

T. C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

138670

KORONER YAVAŞ AKIMLI HASTALARDA
ENDOTEL DİSFONKSİYONU

T.C. YÖNEKİM ÖZELİNE İLİŞKİN
DOKÜMANLARA İLİŞKİN YERLEŞİM

UZMANLIK TEZİ

Dr. İrfan BARUTÇU

138670

TEZ YÖNETİCİSİ

Yrd.Doç. Dr. Alpay Turan SEZGİN

MALATYA-2002

TEŞEKKÜR

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda ihtisas eğitimim boyunca emek ve katkılarından dolayı Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Sengül ÇEHRELİ'ye, Doç. Dr. Ramazan ÖZDEMİR'e, Doç. Dr. Feridun KOŐAR'a, Yrd. Doç. Dr. İzzet TANDOĐAN'a, tez hocam Yrd. Doç. Dr. Alpay T. SEZGİN'e, Yrd. Doç. Dr. Ertan YETKİN'e ve birlikte çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma şükranlarımı sunarım.

Rotasyon eğitimimdeki katkıları nedeniyle Dahiliye Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Haluk ŐAVLI ve Doç. Dr. İsmet AYDOĐDU'ya, tezimde emeği geçen Biyokimya Anabilim Dalı'ndan Uzm. Dr. Nurzen SEZGİN'e, Radyodiagnostik Anabilim Dalından Yard. Doç.Dr.Ahmet SİĞIRCI'ya, Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Yrd. Doç.Dr. Saim YOLOĐLU'na teşekkür ederim.

Ayrıca göstermiş oldukları özveri ve yardımları nedeniyle sevgili eşim Nihâl, oğlum C. Berkay'a ve aileme sonsuz teşekkürler.

Dr.İrfan BARUTÇU

Nisan 2002, Malatya

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2-33
SAĞLAM ENDOTELİN ÖZELLİKLERİ	2-3
ENDOTELYAL VAZODİLATÖR FONKSİYON	4
VAZOAKTİF OTAKOİDLER	4-9
ENDOTEL DİSFONKSİYONU	10
BOZULMUŞ ENDOTEL BAĞIMLI RİSK FAKTÖRLERİ	11-12
MİYOKARDİYAL İSKEMİ SEBEBİ OLARAK ENDOTEL DİSFONKSİYON	13
GÖĞÜS AĞRISI VE NORMAL KORONER ARTERLER	13-18
NONATEROSKLEROTİK KORONER ARTER HASTALIKLARI	19-21
SENDROM X	22-23
VARYANT ANJİNA	24
KORONER YAVAŞ AKIM	24-28
TIMI FRAME SAYISI	29-30
KORONER AKIM REZERVİ VE REAKTİF HİPEREMİ	31
AKIMA BAĞLI DİLATASYON	32-33
GEREÇ VE YÖNTEM	34-36
BULGULAR	37-40
TARTIŞMA	41-44
ÖZET	45-47
KAYNAKLAR	48-59

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1. Sağlam endotelin özellikleri	3
Tablo 2. Normal endotel hücresinden salınan mediatörler ve etkileri	3
Tablo 3. Endotelden salınan otakoidler	4
Tablo 4. Endotel kökenli relaksan faktör salınımına yol açan nedenler	6
Tablo 5. Endotel disfonksiyonunun sonuçları	11
Tablo 6. Bozulmuş endotel bağımlı risk faktörleri	11
Tablo 7. Göğüs ağrısı olup koroner arterleri normal olan hastalarda iskemi bulguları	14
Tablo 8. Göğüs ağrısı nedenleri ve ayırıcı tanısı	17-18
Tablo 9. Nonaterosklerotik Koroner Arter Hastalıkları	20-21
Tablo 10. Demografik özellikler	37
Tablo 11. Anjiyografik ve dopler ultrason bulguları	38
Grafik 1-2. Hasta ve normal grupta akıma bağlı dilatasyon ve nitrogliserin sonrası dilatasyonun karşılaştırılması	39
Grafik 3-4. Kontrol grubunda akıma ve nitrogliserine bağlı dilatasyon yüzdesi	39
Grafik 5-6. Hasta grubunda akıma ve nitrogliserine bağlı dilatasyon yüzdesi	40
Grafik 7-8. Timi frame sayısı ile akıma bağlı dilatasyon yüzdesi arasındaki basit korelasyon ve kontrol grubu, hasta grubu ve her iki grup içinde nitrogliserine bağlı dilatasyon yüzdesi	40

GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalıkları halen bütün dünyada olduğu gibi ülkemiz için de önemli bir sağlık problemi olmaya devam etmektedir. Koroner anjiyografi ve intravasküler ultrasonografi gibi tekniklerin son yıllarda yaygın olarak kullanıma girmesiyle birlikte, aterosklerotik kalp hastalıklarının erken teşhis ve tedavisinde büyük ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu teknikler koroner arter hastalıklarının teşhisinde altın standart olarak kabul edilse de bugün için aterosklerozun çok erken safhası ve öncüsü olduğu bilinen endotelial fonksiyon bozukluğunun teşhisinde kullanılacak standart bir yöntem henüz geliştirilememiştir. Dolayısıyla anjiyografik olarak tıkalı darlık saptanmayan fakat klinik olarak göğüs ağrısı tarif eden hasta grubu üzerinde çok fazla durulmamıştır. Ancak bu hasta grubunda mikrovasküler düzeyde aterosklerozun öncüsü olduğu bilinen birtakım fizyopatolojik değişikliklerin varlığı gösterilmiştir.

Biz, bu çalışmada anjiyografik olarak epikardiyal koroner arterlerin açık olduğu ancak opak maddenin damar lümenini doldurma ve boşalma hızının yavaş olmasıyla karakterize, farklı bir anjiyografik bulgu olan “koroner yavaş akım”lı hastalarda, noninvaziv ve duyarlılığı yüksek ultrasonik bir inceleme metodu olan “akıma bağlı dilatasyon” yöntemini kullanarak endotel fonksiyon bozukluğunu göstermeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

SAĞLAM ENDOTELİN ÖZELLİKLERİ

Vasküler endotel tabaka hemostatik fonksiyonlar üzerinde geniş bir etkiye sahiptir. Bu fonksiyonlar şu şekilde sıralanabilir:

1- Endotel tabakası, damar lümeni ile düz kas hücreleri arasında tek sıra olarak dizilmiş yarı geçirgen epitel hücrelerinden oluşan, kandaki sinyaller ile lümendeki mekanik kuvvetlerin algılanmasını ve salgıladığı birçok faktörle de tonusun regülasyonunu sağlayan bir yapıdır¹

Fizik ve mental stres sonucu kan akımındaki artış endotel kaynaklı vazomotor değişikliklerle sağlanır.

2- Endotel bazal membran ve interselüler intimal matriksin birkaç bileşenini de üretir. Aynı zamanda düz kas hücreleri için growth faktör yanı sıra hücre büyümesi ve migrasyonunu engelleyen heparin sülfat ve nitrik oksit (NO) sentezler.²

3- Trombozu önlemede ve kan akışkanlığının devamını sağlamada anahtar rol oynar. Heparin sülfat gibi proteoglikanlar dolaşan hücrelerin ve trombositlerin adhezyonunu engelleyen elektronegatif bir bariyer oluşturur.³

4- Endotel hücreleri salgıladıkları ürokinaz tip (u-PA) ve doku tip plazminojen (t-PA) aktivatörler sayesinde fibrinolitik sisteme katılırlar. Vazoaktif maddelerin salınımı kardiyovasküler risk faktörleri ve ateroskleroza bağlı endotel hasarı sonucu artmaktadır.

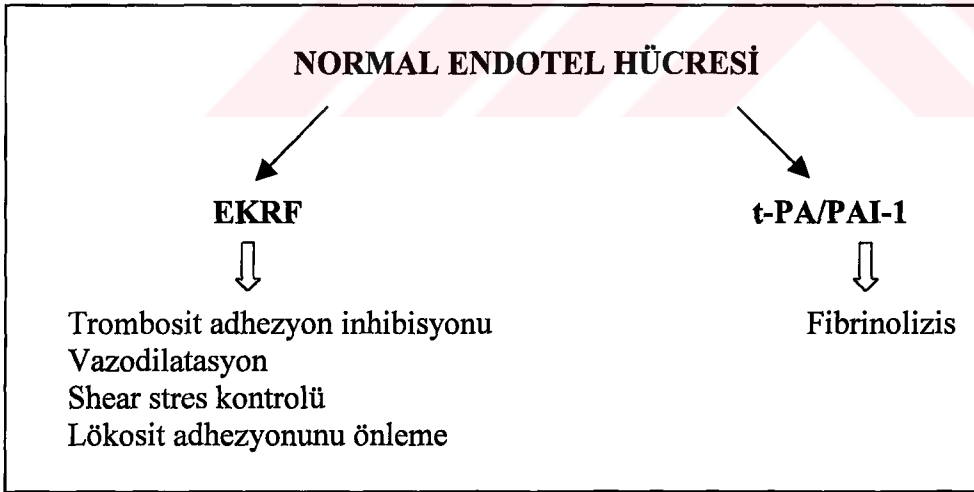
5-Endotel bütünlüğü aterojenik komponentlerin difüzyonunu engeller.

