Yavaş Akım.....	18
2.8.2. Koroner Akım ve Yapılmış Çalışmalar .....	20
2.8.3. Sigara.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Hasta Popülasyonu.....	22
3.1.1. Dışlanma Kriterleri .....	22
3.1.2. Sorgulanan Özellikler .....	22
3.2. Koroner Anjiyografi .....	24
3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi .....	24
4. BULGULAR .....	25
4.1. Hastaların Temel Bulguları .....	25
5. TARTIŞMA.....	30
KISITLILIKLAR .....	33
SONUÇ.....	34
KAYNAKLAR .....	35

## KISALTMALAR

<b>KYA</b>	: Koroner Yavaş Akım
<b>NKA</b>	: Normal Koroner Arterler
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KKA</b>	: Koroner Kan Akımı
<b>CFR</b>	: Koroner Akım Yedeği
<b>TIMI</b>	: Trombolysis in Myocardial Infarction
<b>TIMI kare sayımı (TFC)</b>	: Koroner akım ölçüm birimi
<b>LAD</b>	: Sol koroner ön inen arter
<b>CX</b>	: Circumflex (Dolanan) arter
<b>RCA</b>	: Sağ koroner arter
<b>NO</b>	: Nitroz oksit
<b>ET-1</b>	: Endotelin-1
<b>FFR</b>	: Fraksiyonel akım yedeği
<b>IVUS</b>	: İnvasküler Ultrasonografi
<b>MI</b>	: Miyokart İnfarktüsü
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>DM</b>	: Diabetes Mellitus
<b>HL</b>	: Hiperlipidemi
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>VT</b>	: Ventriküler Taşikardi
<b>SVT</b>	: Supraventriküler Taşikardi
<b>AF</b>	: Atrial Fibrilasyon
<b>EDHF</b>	: Endotel Hiperpolarizan Faktör
<b>LDL</b>	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>HDL</b>	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
<b>ATP</b>	: Adenozin Trifosfat
<b>cGMP</b>	: Siklik Adenozin Monofosfat
<b>CAMP</b>	: Siklik Adenozin Monofosfat
<b>MVO2</b>	: Miyokardiyal Oksijen Tüketimi
<b>tPA</b>	: Doku Plazminojen Aktivatörü
<b>TNF-a</b>	: Tümör Nekroz Faktör

## ŞEKİL VE RESİMLERİN DİZİNİ

Şekil 2.1. Diyastol sırasındaki dengeler .....	8
Şekil 2.2. Sistol sırasındaki dengeler.....	8
Şekil 2.3. Otoregülasyon ve miyokardiyal metabozlima .....	9
Şekil 2.4. Koroner akım rezervi .....	11
Şekil 4.1. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması .....	27
Şekil 4.2. KYA ve normal koroner arterlerde devam den anjına ortalaması .....	29
Resim 2.1. Epikardiyal arterler ve subendokardiyal yolaklar .....	6
Resim 2.2. TIMI kare sayımı .....	18

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> Miyokard Oksijen Tüketiminin Diğer Organlarla Karşılaştırılması.....	12
<b>Tablo 2.2.</b> Kalbin Oksijen Tüketimi .....	13
<b>Tablo 2.3.</b> KYA ile Karşıabilecek Göğüs Ağrısı Nedenleri .....	19
<b>Tablo 2.4.</b> Kardiak Sendrom X ve KYA.....	20
<b>Tablo 2.5.</b> Sekonder Koroner Yavaş Akım Nedenleri .....	20
<b>Tablo 4.1.</b> Koroner Yavaş Akım Hastalarında TIMI Kare Sayımı .....	25
<b>Tablo 4.2.</b> Normal Koroner Arter Hastaları'nın Cinsiyetleri ve TIMI Kare Sayımları .....	26
<b>Tablo 4.3.</b> İki Grup Arasında Temel Karakteristiklerin Karşılaştırılması .....	27
<b>Tablo 4.4.</b> Her İki Grup Uzun Dönem Takip Sonuçları.....	28
<b>Tablo 5.1.</b> Çalışmamız ve Diğer Yapılmış Çalışmaların KYA Temel Klinik Karakteristiklerinin Karşılaştırılması.....	31

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner arter hastalığı günümüz hastalıkları içerisinde en mortal seyredabilen hastalıkların başında gelir. Morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam eden koroner arter hastalığının (KAH) etyolojisi, tanısı ve tedavisi araştırma konuları başında gelmeye devam etmektedir (1). Amerikada yapılan çalışmalar toplumun %34'ün de KAH olduğunu göstermiştir. Ömür boyu kalp krizi geçirme olasılığı hesaplandığında bu risk 40 yaşındaki erkekler için %49, kadınlar için % 32 olduğu tespit edilmiştir (2). Kadın ve erkekler için en sık ölüm nedenleri içerisinde kalp damar hastalığı başta gelmektedir (2). Tedavisi, hasta takibi uzun süremekte ve maliyet gerektirmektedir. Bu nedenle kalp damar hastalıkları günümüz en önemli hastalıkların içerisinde olmaya devam etmektedir.

Koroner yavaş akım fenomeni, kalp damar hastalıkları içerisinde giren, kalp krizini taklit eden, yaşam kalitesini düşüren ve tedavi gerektirebilen bir hastalıktır. Koroner yavaş akım fenomeni, önemli epikardiyal koroner hastalığın yokluğunda gecikmiş distal damar kanlanması ile karakterizedir. İstirahat ve egzersizde göğüs ağrısına sebep olması nedeni ile klinik öneme sahiptir. Koroner anjiyografi uygulanan hastaların %1-4 ünde koroner yavaş akım saptanır (3). Koroner yavaş akımlı hastalarda göğüs ağrısı nedeni ile hastaneye yatış ve kardiyak kateterizasyon oranları yüksek olmasına rağmen prognoz normal popülasyondaki gibi iyi bilinir. Ancak bu konuda yapılmış randomize çalışma sayısı yok denecek kadar azdır. Hasta takibinden çok, hastalığın etyolojisi ve tedavisi ile ilgili çalışma yapılmıştır. Altta yatan yüksek mikrovasküler direnç ve yaygın koroner ateroskleroz gibi bazı etyolojik sebepler sorumlu görülmesine rağmen, bu fenomen'in patofizyolojik mekanizması tam olarak ortaya konamamıştır.

Koroner yavaş akım ile ilgili çok sayıda çalışma olmasına rağmen, tanı kriterleri, tedavisi, takibi ve klinik önemi hakkında fikir birliğine varılamamıştır. KYA hastalarının uzun dönem takiplerini ele alan bu çalışmanın, biz klinisyenlere hastalığın tedavisi ve izlemi hakkında katkı sağlayabileceği düşünülmüştür.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Kardiak Anatomi**

Kalp, epikard, miyokard ve endokard olmak üzere 3 ayrı katmandan oluşur. Kendi elektiriksel iletici sistemi içerisinde sinoatrial nod, av nod ve purkinje liflerini barındırmaktadır. Koroner arterler vasıtası ile beslenen kalp, eşsiz pompa gücüne sahip bir organdır.

#### **2.1.1. Epikard**

Epikard, kalbin en yüzeysel dış katmanını oluşturur. Perikardium'un iç tabakası olarak bilinen visseral perikardium ise epikardium'un bir diğer adıdır. Sol ana koroner arter, sol inen koroner arter ve dalları, circumflex arter ve dalları, sağ koroner arter ve dalları kalbin epikard katmanında bulunur. Epikard, elastik fiberler ve adipoz dokudan oluşan gevşek konnektif bir dokudur. Kalbin iç katmanlarını korur, perikardial sıvının üretimine katkıda bulunur ve perikard membranları arasındaki sürtünmeyi azaltır.

#### **2.1.2. Miyokard**

Miyokard kalbin en kalın katmanını oluşturur. Miyositlerden oluşur. Miyositlerin esas görevi kontraksiyon relaksasyon döngüsünü başarı ile tamamlamaktır. Kontraktıl proteinler (aktin ve miyozin) miyositler yapısını oluşturur ve toplam miyokard hacminin %75 ini oluştururlar. Işık mikroskobu altında incelendiğinde atrial ve ventriküler miyositlerin çapraz çizgili ve dallanmış yapıda olduğu görülür. Ventriküler hücrelerin yarısını miyofibriller oluştururken, üçte birini de mitokondri oluşturur. Miyofibril, grup halindeki miyosit hücrelerinin, kollajen tarafından sarılmasıyla oluşur. Ekstraselüler matriks ana komponenti olan kollajenin artışı diyastolik disfonksiyon, hipertrofi dolayısı ile iskemi ile ilişkilidir (4).

Her bir miyosit, kompleks hücre yapısı olan sarkolemma tarafından sarılmıştır. Sarkolemma çubuklar halinde miyofibrillerin içine uzanır. Sarkolemma'nın miyofibriller içerisine uzanması kapsamlı tübüler ağ olan T tübül sistemini oluşturur. Bu sayede ekstraselüler alan intraselüler alana açılır. Sarkolemma'nın hemen altında miyofibrillerin arasında ve üzerinde yoğun Şekil de bulunan mitokondri, miyokardın kasılması için gerekli olan enerjiyi bir deyişle adenozin trifosfatı (ATP) üretir. Elektiriksel eksitasyon dalgası T-tübüle ulaşması ile tübüler kalsiyum kanalları aktive olur. Bu aktivasyon bir diğer önemli

organel olan sarkoplazma retikulumdan kalsiyum salınımına neden olur. Bu salınım miyosit hücrelerinde kontraksiyonun başlamasına neden olurken kalsiyumun tekrar sarkoplazma içerisine alınması relaksasyon ile sonlanır. Miyositlerin mitokondri bakımından zengin olması, devam eden aerobik solunum yapması, oksijen depolayan miyoglobin pigmentlerini bulundurması ve geniş kanlanma imkanı bulması, miyokardın süreklilik isteyen besin ve oksijen ihtiyacını karşılayarak, miyositlerin yorgunluğa karşı yüksek direnç gösterecek Şekil de adapte olmasını sağlar (5).

### **2.1.3. Endokard**

Endokard kalbin en iç katmanını oluşturur. Atriumlar, ventriküller ve kapakları saran ince bir tabakadır. Bu tabaka da kendi içinde 3 ayrı katmandan oluşur ki birinci katman konnektif doku ve purkinje liflerinden oluşur. Konnektif doku miyokard ile temas halinde olarak miyokard ve purkinje lifleri arasında iletkenliğe yardımcı olur. İkinci tabaka, musküler ince bir katman ve konnektif dokudan oluşur. Üçüncü tabakada ise vasküler endotelyum bulunur. Endotelyumun düz ve ince olması koroner kan akımının mümkün olduğunca az dirençle karşılaşmasını sağlar.

### **2.1.4. Koroner Arterler**

Koroner ositumlar sinüs valsaldan, hemen aort kapak üstünden çıkar. Solda ikiye ayrılarak Cx ve LAD' yi oluştururken, sağ tarafta sağ koroner arteri oluştururlar. Epikardiyal arterler kendi yüzeysel seyri sonrası intramusküler seyirde kalp kası içerisine dik Şekil de dallanarak subendokardiyal arter ağını oluştururlar. Sol ventrikül kası kanı'nın büyük kısmı koroner sinüse drene olurken, sağ ventrikül kası kanı anterior kardiak vene açılır. Her ikisi birlikte sağ atriuma açılır.

#### **2.1.4.1. Sol Ana Koroner Arter (LMCA):**

Sol ana koroner arter, sinüs valsaldan ön ve altına, pulmoner trunkus ve sol atrial apendiks arasında sola doğru seyreder.

#### **2.1.4.2. Sol Ön İnen Koroner Arter (LAD, left anterior desendan)**

Sol ana koroner arterden çıkar çıkmaz, pulmoner konusun hemen arkasında birinci septal dalını verir. LAD, kalp apeksini dolandıktan sonra 1-2 cm ilerleyerek bifurkasyon



şeklinde sonlanır. LAD 'nin sol ventriküle verdiği yan dallara diagonal arterler adı verilir. LAD birçok septal perforatör dallar ile septumun ön 2/3' ünü ve apikal kısmını besler. Diagonal arterler sol ventrikülün anterolateral bölgesini beslerler.

#### **2.1.4.3. Sirkumfleks Koroner Arter (Cx)**

Sol koroner arterden atrioventriküler oluk boyunca sol atrial apendiks altına doğru uzanır. Seyri boyunca sol ventriküle çeşitli yan dallar verir. Birinci marjinal, ikinci marjinal ve üçüncü marjinal dalları vardır. Sol koroner arter dominantlığı olanlarda sirkumfleks dal, aşağı doğru son bir dal olan posterior desendan koroner arteri verir.

#### **2.1.4.4. Sağ Koroner Arter (RCA)**

Sağ koroner arter, sinüs valsalvanın sağ ön kısmından çıkar ve hemen sinoatrial düğümüne giden dalı verir. Atrioventriküler alan boyunca aşağı doğru epikardial yağ dokusu içinde seyretmeye devam eder. İnsanların %90'ında atrioventriküler sulkustan posterior interventriküler sulkusa doğru uzanır. Akut marjin ve ventrikül dalı verir. Birçok hastada distal bufirkasyon yaparak posterior desendan arteri oluşturur. Posterior desendan arter, posterior interventriküler sulkusta ilerleyerek apekse kadar uzanır. Bazı küçük dallar, septumu deler ve septumun 1/3 arka kısmını besler.

### **2.2. Koroner Kan Akımı**

Koroner kan akımı sistolden ziyade diyastolde gerçekleşir. Diyastolde kanlanan ventrikül ortalama kan basıncından sürekli etkilenme halindedir. Koroner kan akımınının sürekliliği ve yeterli düzeyde ulaşabilirliği daim bir regülasyon halindedir. Bu regülasyonu sağlayan ve etkileyen faktörler aşağıdaki gibi başlıklar halinde anlatılmıştır.

#### **2.2.1. Koroner Perfüzyon Basıncı**

Sistol sırasında kontraksiyon halindeki ventrikül nedeni ile intramusküler arterler kompresyon halindedir ve sol ventriküle gelen kan en düşük seviyededir. Systol sırasında artmış doku basıncı subendokardiyal kan akımınının redistrüksiyonunu sağlayarak kanın koroner sinüse ve retrograd tekrar epikardiyal arterlere geçişini sağlar. Aort diyastol basıncı ile sol ventrikül end diyastolik basıncı arasındaki farkı simgeleyen koroner perfüzyon basıncı, diyastol sırasında artış gösterir ve bu sayede koroner sinüslere olan venöz geri dönüş azalır.

### **2.2.2. Perfüzyon Zamanı**

Kalp atımındaki herhangi bir artış sistol zamanını etkilemekten çok diyastol zamanına etki eder ve perfüzyon süresini kısaltır. Perfüzyon süresinin kısalması iskemiye neden olabilir.

### **2.2.3. Damar çapı ve Vazomotor Tonusu Etkileyen Faktörler**

Damar çapını belirleyen ana belirteçler damarın kendi yapısını oluşturan ve vazomotor tonusu dengeleyen mekanizmalardan oluşur. Bu nedenle koroner arterlerin damar çapı değişkendir.

#### **2.2.3.1 Miyokardiyal Metabolizma**

Vazomotor tonusun en önemli belirleyicisi lokal metabolik oksijen ihtiyacıdır. Hipoksi direkt olarak koroner vazodilatasyona neden olurken, bir yandan da adenosin salınımına neden olur ve ATP duyarlı potasyum kanallarını açar. Sonuç olarak prekapiller sfinkter gevşer ve mikrodolaşım artar.

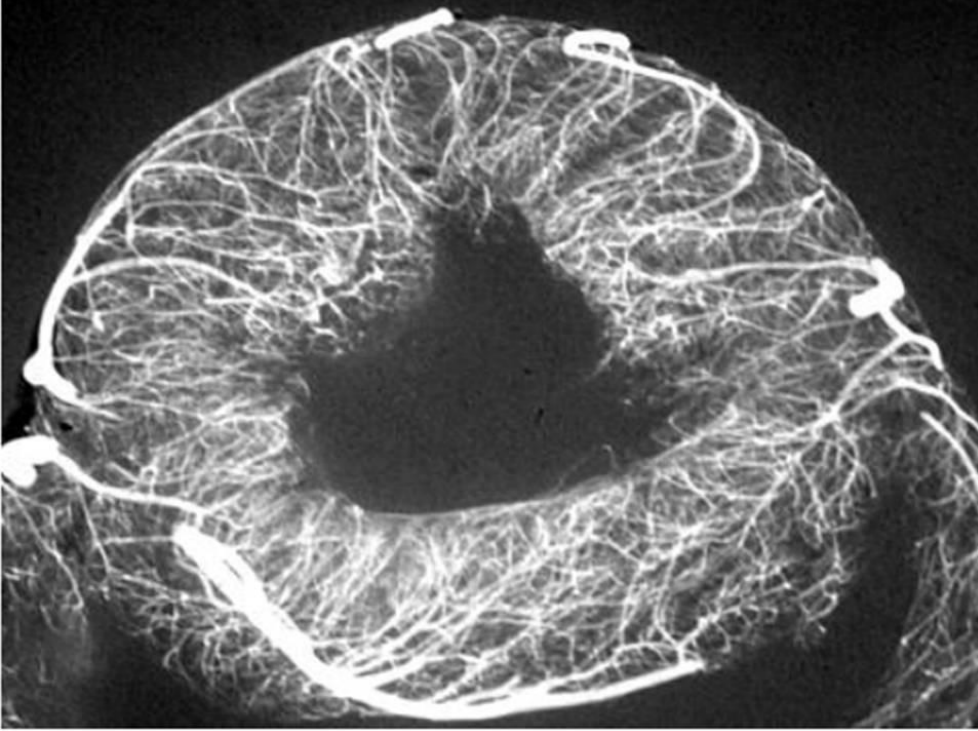
#### **2.2.3.2 Otoregülasyon**

Koroner akım basıncı, ortalama kan basıncından sürekli etkilendiği için sürekli bir otheregülasyon halindedir. Bu otheregülatif etki, miyokardiyal oksijen gerilimi ve kan basıncının koroner arter üzerindeki vazokonstriktör- vazodilatör etkisi arasındaki dengeden ibarettir.

### **2.2.4 Norol Kontrol**

Otonomik kontrolün koroner kan akımı üzerindeki etkisi, kan basıncındaki değişim ve metabolik etkiler ile karşılaştırıldığında azdır. Epikardiyal arterler daha çok vazokonstriktör resöptörlere sahipken intramusküler ve subendokardiyal arterler daha çok vazodilatör etkili 'b<sub>2</sub>' resöptörlere sahiptir. Sempatik stimülasyon başlıca 'b' resöptörleri sayesinde miyokardiyal metabolik ihtiyacı artırarak, miyokardiyal kan akımını artmasına neden olur. Alfa stimülasyon ise daha çok distribüsyon ile ilgilidir. Artmış metabolik ihtiyaca sekonder olarak koroner kan akımının yeteri kadar artış gösterememesi durumunda alfa resöptörler aktive olur ve anti-steal etki gösterirler. Parasempatik etkinin koroner akım üzerindeki etkisi zayıftır. Minor vazodilatör etkiye sahiptir. Bazal koşullarda dinlenme halinde sempatik regülasyon yoktur. Sempatik aktivasyon sırasında koroner tonus, miyokardiyal sempatik sinir uçları tarafından salınan norepinefrin tarafından modüle edilir

(6-27). Bu etki, intramiyokardiyal arterlerde alfa stimölasyon ile vazokonstriksiyon, beta<sub>2</sub> reseptörlerle epikardiyal arterlerde vazodilatasyon ile sonuçlanır. Sempatik etkinin miyokardiyal kan akımı ve koroner rezistansa etkisi biraz karışıkır. Artmış miyokardiyal oksijen tüketiminin beta<sub>1</sub> reseptörlerini aktive ederek kardiak performansı arttırması, beta<sub>2</sub> reseptörler vasıtası ile direkt koroner vazodilatasyon yapması ve alfa reseptörler yoluyla ise koroner arterlerde konstriksiyon yapması sempatik regölasyon'un net etkisini dengeler. Örneğ olarak egzersiz sırasında miyokardiyal oksijen tüketiminin artması, beta<sub>2</sub> reseptörleri aktive ederek vazodilatasyona neden olur. Bu vazodilatör etki, miyokard dokusundaki ani artış göstren oksijen tüketimi ile oluşacak lokal metabolit yanıtından önce gelir ve miyokarda hızlı geçici vazodilatör etki kazandırır (26). Bu Şekil de miyokard, ani oksijen ihtiyacı durumunda çok kısa süreliğine bile olsa iskemiden korunmuş olur.



**Resim 2.1.** Epikardiyal arterler ve subendokardiyal yolaklar ( ETP, Nisan 2014)

### 2.2.5 Endotel

Endotel hücreler vücudun diğere damarlarında olduğı gibi koroner arterleri uzunlamasına döşeyen poligonol, ince, yaklaşık 10x30 mikron büyüklüğünde hücrelerdir. Vazoaktif faktörlerin yapımı, vazodilatör (NO, prostosiklin) ve vazokonstriktör (Endotelin, ACE) ajan salınımı ile vasküler tonusun ayarlanması, inflamasyon ve immunitenin düzenlenmesi, büyüme faktörlerinin yapımı gibi birçok görevi bulunur.

Epikardiyal arter modülasyonunu sağlayan platelet salınımlı parakrin ajanlar, norohormonol agonistler, norol tonus ve shear stres gibi faktörler net bir etki gösterebilmek için fonksiyonel bir endotele ihtiyaç duyar.

Furchgott and Zawadzki asetilkolinin endotel bağımlı relaksin faktör vasıtası ile arterlerde dilatasyon yaptığını göstermiştir (13). Daha sonra endotel bağımlı relaksin faktörün nitrik oksit (NO) olduğu anlaşılmıştır. NO guanilil siklaza bağlanarak, siklik guanozin monofosfat (cGMP), düzeyini artırarak vasküler düz kaslarda relaksasyona neden olur.

Damar duvarından endotel kaldırıldığı zaman ise bu etki tersine döner ve asetil kolin vasküler düz kas muskarinik resöptörler yolu ile kontraksiyona neden olur.

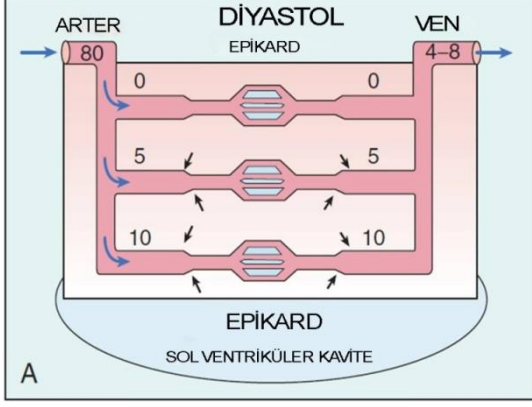
#### **2.2.5.1. NO**

Endotelden salınan NO, cGMP düzeyini artırarak intraselüler kalsiyum düzeyini azaltır ve relaksasyona neden olur. NO bağımlı vazodilatasyon siklik ve pulsatil olan koroner shear stres etkisi ile artış gösterebilir. NO bağımlı vazodilatasyon, koroner arter hastalığı riski taşıyan hipertansiyon, diabetes mellitus gibi hastalarda azalmıştır. Bu azalma, artmış oksidatif stres sonucu superoksit anyonu'un NO'yu inaktive etmesi ile oluşur.

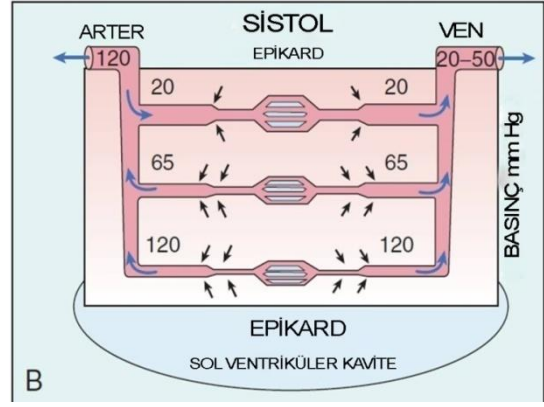
#### **2.2.6. Ekstravasküler Bası Güçleri**

Ekstravasküler bası güçlerinin önemli iki komponenti vardır. Sol ventriküler intrakaviter basınç ve vasküler arteriyoller kontraksiyon. Ekstravasküler bası güçleri subendokard'da subepikardiyal tabakadan daha fazladır.

Subendokardiyal arteriyollerin uzun transmural arterlerden köken alması, endokard içerisinde bulunması onları sürekli basıya maruz bırakır. Bu nedenle sistolik akım subepikard dan ziyade subendokard'da daha çok bozulur (28,29). Miyokardiyal oksijen ihtiyacının azaltılması epikardiyal kan akımını düşürür ve perfüzyon basıncı ile iskemik subendokardiyal alana kan akımı arttırılır (28-40).



Şekil 2.1. Diyastol sırasındaki dengeler



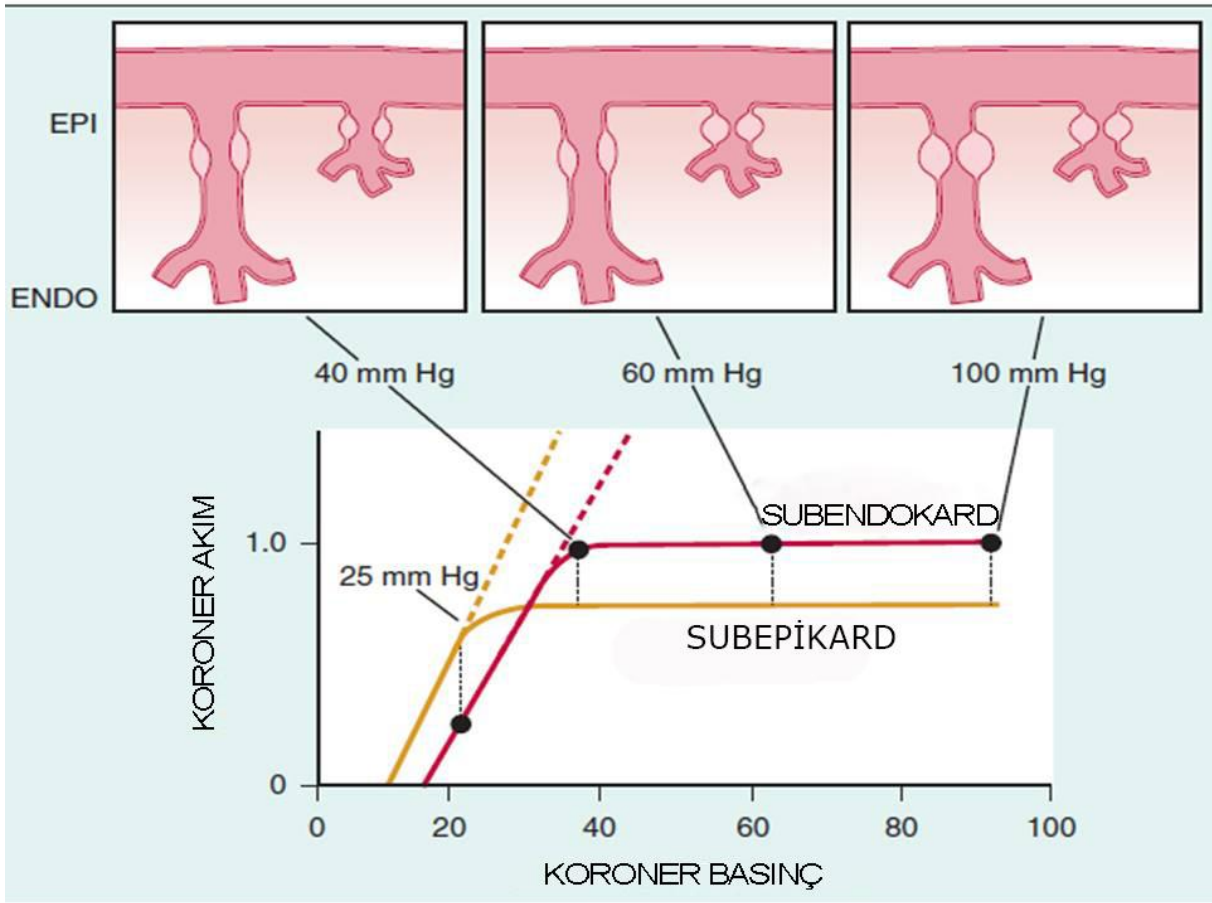
Şekil 2.2. Sistol sırasındaki dengeler

Şekil 2.2 ve Şekil 2.3. Ekstravasküler bası güçleri'nin transmural perfüzyona etkisi. **A.** Diyastol sırasındaki kompresif etki, subendokard'tan subepikard'a doğru azalan doku basıncı ile ilişkilidir. Sol ventrikül diyastolik basıncı'nın 20 mmHG'dan fazla olması, geriye doğru etkili diyastolik koroner perfüzyon için önemlidir. **B.** Sistol sırasında intramiyokardiyal doku basıncı'nın artışı epikardiyal arterlerde geriye doğru basınç uygulayarak sistolik arteriyel kan akımını azaltır. Venüllerdeki kompresyon venöz çıkışı artırır. (Hoffman JIE, Baer RW, Hanley FL, ve ark: Regulation of transmural myocardial blood flow. J Biomech Eng 107:2, 1985, modifiye edilmiştir.)