Endotel disfonksiyonu geliştiğinde ise kan akımında bozulmaya yol açarak miyokardiyal iskeminin temelini oluşturan ateroskleroz ve trombüs gelişimine öncülük eder.⁴

SAĞLAM ENDOTELİN ÖZELLİKLERİ

- 1-Vazomotor tonus regülasyonu
 - 2-Nontrombojenik yüzey ve tromboz/fibrinoliz regülasyonu
 - 3-Vasküler hücre büyümesini regüle eder (growt fak ve inhibitörleri üreterek)
 - 4-Lökosit ve trombosit adhezyonunu regüle eder
 - 5-Lipid oksidasyonunu düzenler
 - 6-Seçici geçirgen bir bariyer oluşturur
 - 7-Trombojenik cevabı düzenler
-

Tablo-1.Sağlam endotelin özellikleri



Tablo-2 Normal endotel hücresinden salınan mediatörler ve etkileri

ENDOTELYAL VAZODİLATÖR FONKSİYON

Endotel bağımlı vazodilatör yanıt, çoğunlukla hastaliksız epikardiyal arterler üzerine olan etkiye bağlıdır. Egzersiz, mental stres, soğuk basınç testi veya pacing ile uyarılan taşikardi sonucu miyokardiyal oksijen tüketimi ve kan akımı artarak epikardiyal arterlerde dilatasyona neden olur. Ancak aterosklerozun erken evrelerinde tıkaçıcı olmasa bile bu vazodilatör mekanizma zayıflar ve vazokonstrüktör cevap ön plana geçer.⁵

Alfa adrenerjik agonist olan fenilefrin lokal infüzyonla intakt endotelde vazokonstrüksiyon oluşturmazken koroner arter hastalığı varlığında düşük konsantrasyonda bile vazokonstrüksiyon oluşturur.⁶ Böylece koroner arter hastalığı varlığında hem endotel bağımlı dilatasyon kaybı hem de katekolaminlere karşı artmış vazokonstrüktör cevap ortaya çıkar.

VAZOAKTİF OTAKOİDLER

Endotelyum birçok fonksiyonu arasında vazoaktif otakoid üretimi koroner kan akımı regülasyonuna katkıda bulunur. Endotel hücreleri tarafından salınan ve vazomotor tonusun fizyolojik regülasyonunu sağlayan birçok vazodilatör ve vazokonstriktör otakoid mevcuttur.

ENDOTELDEN SALINAN OTAKOİDLER

Vazodilatör Otakoidler

Adenozin

Nitrik Oksit

Endotel Kaynaklı Relaksan Faktör (EKRF)

Prostasiklin (PGI₂)

Endotel Kaynaklı Hiperpolarizan Faktör (EKHF)

Vazokonstrüktör otakoidler

Endotelin-1 (ET-1)

Anjiyotensin II

Endotel Kökenli Konstrüktör Faktör (EKKF)

Tablo-3 Endotelden salınan otakoidler

a)-Adenozin

Güçlü bir vazodilatör olup lokal metabolik regülasyonun önemli mediatörüdür.⁷

Miyokardiyal oksijen arz-talep arası dengesizlik ve koroner kan akımı artışına bağlı olarak adenozin üretiminde artış meydana gelir.⁸

Kan akımının metabolik regülasyonunda adenozinin yanı sıra başka faktörlerin (NO, prostaglandinler, ATP-duyarlı K⁺ kanalları, miyokardiyal O₂ ve CO₂ gerilimi) de rolü olduğu düşünülmüştür.

b)-Nitrik oksit

Metabolik uyarıyla kan akımını artırır. NO salınımında azalma hayvanlarda metabolik dilatör yanıtı azaltırken; insanlarda hem periferik hem de koroner dolaşımında metabolik dilatasyonu azaltır.⁹ NO salınımının arttıran başlıca iki mekanizma vardır:

1-Hipoksi.

2-Akıma bağlı dilatasyon

NO, akıma bağlı dilatasyonun temel mediatörüdür. Hipoksi, hiperemiyi başlatmasına rağmen NO; akıma bağlı dilatasyonu arttırarak devam ettirir. NO'nun salınımında azalmayla birlikte reaktif hipereminin geç fazında akıma-bağlı dilatasyonda azalma meydana gelir.¹⁰

K⁺-ATP kanallarının inhibisyonu, adenozin ve NO inhibisyonunun tek başına kan akımını azaltıcı etkisi orta derecedeyken üçünün birden inhibisyonu kan akımındaki artışı tamamen ortadan kaldırır.

c)-Endotel Kökenli Relaksan Faktör(EKRF)

Endotelden üretilen en önemli vazodilatör madde EKRF'dir.¹¹ 1980 yılında Furchgott¹² asetilkolin (ach) aracılığıyla vazodilatasyon için sağlam endotelin gerekli olduğunu gözlemlerken EKRF'yi keşfetmiştir.