### 2.2.7. İntroluminal Fiziksel Güçler

Koroner otonöregülasyonun en önemli belirteci koroner mikrosirkülasyona yanıt olarak gelişen miyojenik kontroldür ki bu vasküler düz kaslar tarafından arteriyollerin çapını arttırmak ve azaltmak ile gerçekleşir (41). Arteriollerdeki (direnc damarları) gerilim basıncının artması vazokonstriksiyon ile sonuçlanırken, gerilim basıncının düşmesi vazodilatasyon ile sonuçlanır. Her ne kadar bu mekanizma hücre bazda net bir Şekil de ortaya konmuş olmasada, L-tipi kalsiyum kanallarının vasküler düz kası aktive etmesi ile oluştuğuna inanılır. Miyojenik regülasyon daha çok fonksiyonel bir endoteli ve fonksiyonel innervasyonu olmayan, koroner akım direncinin % 40 -50' sini oluşturan distal prekapiller arteriyollerde (<100 µm çapta) etkindir (42). Damar duvarında shear stresin artması ve damarda akım bağımlı vazodilatasyon oluşması ilk defa Kuo ve arkadaşları tarafından izole edilmiş koroner arterioller üzerinde gözlemlenmiştir (43,44).

Nitekim bu vazodilatör yanıtın endotel aracılı NO salınımına bağlı olduğu ortaya çıkmıştır. Daha sonra yapılan hayvan çalışmaları ise endotel hiperpolarizan faktörün (EDHF) de epikard ile miyokard içerisine doğru köprü görevi gören arterlerde akım bağımlı vazodilatasyon yarattığını göstermiştir. Bu çalışmalar NO in daha çok direnc damarlarında baskın etki gösterdiğini, EDHF'nin ise daha çok çapı daha büyük olan köprü arterlerde baskın olduğunu düşündürmüştür. Ayrıca EDHF' nin, NO bağımlı vazodilatasyonu bozulmuş olan hastalarda kompensatuar vazodilatör etki gösterebileceği ortaya atılmıştır (42-47).



**Şekil 2.3.** Otoregülasyon ve miyokardiyal metabolizma

Şekil 2.3. Otoregülasyon ve miyokardiyal metabolizmayı gösteren mühtelif transmural kesitler. Subepikard ile karşılaştırıldığında subendokard'ın iskemiye karşı hassas oluşu, yüksek koroner basınç durumunda otoregülasyon'un etkisini bitirir (40 mmHG ya karşılık 20 mmHG). Bu etki, subendokardtaki artmış istirahat kan akımı, artmış oksijen tüketimi ve kompresif sistolik güçlere hassasiyetin artması sonucudur. Çünkü subendokard akım sadece diyastolde gerçekleşir. Bu durumda subendokard damarları, subepikard basıncı düşmeden hemen önce maksimum seviyede dilate olur. Bu transmural değişiklikler, maksimum subendokardiyal perfüzyonu azaltan taşikardi, preload'un artışı gibi durumlarda daha fazla ortaya çıkar.

### 2.3. Koroner Hiperemi ve Koroner Akım Rezervi (cfr)

Miyokard kan akımı, fizyolojik ve farmakolojik uyarılara cevap olarak bazal seviyeden

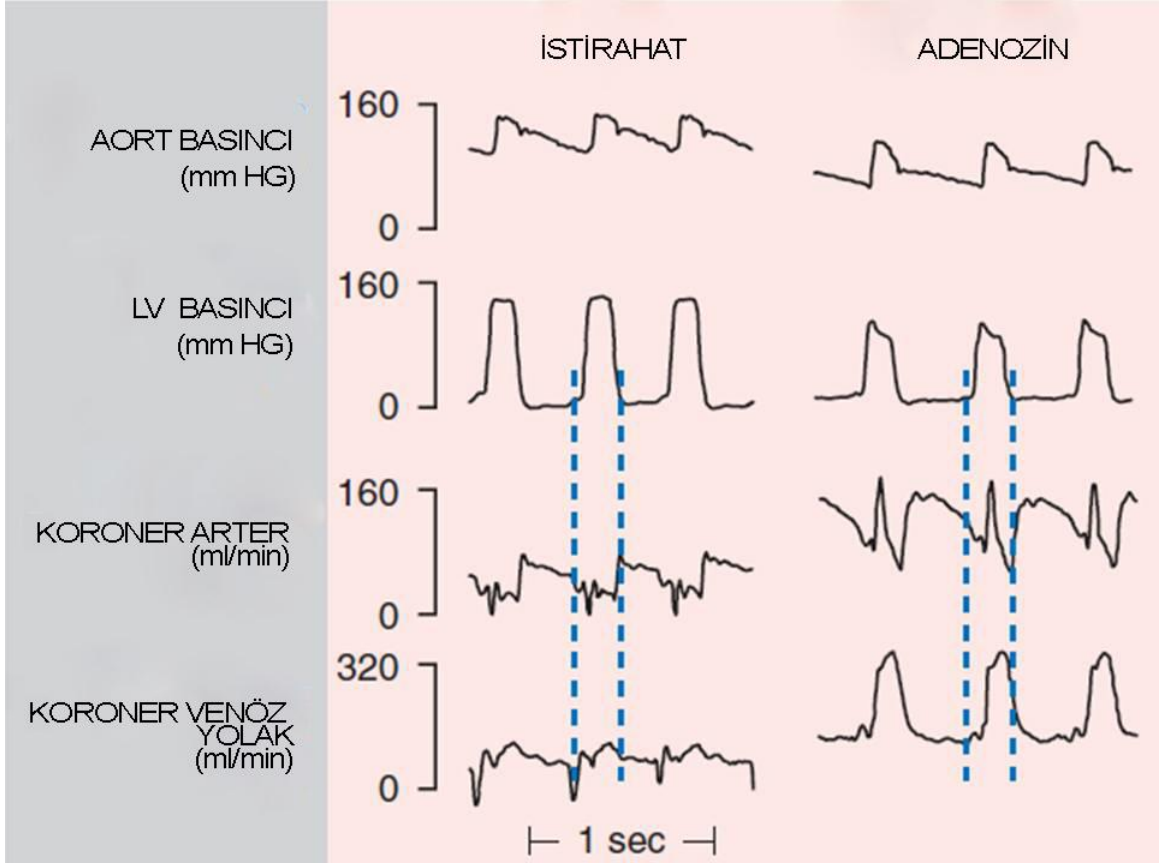
maksimal akıma artırılabilir. Koroner akım rezervi (Coronary flow reserve –CFR) maksimal akımın bazal akıma oranı olarak tanımlanır. Koroner akım rezervi 'nin en temel formu geçici miyokardiyal iskemi ile oluşturulan ve maksimal koroner dilatasyonu sağlayarak koroner akımda belirgin bir artışa neden olan reaktif hiperemidir (48).

Koroner mutlak akım rezervini saptamak için intrakoroner doppler akım hızı, koroner termodilüsyon ve mutlak doku perfüzyonunu kantitatif yöntemlerle elde eden pozitron emisyon tomografisi kullanılabilir (PET). Normal koroner arterli genç hastalarda

intravasküler ultrasonla ölçülen normal CFR 3.0'ı geçer. Göğüs ağrısı olan ve anjiyografik olarak normal koroner arterler saptanan hastalarda CFR ortalama 2,7'dir. Bu durumu kısmen hiperlipidemi, hipertansiyon ya da diabetes mellitus gibi komorbid durumlarla ilişkilidir (49,50) . Ekokardiyografik olarak koroner akım rezervi ölçümünde dipridamol kullanılmaktadır.

Dipridamol kolaylaştırılmış adenozin transportunu ve yıkımını inhibe ederek intertisyel endojen adenozin seviyesini artırmaktadır. Hücre dışı seviyeleri artan adenozin ise hücre içi siklik adenozinmonofosfat (cAMP) seviyesini artırarak koroner vazodilatasyon oluşturmaktadır (48). Maksimal koroner kan akımını oluşturmak için üç tip uyarı kullanılmıştır. Adenozin, dipridamol ve papaverin koroner hiperemiyi sağlamakta kullanılan birincil vazodilatörlerdir. Adenozin katater laboratuvarında en sık kullanılan ajan olarak intravenöz ya da intrakoroner yolla uygulanabilir. Mutlak akım rezervi, sadece maksimal akımı etkileyen koroner darlık, azalmış mikrosirkülasyon, kan basıncı, kalp hızı gibi faktörlerden etkilenmez ayrıca dinlenme halindeki akımdan da etkilenir (48). Dinlenme halindeki akım, hemoglobin değerinden, bazal oksijen ekstraksiyonundan etkilenir. Yapılan çalışmalar diffüz ateroskleroz ve sol ventrikül hipertrofisinin olmadığı durumlarda hayvan ve insan koroner mutlak akım rezervinin benzer olduğunu göstermiştir. Her ikisinde de vazodilatasyon ile bazale göre koroner akımı 4-5 kat artar. PET ile yapılan çalışmalarda, anlamlı koroner darlığı olmayan ancak hiperlipidemi gibi risk faktörleri olan hastalarda mutlak akım rezervinin normal bireylere göre azalmış olduğunu göstermiştir (51).

Bu sonuç bozulmuş mikrosirkülasyon'un vazodilatör yanıtı etkileyebileceğini düşündürmüştür. Mutlak akım rezervini ölçmenin bir takım zorlukları vardır. Epikardiyal arter stenozu olan, mikrosirküler dolaşımı bozuk, sol ventrikül hipertrofisi olan ve endotel bağımlı vazodilatasyon yanıtı bozulmuş olan hastalarda değerlendirmek zordur.



**Şekil 2.4.** Koroner akım rezervi

**Şekil 2.4.** İstirahat ve adenozin sırasındaki fazik arteriyel giriş ve venöz çıkış akımı. Arteriyel kan akımı primer olarak diyastolde gerçekleşir. Sistolde arteriyel kan akımı düşerken kontraksiyon'un mikrosirkülasyon üzerine etkisi ile venöz çıkış zirve noktasına ulaşır. Adenozin enjeksiyonu sonrası venöz çıkış iyice belirgin hale gelir.(Canty JM Jr, Brooks A: Fazik volümetrik'ten modifiye edilmiştir.)



## 2.4. Sağ Koroner Arter ve Sağ Ventrikül Kan Akımı

Köpeklerde yapılan bir çalışmada nondominant sağ koroner arter basıncının sağ ventrikül basıncını geçtiği görülmüştür. Non dominant sağ koroner arterin sağ ventrikül serbest duvarına sağladığı akım dolayısı ile sağ koroner akım regülasyonu soldan farklıdır. Bu da sağ koroner arter rezervini minimal düzeyde kısıtlamaktadır (52). Sağ ventrikül oksijen tüketimi sol ventrikülden azdır. Sağ koroner arterde oksijen ekstraksiyonu sol sistemden fazladır. Bu durum sağ koroner arter basıncını ve akımını düşürerek devamlı bir Şekil de oksijen sunumunu ve ekstraksiyonunu sabit kılar. Bu ayırım sadece sağ ventrikül serbest duvarı için geçerlidir. Sağ koroner arteri dominant olan insanlarda ise farklıdır. Sol ventrikül inferior duvarın büyük bir kısmını besleyen sağ koroner arterde, koroner akım ve mikrosirkülasyon sol sisteme benzerdir.

## 2.5. İskemiye Anlamak

Oksijen sunumu ve tüketimi arasındaki denge miyokardiyal kasılma performansı, koroner endotel performansı ve prekapiller arteriöl yanıtının en önemli belirteçlerdir. Oksijen sunumu, miyokardiyal oksijen ihtiyacı tarafından belirlenir. Oksijen tüketimi ise dakikada tüketilen oksijen miktarını gösterir. Bazı koşullarda oksijen ihtiyacı tüketimden fazla olabilir. Yüksek oksidatif metabolizmaya sahip olan miyokard yüksek oksijene ihtiyaç duyar bu yüzden oksijen tüketimi de yüksektir. Miyokardiyal oksijen tüketimi ( $MVO_2$ ),  $Na^+/K^+$ -ATP az pompası ile elde edilen ve sürekli üretilmek zorunda olan ATP ye ihtiyaç duyar.

**Tablo 2.1.** Miyokard Oksijen Tüketiminin Diğer Organlarla Karşılaştırılması

Organ	O <sub>2</sub> tüketimi (ml O <sub>2</sub> /dak. 100g)
Beyin	3
Böbrek	5
Deri	0.2
İstirahat kası	1
Kontrakte kas	50

**Tablo 2.2.** Kalbin Oksijen Tüketimi

Kardiak durumu	MVO <sub>2</sub> (ml O <sub>2</sub> /dak. 100g)
Arrest haldeki kalp	2
Dinlenme halindeki kalp	8
Ağır egzersiz sırasındaki kalp	70

Arrest haldeki kalbin kullandığı bazal oksijen düzeyi 2 ml O<sub>2</sub>/ dakikadır. Bu düzey membran transport sistemindeki bazal ATP kullanımını gösterir. Bu düzeyden fazlası, miyositlerin temel kasılma ve gevşemesi için gereklidir.

Oksijen ihtiyacına ek olarak oksijen sunumunun devam edebilmesi için oksijenin devamlı olarak miyokardiyal arteriyel sistemden ihrac edilmesi gerekir.

Koroner kan akımı (KKA), oksijen ihtiyacı ve oksijen ekstraksiyonu (arteriyal-venöz oksijen farkı ,CaO<sub>2</sub> – CvO<sub>2</sub>) arasında eşsiz bir denge vardır. Bu denge Fick prensibi ile açıklanabilir.

$$MVO_2 = KKA(ml/dk) \times (CaO_2 - CvO_2), \text{ bir deyişle}$$

$$MVO_2 = (KKA \times CaO_2) - (KKA \times CvO_2)$$

KKA × CaO<sub>2</sub> arteriyal oksijen sunumunu simgelerken KKA × Cv O<sub>2</sub> ihrac edilmeyen oksijeni yani venüller vasıtası ile kalbi terk eden oksijen miktarını simgeler. Bu iki değer arasındaki fark miyokardiyal oksijen tüketimini verir.

Bu ölçümün dakika hesabının yapılabilmesi için koroner anjiyografi ile koroner kan akımının hesaplanması ve koroner sinüsten oksijen değerinin elde edilmesi gerekir.

Yukarıda anlatılan parametreler arasındaki uyumsuzluk iskekiye, buna bağlı olarak göğüs ağrısına sebep olabilir. Miyokardın iskekiye maruz kalması kabaca, koroner kan akımına, miyokardın oksijen alım-tüketimine, kan parsiyal oksijen basıncına, kan hemoglobin değerine ve kalp hızına bağlıdır.

## **2.6. Yavaş Koroner Akım Patofizyolojisi**

Normal koroner arterler, epikardiyal damarlarda stenoz oluşturan lezyon olmaması olarak bilinirken koroner arterlerde iskemi oluşturabilecek lezyonların bulunması ise aterosklerotik koroner arter hastalığı olarak bilinir. Yavaş koroner akım fenomeni ise, epikardiyal damarlarda darlık yapan lezyon olmamasına karşın, en az bir majör epikardiyal arterde koroner kan akımının ulaşması gereken zamandan daha yavaş (Trombolysis in Myocardial Infarction TIMI 2) ulaşması ya da hiç ulaşmaması olarak ifade edilir (53).

### **2.6.1. Küçük Damar Hastalığı**

Koroner dolaşım klasik olarak 2 kompartmana ayrılır. Birinci kompartmanı epikardiyal arterler oluşturur. Bu kompartman arterlerine yani epikardiyal arterlere iletken-iletici damarlar da denir. Çünkü koroner akım boyunca direnç ile karşılaşmazlar. Diğer kompartmanı ise miyokardiyal kan akımını regüle eden küçük damarlar- direnç damarları oluşturur (400 µm) (54,55). Koroner yavaş akımın ilk tanımlandığı zamanlarda bile sorumlu etyolojinin küçük damar hastalığının olduğu düşünülürdü (56). Bu hipotezden sonra araştırmacılar etyolojiyi aydınlatmak için, fibromusküler displazi, medial hipertrofi, miyointimal proliferasyon, endotelyal ödem, koroner mikrodamarlarda kalınlaşma ve dejenerasyon ile sonuçlanan raporlar sunmuştur (57). Bu bağlamda Mangieri ve arkadaşları yaptıkları sol ventrikül endomiyokardiyal biyopsilerde bu hastaların, damar duvarında kalınlaşma ile giden lümeninde daralma, mitokondride anormal değişiklikler ve glikojen içeriğinde azalma saptamıştır (58). Daha sonra Beltrame ve arkadaşları, soğuk basınç veya asetil kolin testine cevap vermeyen endotel stimülasyonu ve düşük koroner sinüs oksijen saturasyonu gibi nedenlerin koroner yavaş akım hastalarında, koroner mikrovasküler tonusta kronik artışa sebep olabileceğini öne sürmüştür (59). Bu bilgiler, yapısal ve fonksiyonel faktörlerin, yavaş koroner arterler etyolojisinde önemli bir rol üstlendiğini düşündürdü.

### **2.6.2. Endotel Disfonksiyonu**

Yapılmış birçok çalışma, endotelyumun vasküler tonusu düzenlemede, trombosit aktivitesi, lokosit adezyonu, vasküler düz kas proliferasyonu ile ilişkili olduğunu ve ateroskleroz etyolojisinde önemli rol aldığını göstermiştir.

Koroner yavaş akım hastalarında yapılan bir çalışmada brakiyal arterlerde endotel bağımlı dilatasyon'un azalmış olduğunu göstermiştir ki bu da yavaş koroner arter etyolojisinde endotel disfonksiyonu olabileceğini düşündürmüştür (60). Başka bir çalışmada

bazal ve egzesiz endotelin-1 düzeylerinin yüksek, NO düzeylerinin ise düşük olduğu görülmüştür (61,62).

Yükselmiş plazma homosistein (63,64), asimetric dimetilarginin (65) ve nitrik oksit sentaz inhibitorü düzeyi gösterilmiştir. Endotel disfonsiyom markırlarından olan azalmış adiponektin ve paraoksanaz aktivitesi de gösterilmiştir (66,67).

### **2.6.3. Subklinik Ateroskleroz**

IVUS tekniğinin kullanılmaya başlanması ile koroner yavaş akım ile ilgili çalışmalar ve varsayımlar artmaya başlamıştır. Cin ve arkadaşları KYA'lı hastalarda diffüz intimal kalınlaşma, damar duvarında yaygın longtüdunal kalsifikasyonlar ve nonobstrüktif ateromatöz plaklar olduğunu göstermiştir (68). Bu sonuçlardan yola çıkarak Pekdemir ve arkadaşları KYA hastalarında masif longtüdunal epikardiyal arterler boyunca uzanan kalsifikasyonların varlığını göstermişlerdir (69). Bu bilgiler koroner yavaş akım fenomeni'nin sadece mikrodolaşım bozukluğuna bağlı değil aynı zamanda epikardiyal damarların diffüz hastalığına bağlı olabileceğini de düşündürdü. Bu çalışmalar, daha önce normal koroner arterli hastalarda yapılan ve diffüz ateroskerozu gösteren IVUS çalışmalarını destekler nitelikteydi. Bu mekanizmalara ek olarak KYA etyolojisinde inflamatuvar bulgular da gösterildi. Li ve arkadaşları KYA'lı hastaların plazma konsantrasyonunda CRP ve interlokin-6 seviyesinin yüksek olduğunu gösterdi (70). Buna benzer çalışmalarda, plazmada çözünebilir adezyon mlekülleri olan interselüler adezyon mlekülü-1, vasküler hücre adezyon mlekülü-1 ve E-selektin düzeylerinin yüksek olduğu görüldü (71). KYA etyolojisinde inflamatuvar katkı olduğunu gösteren başka çalışmalar da vardır (72,73).

### **2.6.4. Anatomik Faktörler**

Koroner arterlerin kan akımını etkileyen faktörlerden birisi de damarın geometrik şekli ve yapısıdır (74). Geometrik olarak düz olmayan yan dallar ve bifurkasyon noktaları koronerlerin laminar akımını bozar (75). KYA'lı hastalarda daha fazla eğrilik ve distal dal olduğunu gösteren çalışmalar da vardır. Bu çalışmalardan çıkan varsayımlar anatomik faktörler sonucu endotel hasarı geliştiği ve bu hasar sonucu koroner yavaş akım fenomeni'nin olabileceğini düşündürmüştür.

### 2.6.5. Koroner Yavaş Akım Lokal Sistemik Bir Hastalık mıdır?

Daha önceki çalışmalar yavaş akım fenomeni'nin kalbin yapısal ve fonksiyonel bozukluğundan kaynaklanan, kalbin mikrodolaşımını ve epikardiyal arterleri tutan bir hastalık olduğunu gösterdi. Daha sonraki yayınlar ise KYA'nın sadece kalbi tutan bir hastalık değil aynı zamanda tüm vasküler yapılarda görülebilecek bir hastalık olduğunu düşündürdü. Karakaya ve arkadaşları KYA'lı hastalarda serebral kan akımının anlamlı bir şekilde düşük olduğunu gösterdi. Endotel disfonksiyon'un hem koroner, hem perifer vasküler akımı bozabileceği düşünüldü (76).

Camsarı ve arkadaşları intravasküler ultrasonografi ile yaptıkları çalışmada, koroner ve karotid arterlerde anlamlı intimal kalınlaşma olduğunu buldu (77). Buna zıt olarak subklinik aterosklerozun erken belirteçlerinden olan aortik distensibilite ve aortik strain değerleri'nin düşük olduğu görüldü (78). Koç ve arkadaşları ilk kez fundus floresein anjiyografi yöntemi kullanılarak kol-retina(makrodolaşım) ve göz içinde en kısa mikrodolaşım süresi olan retinal arteriovenöz geçiş süresinde uzama olduğunu gösterdi (79).

Bu bilgiler ışığında Koroner yavaş akım fenomeni, sistemik tutulum gösteren damar hastalığıdır diyebiliriz.

### 2.7. Koroner Yavaş Akım Tanımı

Anjinal yakınmalarla koroner anjiyografi uygulanan hastaların yaklaşık %15 inde normal koroner arterler saptanır. Anjiyografik olarak koroner akımın değerlendirilmesi, önceleri koroner arterlerin tamamen dolması için geçen sürenin kaç kalp atımı kadar olduğuna bakılarak yapılırdı. 1985'te TIMI çalışma grubunun oluşturduğu TIMI akım derecelendirilmesi trombolitik yapılan hastalarda sorumlu arterdeki akımı değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır (53) .

**Tanım:** Koroner Yavaş Akım (KYA) anjiyografik olarak normal veya normale yakın koroner arterlerde (<%40 daralma), anjioplasti gibi iskemik provokatif manevralar olmadan Trombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 2 akım saptanması olarak tanımlanmıştır (53).

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 (56).

**Sıklık:** Koroner anjiyografi uygulanan hastalarda %1 sıklıkla koroner yavaş akım saptanmıştır. TIMI –III A çalışmasında unstabil anjına şikayeti ile başvuranlarda ise %4 sıklıkta saptanmıştır (80). Bazı çalışmalarda ise görsel olarak %7 sıklıkta bildirilmiştir (81).

### **2.7.1. Koroner Yavaş Akım Değerlendirme Yöntemleri**

#### **1- TIMI (Trombolysis in Myocardial Infarction) akım dereceleme yöntemi:**

Koroner kan akımını değerlendirmede Trombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) akım şeması yaygın olarak kullanılır.

Kontrast maddenin hız ve pasajı tamamlaması TIMI 0-1-2-3 olarak değerlendirilir (27).

TIMI akım dereceleme yöntemi

TIMI 0: Antegrad kan akımı yok.

TIMI 1: Distale geçiş var ama tam dolmuyor ve 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 sendromlarında kötü gidiş riski daha yüksek olan hastaların belirlenmesinde yararlı olmaktadır. Ancak kalitatif bir yöntem olmasından ötürü gözlemciler arasında belirgin değerlendirme farklılıkları olabilir.

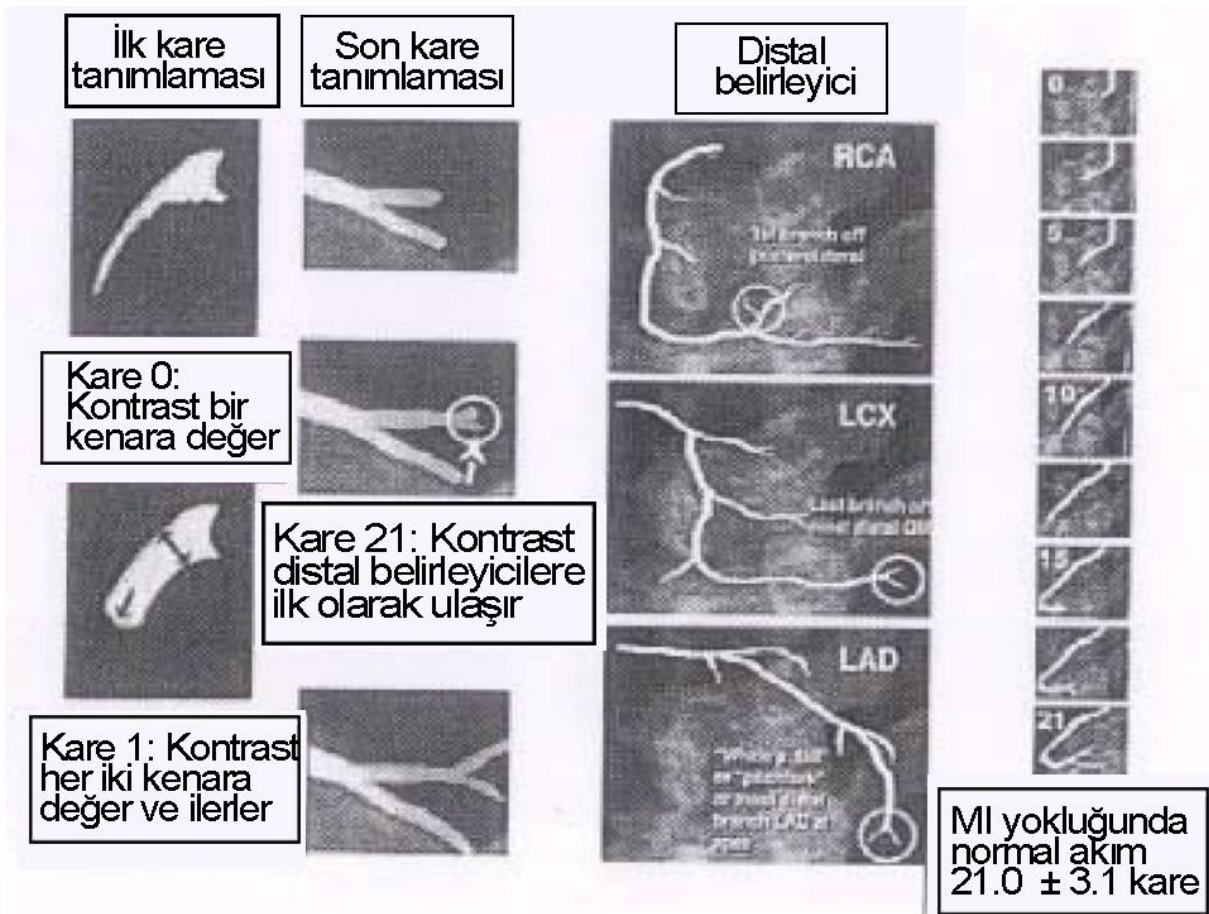
Koroner akımının kantitatif değerlendirilmesi ise daha değerli bir yöntem olup TIMI kare sayımı ile yapılır. İlk defa TIMI 4 çalışmasında Gibson ve ark. tarafından düzenlenmiş ve kontrast maddenin koroner artere verilmişinden sonra önceden belirlenmiş distal bir işaret noktasına kadar olan sine karelerinin sayımı ile yapılır (81).

#### **2- TIMI kare sayımı yöntemi:**

Bu yöntemde kontrastın standartlaştırılmış distal işaret noktalarına ulaşması için gereken görüntü kareleri sayılır. Opak maddenin koroner arter ostiumuna verildiği ve koroner arterin görüldüğü kare ilk, opak maddenin distal noktayı ilk görüntülemesi için gerekli kare ise son kare olarak kabul edilir. Sol ön inen arter için (LAD) distal bifurkasyon, sirkumfleks (Cx) için distal bifurkasyon sonu ve sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arterin ilk yan dalı distal nokta olarak alınır. İlk ve son kare arasındaki fark kare sayısı olarak değerlendirilir.

Sol ön inen arterde proksimalden distal çatala olan mesafe diğer koroner arterlere göre daha uzundur. LAD TIMI kare sayısı RCA ve Cx'in TIMI kare sayısından anlamlı Şekil de yüksek çıktığından standardize edilebilmesi için 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' ye bölünmesi sonrası elde edilen değere düzeltilmiş TIMI kare sayısı adı verilir.

Koroner arterlerin dolması için gereken ve koroner arter uzunluğuna göre düzeltilmiş normal kare sayıları olarak, LAD için  $36 \pm 1$ , Cx için  $22.2 \pm 4.0$  ve RCA için  $20.4 \pm 3$  ortalama referans değerleri elde edilmiştir (81).



**Resim 2.2.** TIMI kare sayımı

Belirli damarlarda bu yöntemle tanımlanmış normal aralıklardan 2 standart sapmadan daha uzamış akım, yavaş akım olarak değerlendirilir.

## 2.8. Koroner Yavaş Akım ve Klinik

Koroner yavaş akım diagnostik anjiyografi yapılan kardiyovasküler hastalık şüphesi olan hastaların %1-7 sinde görülür (3, 82-84). Daha çok akut koroner sendrom, anstabil anjina ile hastaneye başvurmuş, genç sigara içicisi erkek hastalarda görülür (59, 85). Klinik seyri biraz karışık olup hastaların %80 ninde daha çok istirahat halinde tekrarlayan göğüs ağrısı olur ve hastaların %20 sinde tekrarlayan yatışlar olur. Tüm bu anlatılan patofizyolojik olayların neticesinde iskemi ve iskeminin tetiklediği göğüs ağrısı olması kaçınılmazdır.

**Tablo 2.3.** KYA ile Karşılabilecek Göğüs Ağrısı Nedenleri

Prinzmetal anjina (varyant anjina)	İstirahat halinde göğüs ağrısı ile beraber miyokardiyal iskemiye neden olan epikardiyal damarların vazospazmı
Kardiyak sendrom X	Anjiyografik olarak normal, efor ilişkili göğüs ağrısı, efor ilişkili geçici ST depresyonu
Mikrovasküler anjina	Anjiyografik olarak normal, provakatif vazomotor stimulasyona bozulmuş koroner akım cevabı
Koroner yavaş akım	Darlık yapan lezyon olmamasına karşın, en az bir majör epikardiyal arterde koroner kan akımının ulaşması gereken zamandan daha yavaş (Trombolysis in Myocardial Infarction TIMI 2) ulaşması.

### 2.8.1. Kardiyak Sendrom X ve Koroner Yavaş Akım

Göğüs ağrısı ile başvuran ve koroner anjiyografisi normal olarak saptanan hastaların bir kısmında tipik anjina şikayetleri mevcut olup efor testi pozitif olarak saptanır ki bu hastalar kardiyak sendrom X olarak tanımlanır. Leone ve arkadaşları (83) koroner yavaş akımın kardiyak sendrom X ten tamamen farklı olan özellikleri nedeniyle ayrı bir sendrom olarak algılanması gerektiğini belirtmiştir.



**Tablo 2.4.** Kardiak Sendrom X ve KYA

<b>KARDİAK SENDROM X</b>	<b>KORONER YAVAŞ AKIM</b>
<b>Tanı</b> 1. Efor anjinası 2. Efor testinde ST depresyonu 3. Anjiografi ile normal koronerlerin görülmesi 4. Koroner spazm, sol ventrikül hipertrofisi, kapak hastalığı, hipertansiyon gibi diğer kalp hastalıklarının yokluğu	<b>Tanı</b> Darlık yapan lezyon olmamasına karşın, en az bir majör epikardiyal arterde koroner kan akımının ulaşması gereken zamandan daha yavaş (Trombolysis in Myocardial Infarction TIMI 2) ulaşması
<b>KLİNİK ÖZELLİKLERİ</b> Daha çok kadınlar Genellikle uzamış egzersiz sonrası Miyokard infarktüsü veya ölüm nadir	<b>KLİNİK ÖZELLİKLERİ</b> Daha çok erkeklere İstirahat ağrısı Tipik olarak AKS düşünülen hastalarda saptanır Miyokard infarktüsü riski düşük Hastaların üçte biri göğüs ağrısı ile tekrar başvurur %80 ninde göğüs ağrısı tekrarlar.
<b>Olası Patofizyolojik nedenler</b> Miyokardiyal iskemi Bozulmuş koroner akım Koroner mikrovasküler bozukluklar Bozulmuş otonomik regülasyon Endotel disfonksiyonu Bozulmuş trombosit agregasyonu Bozulmuş ağrı algı ve eşiği	<b>Olası Patofizyolojik nedenler</b> Koroner mikrovasküler bozukluklar Artmış koroner mikrovasküler rezistans Vazomotor uyaranlara bozulmuş cevap Yapısal bozukluklar (ventrikül otopsi sonuçları) Sistemik vasküler hastalık
<b>Tedavi</b> Beta-blokerler ağrıyı gidermede etkili Nitratlar az etkili	<b>Tedavi</b> Dipridamol yararlı olabilir Mibrefradil etkili olduğunu gösteren çalışmalar var

**Tablo 2.5.** Sekonder Koroner Yavaş Akım Nedenleri

Koroner ektazi:	Azalmış koroner akım hızı
Koroner spazm:	Artmış epikardiyal direnç
Koroner stenoz:	Artmış epikardiyal direnç
Emboli:	Mikrovasküler tıkanma
Akut Miyokard enfarktüsü:	Reperfüzyon hasarı, azalmış reoloji?
Konnektif doku hastalığı:	Azalmış reoloji
Miyokardiyal disfonksiyon:	Artmış basınç kuvveti
Kardiyak kapak hastalığı:	Artmış sol ventrikül end-distolik basıncı

### 2.8.2. Koroner Akım ve Yapılmış Çalışmalar

Koroner yavaş akım ile eşlik eden QT dispersiyonunu gösteren olgu sunumları vardır. Ayrıca QT dispersiyonuna bağlı olarak nonsustain ventriküler taşikardi gözleendiği, dipiridamolden fayda sağlandığı rapor edilmiştir (86). P dalga dispersiyonu ile intraatriyal

ve interatriyal ileti gecikmesi olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (87). Koroner yavaş akım hastalarında anjiyografi sırasında büyük damarlarda vazospazm olmadan ST elevasyon atakları saptandığı bildirilmiştir. ST elevasyonu sonrası paroksizmal atriyal taşikardi atağı gelişen daha sonra semptomatik bradikardi nedeniyle kalıcı pace-maker implante edilen olgu sunumları olmuştur (88).

### **2.8.3. Sigara**

Sigara içiminin etkilerinin mekanizmaları net olarak açıklanamamaktadır. Sigara büyük iletim damarlarında, orta müküler damarlarda, direnç damarlarında, çeşitli boy venlerde yapı ve fonksiyonlarda değişimler yaratmaktadır (89). İleti damarlarında endotel disfonksiyonu sonunda intima-media oranında artma, akım aracılı dilatasyonda azalma yaratır. Elastik özelliklerde bozulma sonunda arter duvarı sertliğinde artma oluşturur. Kan, plazma viskozitesinde ve hematokritte artma oluşturur (89, 90). Kronik süreçte daha belirgin olan sistolik ve diyastolik basınçta artma, damar dirençlerinde artma, baroreflaks aktivitede azalma, periferik kan akımında azalma, oluşturur (91). Küçük ve direnç arterlerinde endotel bağımlı dilatasyonda azalma yaratır. Endotelin seviyelerinde artma, NO seviyelerinde azalma yaratır (92). Venlerde endotel kalınlığında artma, dilatasyonda bozulma, tromboza eğilim, bradikinin ve endotel bağımlı vazodilatör yanıtta azalma saptanmıştır (93).

Ateroskleroz oluşum mediatörleri olan C-reaktif protein, TNF  $\alpha$ , interlökin 6, fibrinojen seviyeleri sigara içenlerde artmıştır. EDRF, TXA2, cGMP, tPA seviyelerinde bozulma saptanmıştır (94). Lipid profiline olumsuz etki olarak LDL ve trigliserid seviyelerinde artış, HDL seviyesinde azalma yaratır ve ateroskleroz gelişimine bu yollarda katkıda bulunur. Okside olmuş LDL seviyeleri de sigara içenlerde belirgin artmış bulunmuştur (95, 96). Sigara'nın KYA oluşumuna bahsedilen mekanizmalarla etkin Şekil de katkı yapabileceği görülmektedir.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta Popülasyonu**

Bu çalışmaya Mayıs 2004 - Mayıs 2008 arasında Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Araştırma ve Uygulama hastanesinde kararlı anjina veya anstabil anjina pektoris (USAP) yakınmaları ile başvurmuş ve koroner anjiyografi uygulanmış hastalar alınmıştır. Koroner anjiyografi ile sol ana koroner arter, diğer üç major koroner arter ve bunların 2.0 mm üzerindeki yan dallarında anlamlı stenoz bulunmayan KYA tanısı almış hastalar ve kontrol grubu olarak ardışık olarak seçilmiş normal koroner arterlere sahip hastalar alındı. Koroner Anjiyografi laboratuvarı arşiv dosyaları taranarak 11.156 hasta içinden toplamda 112 koroner yavaş akım hastası alınmıştır. Dışlanma kriteri ile bu sayı 85'e düşmüş olup, telefon ile 20 hastaya ulaşılamadığından ötürü 65'e ve 6 hastanın eski koroner anjiyografi kayıtları arızalı olduğundan ötürü toplamda 59 hasta dahil edilmiştir. Dahil edilen hastaların koroner anjiyografi kayıtları incelendiğinde 9 (%15.25) hastanın TIMI frame skorlamasına göre KYA olmadığı tespit edilmiş olup çalışma dışı bırakılmıştır. Sonuç olarak 50 KYA hastası ve kontrol grubunda normal koronerlere sahip 50 hasta olmak üzere toplamda 100 hasta dahil edilmiştir.

##### **3.1.1. Dışlama Kriterleri**

Daha önce anjiyografi yapılmış ve anlamlı koroner arter hastalığı olan hastalar ile bu nedenle cerrahi veya mekanik revaskülarizasyon uygulanmış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Aynı zamanda ciddi sol ventrikül işlev bozukluğu (ejeksiyon fraksiyonu <%30) olan, kronik karaciğer ve akut böbrek yetmezliği olan, konjenital kalp hastalığı, koroner arter stenozu, aktif bağ dokusu hastalığı, belirgin tiroid fonksiyon bozukluğu, semptomatik aritmi ve AV nod ileti kusuru olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

##### **3.1.2. Sorgulanan Özellikler**

Çalışma popülasyonunda sorgulanan demografik özelliklerden sırası ile Hipertansiyon; kan basıncı  $\geq 140$ mmHg ve/veya  $\geq 90$ mmHg ve/veya antihipertansif ilaç kullanımı olarak kabul edildi. Diabet; Amerikan Diabet Birliği kriterlerine göre plazma açlık glükozu  $\geq 126$  mg/dl (veya 2-h postprandial glüköz  $>200$  mg/dl) ve /veya halihazırda antidiabet ilacı kullananlar olarak belirlendi. Hiperlipidemi; Natioanal Kolesterol Education Programı (ATP III) kriterleri baz alınarak LDL kolesterol seviyesine göre, hiç bir risk faktörü

olmayanlarda  $\geq 160$  mg/dl, 65 yaş üstü ve hipertansiyonu olanlarda  $\geq 130$  mg/dl ve bilinen koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı ve diabeti bulunanlar ile 3 yada daha fazla risk faktörü olanlarda  $\geq 100$  mg/dl olarak kabul edildi. Sigara ve alkol kullanıcıları; son bir yıl içinde halen aktif olarak bu maddeleri kullananlar olarak kabul edildi. Sigarayı bırakanlar ise en az 10 yıl içmemiş olarak kabul edildi. Aile anamnezi; erkeklerde 55, bayanlarda 65 yaş altı, birinci derece akrabalarda geçirilmiş miyokard infarktüsü, kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm olarak kabul edildi. Periferik arter hastalığı tanımı; karotis ve vertebral arterler, üst eksterimite, mezenterik, renal, ve alt eksterimite arteriyel sisteminin vasküler hastalığı olarak tanımlanmış olup aort hastalıkları dahil edilmemiştir.

On yıllık izlem süresince hastaların dosyalarından elde edilen bilgiler ve telefonla sorulan sorular aşağıda sıralanmıştır.

1. Tekrar koroner anjiyografi oldular mı?
  - Stent uygulandı mı?
  - Balon uygulandı mı?
2. Tekrarlayan göğüs ağrısı nedeni ile acil başvuruları oldu mu?
3. Anjinal yakınmaları tamamen geçti mi?
4. Sonradan efor testi oldular mı?
  - Nasıl sonuçlandı ?
5. Sonradan miyokard perfüzyon sintigrafisi yaptırdılar mı?
  - Nasıl sonuçlandı ?
6. Ritim bozukluğu yaşadılar mı?
  - Dokümente edilmiş Ventriküler Taşikardi tanısı konuldu mu?
  - Dokümente edilmiş Atrial Fibrilasyon tanısı konuldu mu?
  - Dokümente edilmiş Supraventriküler Taşikardi tanısı konuldu mu?
7. Sonradan kalp pili takıldı mı?
8. Belirgin nefes darlığı şikayetleri oldu mu?
9. Periferik arter hastalığı tanısı konuldu mu?
10. Aile öyküsü var mı?
11. Beden kitle indeksleri nedir ?

Stent takılan, periferik arter hastalığına yakalanan, VT, SVT veya AF'ye giren, kalp pili, ICD takılan hastaların dosyaları, anjiyografi raporları ve dokümente EKG'leri incelenerek hasta ifadeleri'nin teyidi sağlanmıştır.

### **3.2. Koroner Anjiyografi**

Koroner anjiyografi işlemi bir girişimsel kardiyooloji uzmanı tarafından perkutan yolla Judkins tekniği ile SIEMENS anjiyografi cihazında gerçekleştirilmiş hastalar dahil edildi. Koroner arterler, sağ ve sol oblik planda cranial ve caudal açılarla saniye de 30 kare hızda (30 fps) görüntülenmiş açılar referans alındı. Dijital ortamda DICOMR standardında CD'lere kaydedilmiş anjiyografi görüntüleri izlenerek akım hızları hesaplandı. Koroner akım hızları TIMI kare sayımı yöntemiyle belirlendi. Daha önceden tanımlandığı gibi, her bir koroner arter için distal belirleyici noktalara kontrastın 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. Koroner arterlerin dolması için gereken ve koroner arter uzunluğuna göre düzeltilmiş normal sine kare sayıları olarak, LAD için  $36 \pm 1$ , Cx için  $22.2 \pm 4$  ve RCA için  $20.4 \pm 3$  ortalama referans değerlerini elde etmiştir. Çalışmamızda, bu referans ortalama değerlerin standart 2 üzeri alındı ve LAD için 38, Cx için 28 ve RCA için 26 değerlerinin üzeri YKAF olarak kabul edildi (81).

### **3.3. Verilerin İstatistiksel Analizi**

Tüm istatistiksel analizler için, SPSS 17 for Windows (Statistical Program for the Social Services Inc, Chicago, IL, USA) programı kullanıldı. Çalışmada elde edilen sayısal veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik veriler ise yüzde olarak belirtildi. Normallik varsayımı için kategorik değişkenler arasındaki farkların değerlendirilmesinde Kolmogorov Smirnov testi kullanılmıştır. Normallik varsayımının sağlandığı değişkenler için Student-t testi kullanılmıştır. Ortalama farkı karşılaştırırken nominal dağılmayan parametreler için Mann-Whitney u testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizler için p değerinin  $<0.05$  olması anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Hastaların Temel Bulguları

Hastaların genel karakteristik özellikleri, koroner anjiyografide tespit edilen TIMI kare sayımları, istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanan parametreler ve ekokardiyografik bulguları her iki grupta karşılaştırmalı tablolar halinde aşağıdaki gibi sunulmuştur.

**Tablo 4.1.** Koroner Yavaş Akım Hastalarında TIMI Kare Sayımı

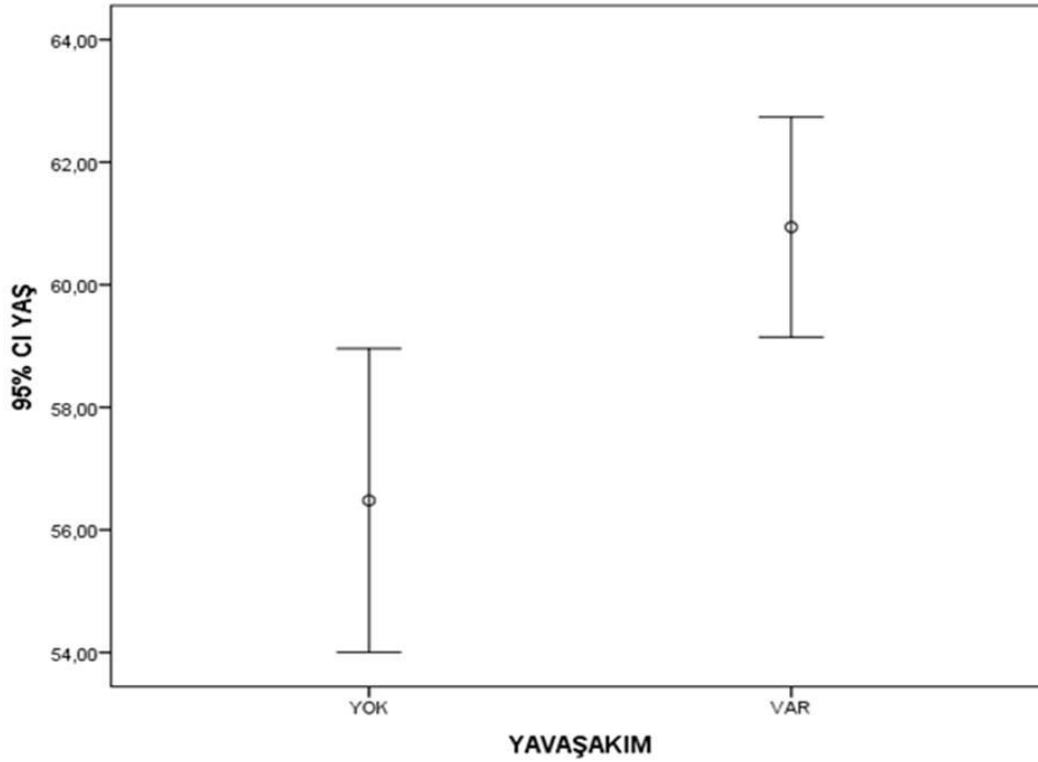
Cinsiyet (E/K)	LAD	CX	RCA
K	42	36	33
E	36	19	18
E	38	30	16
E	40	18	30
E	45	32	24
E	45	29	19
K	36	22	25
E	28	14	27
E	26	12	28
E	50	30	30
K	42	17	16
E	29	26	29
E	45	33	30
E	18	80	13
E	21	18	39
E	37	18	33
K	36	21	12
K	54	20	30
E	44	16	19
E	55	18	38
E	44	16	19
K	55	18	38
E	44	30	15
E	46	32	32
E	28	18	50
K	26	30	42
E	48	16	18
E	40	18	18
K	22	34	45
E	38	45	27
E	38	30	16
K	25	30	13
E	57	40	30
E	36	15	9
E	49	22	29
K	39	20	15
E	22	32	20
K	40	22	14
E	47	22	26
E	44	16	21
E	36	15	12
E	40	19	16
E	38	36	28
E	40	28	14
E	25	15	28
K	38	21	24
E	37	16	26
K	42	25	25
K	46	30	12
E	43	32	24

**Tablo 4.2.** Normal Koroner Arter Hastalarının Cinsiyetleri ve TIMI Kare Sayımları

Cinsiyet (E/K)	LAD	CX	RCA
E	26	20	14
E	20	23	21
E	25	19	19
E	23	24	19
E	21	14	12
K	28	13	10
K	23	16	14
E	21	20	15
K	14	14	12
K	12	14	12
E	19	15	13
E	26	17	15
K	20	12	10
E	25	18	16
K	18	16	14
K	18	15	15
K	19	19	16
E	30	11	12
K	21	19	16
E	22	21	18
K	27	14	13
K	19	18	20
K	22	17	17
K	28	15	11
K	28	18	50
K	25	17	14
E	20	21	16
E	19	15	18
K	24	18	16
E	29	18	15
E	38	30	16
E	21	14	18
K	15	11	18
K	24	12	17
K	25	13	14
E	18	17	12
E	21	22	10
E	27	16	12
K	20	24	14
E	20	22	12
E	19	22	18
E	21	18	19
K	26	14	13
E	16	16	17
K	17	15	19
K	20	15	14
E	23	15	17
K	27	16	10
E	19	17	12
E	22	19	16

**Tablo 4.3.** Her İki Grubun Temel Karakteristik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Karakteristik	Koroner Yavaş Akım 50, n (%)	Kontrol grubu 50, n (%)	P değeri
Erkek cinsiyet, n, (%)	38, (%76)	26, (% 52)	<b>0,011</b>
Kadın cinsiyet	12, (%24)	24, (% 48)	
Yaş, n (%)	60,9	56,4	<b>0,007</b>
Vucut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27,11	28,04	0,318
Diabetes Mellitus, n(%)	9, (%18)	18, (%36)	<b>0,044</b>
Hipertansiyon, n (%)	26, (%52)	25, (%52)	0,500
Hiperlipidemi, n (%)	13, (%26)	15, (% 30)	0,812
Aile Öyküsü, n (%)	15, (%30)	24, (%48)	<b>0,005</b>
KBH, n (%)	1, (%2)	0	1,000
KBY, n (%)	1, (%2)	0	1,000
HBS, n (%)	2, (%4)	0	0,495
HCV, n (%)	1, (%2)	0	1,000
Sigara uzun süre içmiş, bırakmış, n (%)	18, (%36)	23, (%46)	0,535
Sigara aktif kullanıyor n (%)	9, (%18)	10, (%20)	1,000



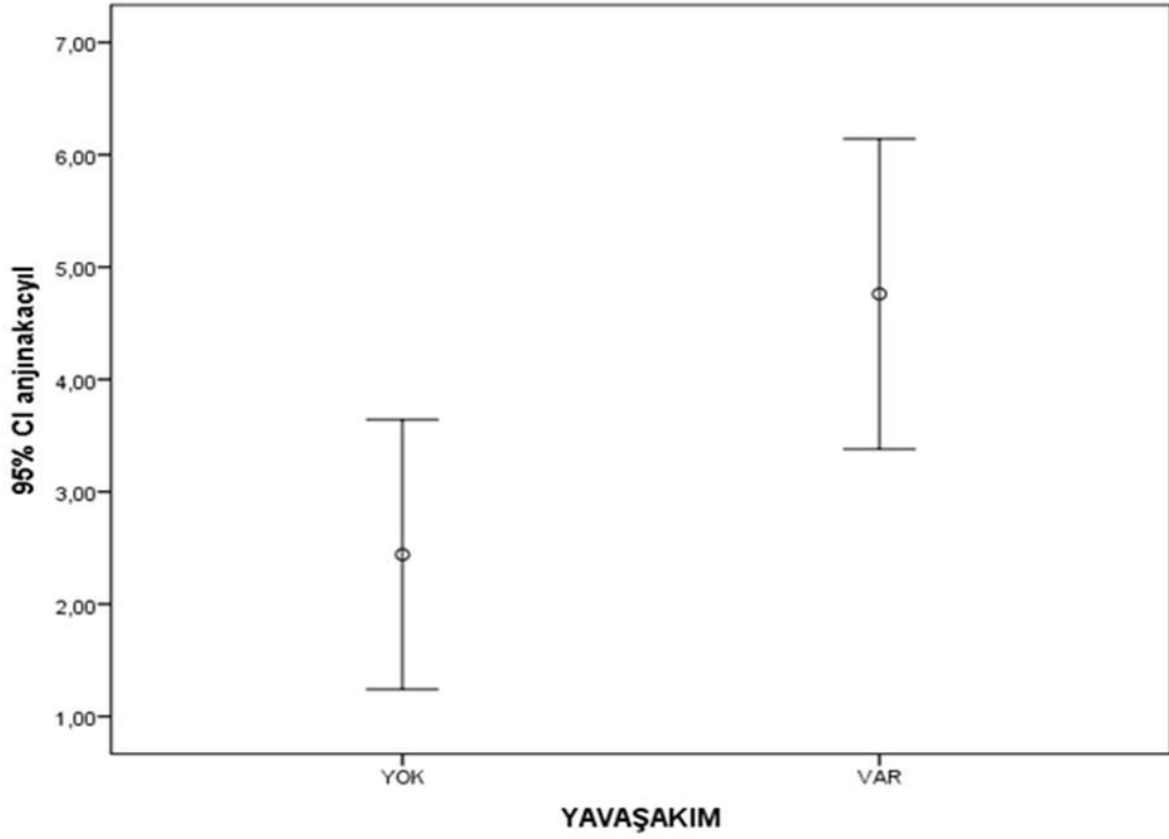
**Şekil 4.1.** Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması

Koroner yavaş akım hastalarında ortalama yaş aralığı 60,9 iken normal koroner arter hastalarında 56,4 idi. (p:0.011)



**Tablo 4.4.** Her İki Grubun Uzun Dönem Takip Sonuçları

Karakteristik	Koroner Yavaş Akım 50, n (%)	Normal Koroner Arterler 50, n (%)	P Değeri
İskemik Ekg değişikliği, n (%)	19, (%38)	11, (%22)	<b>0,063</b>
İstirahat göğüs ağrısı, n (%)	30, (%60)	12, (%24)	<b>0,001</b>
Atipik göğüs ağrısı, n (%)	17, (%34)	28, (%56)	<b>0,044</b>
Dispne, n (%)	24, (%48)	12, (%24)	<b>0,021</b>
Sonradan acil başvuru, n (%)	26, (%52)	13, (%26)	<b>0,007</b>
Sonradan efor testi, n (%)	6, (%12)	8, (%16)	0,114
Sonradan pozitif efor testi, n (%)	4, (%8)	0	<b>0,053</b>
Sonradan MPS, n (%)	1, (%2)	1, (%2)	0,700
Devam eden anjina, n (%)	31, (%62)	21, (%42)	<b>0,043</b>
Sonradan AF, n (%)	3, (%6)	1, (%2)	0,600
Sonradan VT, n (%)	1, (%2)	1, (%2)	0,300
Sonradan SVT, n (%)	1, (%2)	1, (%2)	0,300
Sonradan kalıcı pacemaker ihtiyacı, n (%)	1, (%2)	1, (%2)	0,700
Sonradan stent takılma oranı, n (%)	3, (%6)	1, (%2)	0,309
Tekrar KAG, n (%)	15, (%30)	10, (%20)	0,178
PAH, n (%)	4, (%8)	0	<b>0,059</b>
<b>Ölüm, n (%)</b>	<b>6, (%12)</b>	<b>3, (%6)</b>	<b>0,243</b>



Şekil 4.2. KYA ve normal koroner arterlerde devam den anjına ortalaması

Normal koroner arterlerde anjinal yakınmalar ortalama 2.4 yıl devam ederken, koroner yavaş akım hastalarında ortalama 4.7 yıl devam ettiği görüldü. (p:0,002)

Hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara kullanımı, sonradan SVT gelişimi ve sonradan VT gelişme oranları her iki grupta benzer bulundu. KYA grubunda ölüm oranı daha fazla iken (%6) bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. KYA grubunda sonradan AF gelişimi (%6) , stent takılma oranı (%6), tekrar anjiografi olma oranı (%30) daha fazla olmasına karşın, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Aile öyküsü ve Diabetes mellitus oranları normal koroner arterler grubunda daha fazla idi. (p:0,005 ve p:0,044)

## 5. TARTIŞMA

Dünyada ve ülkemizde kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümler, tüm nedenlere bağlı ölümler içerisinde birinci sırada yer almaktadır. Bu konuda çok yönlü çalışmalar yapılmıştır. Erken tanı ve etkin tedavi yöntemleri araştırılmış, kardiyovasküler sistem kaynaklı mortalite ve morbiditede azalma sağlanması amaçlanmıştır. Bu durum, etyolojik neden olarak ateroskleroz olsun veya olmasın araştırmacıları, koroner arter hastalığı fizyopatolojisini daha iyi anlamak üzere daha fazla çalışma yapmaya itmiştir. Koroner yavaş akım ile ilgili yapılmış birçok çalışma vardır. Ancak bu hasta grubunun uzun dönem takip sonuçlarını normal koroner arterlere sahip hasta popülasyonu ile karşılaştıran kontrollü bir çalışma yoktur. Kemp HG ve arkadaşları normal koroner arterler ve minimal KAH'ı olan hastaların 7 yıllık uzun dönem takip sonuçlarını yayınlamışlardır. 7 yıllık yaşam normal koronerlerde %96 iken minimal KAH olanlarda ise %92 olarak bulunmuştur (97). Bu fark her iki gruptaki yaş, sigara ve hipertansiyon farklılıklarına bağlanmıştır. 'CASS registry' kayıtları incelendiğinde normal koronerlerde 12 yıllık sağ kalım %91 olarak bulunmuştur (98). KYA ayrı olarak karşılaştırılmamıştır. Çalışmamızda ilk defa KYA hastalarının 10 yıllık uzun dönem sonuçları karşılaştırılmıştır.

Yapılan çalışmalar KYA fenomeni'nin sigara içicisi erkeklerde daha sık olduğunu göstermiştir. Bu nedenle çalışmamızda sigara içenler; 'aktif içiciler' ve 'uzun yıllar içmiş ancak son 10 yıldır içmiyor' şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Çalışmamızda KYA grubundaki hastaların %76 sı erkek idi, yapılan diğer çalışmaları destekler nitelikteydi. Ancak uzun süre sigara içmiş ve aktif sigara içicisi hastalara bakıldığında anlamlı sonuç bulunmamıştır. (p: 0,535 ve p:1,000). Bu farklılık hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabileceği gibi sigara ve KYA arasında direkt ilişkinin olmadığını da gösteriyor olabilir. KYA ile ilgili yapılmış çalışmaların birçoğu küçük ölçekli çalışmalardır. Bu nedenle sigara ve KYA arasında net bir ilişki vardır demek güç olabilir. Daha fazla kapasiteli çalışmaların yapılması gerekmektedir. Çalışmamızın temel verileri ve bu alanda yapılmış diğer çalışmaların temel verileri karşılaştırılmıştır. (Tablo 5.1)

**Tablo 5.1.** Çalışmamız ve Diğer Yapılmış Çalışmaların KYA Temel Klinik Karakteristiklerinin Karşılaştırılması

Çalışma	Sigara %	Erkek %	HT %	HL %	Aile öy. %	Diyabet %
Nurkelam ve arkadaşları	%41	%83	%38	%15	-	%17
Yazıcı ve arkadaşları	%65	%55	%10	-	%24	-
Yılmaz ve arkadaşları	%27	%35	%36	-	-	-
Tanrıverdi ve arkadaşları	%47	%50	%65	%52	%12	-
Cin ve arkadaşları	%36	%57	%42	-	%15	-
Beltrame ve arkadaşları	%32	%68	%38	%15	%41	%11
Çalışmamız	%36	%76	%52	%26	%30	%18

H.Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hiperlipidemi, metabolik sendrom ve beden kitle indeksi KYA grubunda fazla bulunmuştur. Bunun sebebi beden kitle indeksinin artışı olabilir. Çalışmamızda hiperlipidemi, beden kitle indeksi ile KYA arasında korelasyon bulunmamıştır. Bu nedenle çalışmamızın verilerine bakıldığında hiperlipidemi ve KYA arasında direkt bir ilişki vardır demek zor olabilir.

Ventriküler taşikardilerin koroner yavaş akım hastalarında daha fazla görülebileceğini rapor eden vaka sunumları mevcuttur (99). Bu hipotez, KYA hastalarında ventriküler repolarizasyon sürecinde elektiriksel instabilite geliştiği yönünde raporlanmıştır. Ancak rapor edilmiş vakalar sınırlıdır (100). Çalışmamızda VT görülme oranları her iki grupta benzer çıkmıştır. (%2). Her iki grup arasında fark bulunmamıştır.

KYA hastalarında geçici miyokardiyal iskemi geliştiğini raporlayan olgu sunumları ve çalışmalar vardır (101, 102). Nitekim çalışmamız ile karşılaştırıldığında sonradan yapılmış ve pozitif saptanmış efor testi, göğüs ağrısı nedeni ile sonradan yapılmış acil başvuru, devam eden anjinal yakınmalar, devam eden anjinal yakınmaların süresi, istirahat göğüs ağrısı ve başvuru sırasındaki iskemik EKG değişiklikleri KYA grubunda daha fazla bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuçlarımız literatürü destekler nitelikteydi. Devam eden anjinal yakınmaların KYA grubunda fazla olması koroner yavaş akım fenomeni'nin geçici olmayan, devam eden bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Tekrarlayan koroner anjiyografi işlemi (KYA da %30 iken normal koronerlerde %20) ve stent takılma oranları (%6 ya karşılık %2) normal koroner arterlerle karşılaştırıldığında daha fazla bulunmuştur. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu sonuç hasta sayısının az olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Mortalite oranlarına bakıldığında, ölüm KYA grubunda 2 kat fazla saptanmıştır. (%12 ye karşılık % 6). Ancak hasta sayısı yeterli olmadığından ötürü bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Semptomların KYA grubunda daha fazla olması bu hastaların uzun dönem sağ kalımlarını etkiliyor olabilir. Mortalite oranlarını karşılaştırmak için daha fazla hasta kapasiteli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

KYA grubu ile karşılaştırıldığında, kontrol grubumuzda aile öyküsü ve diyabet daha fazla olmasına karşın (p: 0.005 ve p: 0.044), periferik arter hastalığı KYA grubunda %8 oranında görülürken normal koroner arterler grubunda hiç görülmemiştir. (p:0,059). KYA 'nın sistemik tutulum gösterebileceği rapor edilmiş olup retinal arterler ve serebral arterlerde arteriyel yavaş akım gösterilmiştir. Ancak periferik arter hastalığı ile ilişkilendirilmiş çalışma yoktur. Bu yönüyle çalışmamızda ilk defa KYA hastalarında PAH görülme oranları yüksek olarak bulunmuştur. Karakaya ve arkadaşları KYA'lı hastalarda serebral kan akımının anlamlı bir şekil de düşük olduğunu gösterdi. Endotel disfonksiyon'un hem koroner, hem perifer vasküler akımı bozabileceği düşünüldü (76). Camsarı ve arkadaşları intravasküler ultrasonografi ile yaptıkları çalışmada, koroner ve karotid arterlerde anlamlı intimal kalınlaşma olduğunu buldu (77). Koc ve arkadaşları ilk kez fundus floresin anjiyografi yöntemi kullanılarak kol-retina (makrodolaşım) ve göz içinde en kısa mikrodolaşım süresi olan retinal arteriovenöz geçiş süresinde uzama olduğunu gösterdi (79). Sezgin AT ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada brakial arterlerde endotel bağımlı dilatasyon'un azalmış olduğunu göstermiştir. Bu da koroner yavaş akım etyolojisinde endotel disfonksiyonu olabileceğini düşündürmüştür (60). Bu çalışmalar KYA'ın sadece kalbi tutan bir hastalık değil aynı zamanda tüm vasküler yapıları etkileyen bir hastalık olduğunu göstermektedir. Etiyolojisinde endotel disfonksiyonu'nun önemli bir rol üstlendiğini düşündürmektedir. Yapılmış birçok çalışma endotelin vasküler tonusu düzenlemede, trombosit aktivitesi, lokosit adezyonu, vasküler düz kas proliferasyonu ile ilişkili olduğunu ve ateroskleroz etyolojisinde önemli rol aldığını göstermiştir. Çalışmamızda periferik arter hastalığının uzun dönemde KYA grubunda anlamlı bulunması ateroskleroz etyolojisinde önemli rol üstlenen endotel disfonksiyonu ile ilişkili olabilir. KYA grubunda daha sık görülen Periferik Arter Hastalığı (p:0,059), yavaş akımın uzun dönem etkisi sonucu gelişiyor olabilir. Bu konu ile ilgili daha fazla çalışma yapılmasına gerek vardır.

Çalışmamızın bir diğer dikkat çekici noktası ise dahil edilen hastalara bakıldığında, hastaların %9'unda (%15.25) TIMI frame skorlamasına göre KYA olmadığı görülmüş olmasıdır. Bu da aslında görsel değerlendirmenin ne kadar subjektif kaldığını göstermektedir. KYA tanısı, kabul görmüş TIMI kare sayımı kriterlerince konulmalıdır.

## **KISITLILIKLAR**

Belirlenen hasta sayısına kayıt arızası, iletişim imkansızlığı gibi nedenlerden dolayı ulaşılamaması, hasta sayısının az olması, uzun dönem takipten sonra hastalara tekrar anjiografi yapılamaması ve invaziv olarak koroner arterlerin değerlendirilememesi, bu çalışmanın kısıtlılıkları olarak karşımıza çıkmıştır. Diğer önemli kısıtlılık ise elde edilen bilgilerin telefon yolu elde edilmiş olmasıdır ki hastaların tamamı poliklinik kontrolüne çağrılmış ancak sadece % 6'sı hastaneye gelmeyi kabul etmiştir. Bu durum çalışmanın objektifliğini etkilemektedir.

## SONUÇ

Çalışmamızda ilk defa KYA hastalarının uzun dönem sonuçları karşılaştırılmıştır. İlk defa KYA grubunda kontrol grubuna göre PAH oranları yüksek bulunmuştur. İlk defa istatistiksel olarak anlamlı olmasada KYA hastalarında mortalite oranları fazla bulunmuştur. Bu tezi doğrulayacak daha fazla hasta kapasiteli çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 131(4):e29-322; 27 Jan 2015.
2. Lloyd-Jones D, Adams R, American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 119(3), 27 Jan 2009.
3. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in syndrome X. *Angiology*;52:507-14, 2001.
4. Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxation, Braunwald's Heart Disease, 9. Baskı, Lionel H. Hasenfuss O, Hasenfuss G, Philadelphia, Elsevier, Vol 1, 2012
5. "Myocardial Thickness and Function." *Boundless Anatomy and Physiology*. Boundless, 21 Jul. 2015.
6. Feigl EO: Coronary physiology. *Physiol Rev* 63:1, 1983.
7. Canty JM Jr: Coronary pressure-function and steady-state pressure-flow relations during autoregulation in the unanesthetized dog. *Circ Res* 63:821, 1988.
8. Klocke FJ: Coronary blood flow in man. *Prog Cardiovasc Dis* XIX:117, 1976.
9. Canty JM Jr, Giglia J, Kandath D: Effect of tachycardia on regional function and transmural myocardial perfusion during graded coronary pressure reduction in conscious dogs. *Circulation* 82:1815, 1990.
10. Canty JM Jr, Smith TP Jr: Adenosine-recruitable flow reserve is absent during myocardial ischemia in unanesthetized dogs studied in the basal state. *Circ Res* 76:1079, 1995.
11. Hoffman JIE, Spaan JAE: Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev* 70:331, 1990.
12. Duncker DJ, Bache RJ: Regulation of coronary vasomotor tone under normal conditions and during acute myocardial hypoperfusion. *Pharmacol Ther* 86:87, 2000.
13. Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288:373, 1980.
14. Kuo L, Davis MJ, Chilian WM: Longitudinal gradients for endothelium-dependent and -independent vascular responses in the coronary microcirculation. *Circulation* 92:518, 1995.



15. Chilian WM, Layne SM, Klausner EC. Redistribution of coronary microvascular resistance produced by dipyridamole. *Am J Physiol* 256:H383, 1989.
16. Kanatsuka H, Lamping KG, Eastham CL. Heterogeneous changes in epimyocardial microvascular size during graded coronary stenosis. Evidence of the microvascular site for autoregulation. *Circ Res* 66:389, 1990.
17. Kanatsuka H, Lamping KG, Eastham CL. Comparison of the effects of increased myocardial oxygen consumption and adenosine on the coronary microvascular resistance. *Circ Res* 65:1296, 1989.
18. Miller FJ, Dellsperger KC, Gutterman DD: Myogenic constriction of human coronary arterioles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 273:H257, 1997.
19. Kuo L, Davis MJ, Chilian WM: Endothelium-dependent, flow-induced dilation of isolated coronary arterioles. *Am J Physiol* 259:H1063, 1990.
20. Liu Y, Gutterman DD: Vascular control in humans: Focus on the coronary microcirculation. *Basic Res Cardiol* 104:211, 2009.
21. Miura H, Wachtel RE, Liu Y. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: Important role of Ca<sup>2+</sup>-activated K channels. *Circulation* 103:1992, 2001.
22. Dube S, Canty JM Jr: Shear-stress induced vasodilation in porcine coronary conduit arteries is independent of nitric oxide release. *Am J Physiol* 280:H2581, 2001.
23. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP. Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilation in the human heart. *Circulation* 92:320, 1995.
24. Sato A, Terata K, Miura H. Mechanism of vasodilation to adenosine in coronary arterioles from patients with heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 288:H1633, 2005.
25. Jones CJ, Kuo L, Davis MJ. Role of nitric oxide in the coronary microvascular responses to adenosine and increased metabolic demand. *Circulation* 91:1807, 1995.
26. Duncker DJ, Bache RJ: Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev* 88:1009, 2008.
27. Heusch G, Baumgart D, Camici P.  $\alpha$ -Adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation* 101:689, 2000.
28. Braunwald , Zipes, Libby A Textbook of cardiovascular medicine Heart Disease 6. Th edition, Harcourt International edition
29. 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
30. Chilian, William M. Coronary Microcirculation in Health and Disease: Summary of an NHLBI Workshop. *Current Perspectives Circulation*: 95: 522-528, 1997.

31. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*;105: 546-9, 2002.
32. Mateo AO, Artinano AA. Highlights on endothelins: a review *Pharmacol Res* ;36 : 339-51, 1997.
33. Verma S, Anderson TJ: Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*;105: 546-549, 2002.
34. 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*; 104: 2673-2678, 2001.
35. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation.*; 106: 653-658, 2002.
36. Heusch G, Baumgart D, Camici P, Chilian W, Gregorini L, Hess O, Indolfi C, Rimoldi O. Alpha-adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation.* ;101: 689-94, 2000.
37. Snapir A, Mikkelsen J, Perola M, Penttilä A, Scheinin M, Karhunen PJ. Variation in the alpha2- $\beta$  adrenoceptor gene as a risk factor for prehospital fatal myocardial infarction and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*;41: 190-4, 2003.
38. Feigl E O, Neural control of coronary blood flow. *Journal of Vascular Research*;35: 85-92, 1998.
39. Yanping L, David D, Gutterman. Vascular control in humans: focus on the coronary microcirculation *Basic Research in Cardiology*;104: 211-227, 2009.
40. Braunwald E, Fauci AS. Normal and abnormal myocardial function. *Am Coll Cardiol* ;25:1554-1561, 1995.
41. Miller FJ, Dellsperger KC, Gutterman DD. Myogenic constriction of human coronary arterioles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1997;273:H257-64.
42. Miura H, Wachtel RE, Liu Y, Loberiza Jr FR, Saito T, Miura M, et al. Flow-induced dilation of human coronary arterioles: important role of Ca<sup>2+</sup>-activated K<sup>+</sup> channels. *Circulation.* 2001;103: 1992-8.
43. Kanatsuka H, Lamping KG, Eastham CL, Marcus ML. Heterogeneous changes in epimyocardial microvascular size during graded coronary stenosis. Evidence of the microvascular site for autoregulation. *Circ Res.* 1990;66:389-96.
44. Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Endothelium-dependent, flow-induced dilation of isolated coronary arterioles. *Am J Physiol.* 259:H1063-70, 1990.
45. Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Longitudinal gradients for endothelium-dependent and -independent vascular responses in the coronary microcirculation. *Circulation.* 92:518-25, 1995.

46. Dube S, Canty Jr JM. Shear-stress induced vasodilation in porcine coronary conduit arteries is independent of nitric oxide release. *Am J Physiol.*280:H2581–90, 2001.
47. Beyer AM, Gutterman DD. Regulation of the human coronary microcirculation. *J Mol Cell Cardiol.*;52:814–21, 2012.
48. Braunwald, Zipes, Libby A Textbook of cardiovascular medicine Heart Disease 9. th edition Harcourt International edition
49. DimitrowPP, GalderisiM, RigoF. The non-invasive documentation of coronary microcirculation impairment: role of transthoracic echocardiography, review *Cardiovascular Ultrasound*; 3: 18, 2005.
50. Ganz P, Ganz W: Coronary blood flow and myocardial ischemia. In *Heart Disease*. Edited by: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. New York: W. B. Saunders: 1087- 1113, 2001.
51. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S. Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. *Circulation* 94: 3232, 1996.
52. Altman JD, Kinn J, Duncker DJ, Bache RJ. Effect of inhibition of nitric oxide formation on coronary blood flow during exercise in the dog. *Cardiovasc Res*;28: 119–24, 1994.
53. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial. *N Eng J Med*. 312: 932-36;1985
54. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "Normal" coronary angiography. *Circulation.*;104(20):2401-6;Nov13 2001
55. *Circulation* 2001;104:2401-6.F3.Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardio*;17:499-506;1991
56. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries- a new angiographic finding. *Am Heart J*;84:66-71,1972.
57. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, et al. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* ;74:964-72, 1986.
58. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn*;37:375-81, 1996.
59. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, et al. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J*;146:84-90,2003
60. Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis*;14:155-61, 2003.

61. Camsarı A, Pekdemir H, Cicek D, et al. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circ J*;67:1022-8, 2003.
62. Sezgin N, Barutcu I, Sezgin AT. Plasma nitric oxide level and its role in slow coronary flow phenomenon. *Int Heart J*;46:373-82, 2005.
63. Riza Erbay A, Turhan H, Yasar AS. Elevated level of plasma homocysteine in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol*;102:419-23, 2005.
64. Barutcu I, Sezgin AT, Sezgin N. Elevated plasma homocysteine level in slow coronary flow. *Int J Cardiol*;101:143-5, May 2005.
65. Selcuk MT, Selcuk H, Temizhan A. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations and L-arginine/ asymmetric dimethylarginine ratio in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis*;18:545-51, 2007.
66. Selcuk H, Selcuk MT, Temizhan A. Decreased plasma concentrations of adiponectin in patients with slow coronary flow. *Heart Vessels*;24:1-7, 2009.
67. Yildiz A, Gur M, Yilmaz R. Association of paraoxonase activity and coronary blood flow. *Atherosclerosis*;197:257-63, 2008.
68. Cin VG, Pekdemir H, Camsar A. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Jpn Heart J* 2003;44:907-19, 2003.
69. Pekdemir H, Polat G, Cin VG. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid right atrial pacing in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol*;97:35-41, 2004.
70. Li JJ, Qin XW, Li ZC. Increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 concentrations in patients with slow coronary flow. *Clin Chim Acta* ;385:43-7, 2007.
71. Turhan H, Saydam GS, Erbay AR. Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol*;108:224-30, 2006
72. Kalay N, Aytakin M, Kaya MG. The relationship between inflammation and slow coronary flow: increased red cell distribution width and serum uric acid levels. *Turk Kardiyol Dern Ars*;39:463-8, 2011.
73. Yildiz A, Yilmaz R, Demirbag R. Association of serum uric acid level and coronary blood flow. *Coron Artery Dis*;18:607-13, 2007.
74. Ramaswamy SD, Vigmostad SC, Wahle A. Fluid dynamic analysis in a human left anterior descending coronary artery with arterial motion. *Ann Biomed Eng*;32:1628-41, 2004.
75. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007 Jun 26;49(25):2379-93.

76. Karakaya O, Koçer A, Esen AM. Impaired cerebral circulation in patients with slow coronary flow. *Tohoku J Exp Med*;225: 13-6, 2011.
77. Camsari A, Ozcan T, Ozer C. Carotid artery intima-media thickness correlates with intravascular ultrasound parameters in patients with slow coronary flow. *Atherosclerosis*;200: 310-4, 2008.
78. Arat N, Altay H, Sabah I. Elastic properties of aorta are impaired in patients with slow coronary flow phenomenon. *Indian Heart J*;60:119-24,2008.
79. Koç S, Ozin B, Altın C, Altan Yaycıoğlu R, Aydınalp A, Müderrisoğlu H. Evaluation of circulation disorder in coronary slow flow by fundus fluorescein angiography. *Am J Cardiol*;111(11):1552-6, 2013.
80. 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*;74: 531-537, 1994.
81. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*; 93: 879-88, 1996.
82. Li JJ, Wu YJ, Qin XW. Should slow coronary flow be considered as a coronary syndrome? *Med Hypotheses*;66:9536, 2006.
83. Leone MC, Gori T, Fineschi M. The coronary slow flow phenomenon: a new cardiac "Y" syndrome? *Clin Hemorheol Microcirc*;39:185-90, 2008.
84. Fineschi M, Gori T. Coronary slow-flow phenomenon or syndrome Y: a microvascular angina awaiting recognition. *J Am Coll Cardiol*;56:239-40, 2010.
85. Gori T, Fineschi M. Two Coronary "Orphan" Diseases in Search of Clinical Consideration: Coronary Syndromes X and Y. *Cardiovasc Ther* 2011.
86. Saya 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*;31(8):352-5, 2008.
87. Akcay A, Acar G, Suner A, Sokmen A, Sokmen G, Nacar AB, Tuncer C. Effects of slow coronary artery flow on P-wave dispersion and atrial electromechanical coupling. *J Electrocardiol*. 2009 Jul-Aug;42(4):328-33, 2009 .
88. 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, 1998.
89. 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*. 19: 271-4, 2004.
90. Levenson J. Cigarette smoking and hypertension. Factors independently associated with blood hyperviscosity and arterial rigidity *Arteriosclerosis*; 7:572-77, 1987.

91. 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*.102 : 602-4, 2000.
92. 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*. 36: 320-5, 2006.
93. Jorge PA, Ozaki MR, Almeida EA. Endothelial dysfunction in coronary vessels and thoracic aorta of rats exposed to cigarette smoke. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 22 :410-3, 1995.
94. Raj L, DeMaster EG, Jaimes EA. Cigarette smoke-induced endothelium dysfunction: role of superoxide anion. *J Hypertens*;19: 891-7, 2001.
95. Higman DJ, Strachan AM, BATTERY 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*.;16: 546-52, 1996.
96. Sinha AK, Misra GC, Patel DK. Effect of cigarette smoking on lipid profile in the young. *J Assoc Physicians India*;43: 185-8, 1995.
97. Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol*;7(3):479-83, Mar1986.
98. Myers WO, Blackstone EH, Davis K, Foster ED, Kaiser GC. CASS Registry long term surgical survival. *Coronary Artery Surgery Study*. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Feb;33(2):488-98. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 34(4):1363, Oct 1999.
99. Saya 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*. 352-5:31(8): Aug 2008.
100. Simsek H, Yaman M, Babat N, Akdag S, Akyol A, Demirel KC, Duz R, Gunes Y. Decreased risk of ventricular arrhythmias with treatment of nebivolol in patients with coronary slow flow. *Kardiol Pol*. 1174-1179: 74(10):2016.
101. Fragasso G, Chierchia SL, Arioli F, Carandente O, Gerosa S, Carlino M, Pallosi A, Gianolli L, Calori G, Fazio F, Margonato A. Coronary slow-flow causing transient myocardial hypoperfusion in patients with cardiac syndrome X: long-term clinical and functional prognosis. *Int J Cardiol*.137(2):137-44 2; Oct 2009.
102. Tatli E, Yildirim T, Aktoz M. Does coronary slow flow phenomenon lead to myocardial ischemia? *Int J Cardiol*.;131(3):e101-2.24 Jan 2009.