Endotel varlığında asetilkolin doz bağımlı dilatasyona yol açar. Endotel çıkarıldığı zaman asetilkolin cevabı vazokonstriksiyondur. Asetilkolinin kan akımı üzerine iki zıt etkisi vardır. Bunlar endotel bağımlı dilatasyon ve düz kas bağımlı vazokonstriksiyondur. Fakat net etkisi ikisinin toplam etkisine bağımlıdır. Çoğu sağlıklı bireyde vazodilatör etki daha baskındır.¹³

EKRF, NO olarak tanımlanmıştır. NO, endotel hücreleri tarafından NO sentetaz vasıtasıyla L-argininden sentezlenir. Etkisi intraselüler GMP aktivasyonu ve böylece hücre içi kalsiyumunda düşüş sonucu düz kas hücrelerinde relaksasyon şeklinde ortaya çıkar.¹⁴ Çoğu vasküler yatakta NO sürekli salınarak vazodilatör durumun devamını sağlar.

EKRF salınımına yol açan nedenler

Nörotransmitterler (Asetilkolin ve Noradrenalin)
Trombositlerden salınan maddeler (Serotonin, Adenozin difosfat)
Koagülasyon sırasında oluşan maddeler (Trombin)
Damar duvarında oluşan otakoidler (Histamin, Bradikinin ve Endotelin)
Pulsatil stres ve akımın shear stresi

Tablo-4 Endotel kökenli relaksan faktör salınımına yol açan nedenler

Artmış shear stres akıma bağımlı dilatasyon olarak adlandırılan durumdan sorumludur.¹³ Alfa-adrenerjik agonistler gibi vazokonstriktörler de aynı zamanda NO salınımını uyandır. Sadece birkaç vazodilatör ajan endotel ve vasküler düz kas hücreleri üzerine direkt etki gösterir. Bunlar vazodilatör nitratlar (nitrogliserin, nitroprussit vs.) ve prostaglandinlerdir.¹³ Adenozin hem endotel bağımlı hem de bağımsız dilatör etki gösterir. Düşük dozlarda adenozinin dilatör etkisine NO katkıda bulunurken yüksek konsantrasyonlarda adenozinin endotel-bağımsız etkisi baskındır.¹⁵

Endotel bağımlı vazodilatasyonun önemi birçok hayvan deneyiyle gösterilmiştir. NO salınımının sağlıklı bireylerde epikardiyal arterlerde vazodilatör etkisi ilk defa kateterizasyon sırasında intrakoronar asetilkolin infüzyonuyla gösterilmiştir.¹³ Bu vazodilatasyon spesifik NO sentetaz blokeri olan N_G-monometil-L-arginin (L-NMMA)

tarafından bloke edilebilir. Benzer şekilde L-NMMA insanda epikardiyal arterlerde akıma bağıli dilatasyonu da engeller.¹⁶ Diğer dilatör ajanlar serotonin, histamin, bradikinin ve substans P'dir.¹³

Bulgular aterosklerozun uygunsuz vazokonstrüksiyon gelişimi ve vazodilatör disfonksiyonla karakterize olduğunu göstermektedir. Asetilkolin, NO kaybı ve artmış konstrüktör yanıt sonucu aterosklerotik koroner arterlerde vazokonstrüksiyona yol açar. Asetilkoline anormal yanıt endotel disfonksiyonun güvenilir bir bulgusu olmasına karşın vasküler tonus regülasyonundaki rolü net olarak ortaya konamamıştır. Ancak endotel bağımlı dilatasyon kaybı anjiyografik olarak saptanamayan aterosklerozun erken evrelerinde bile meydana gelmektedir.¹⁷

FİZYOLOJİK VAZODİLATÖR FONKSİYON

Vasküler tonusun bazal vazodilatör cevabı ve akıma bağıli regülasyonu geniş oranda NO yada NO taşıyıcı bileşikler (nitrososistein) olarak tanımlanan EKRF salınımına bağılidir.¹⁸

NO, vazodilatör etkisini vasküler düz kas hücrelerinde guanilat siklaz enzim aktivasyonu ve böylece c-GMP üretimine yol açarak gösterir.

EKRF'nin yarı ömrü 5 saniye olup bazal vazomotor tonusu azaltır ve salınımı sürekli dir. Antagonisti olan N_G-monometil-L-arginin (L-NMMA) infüzyon olarak verildiğinde insanda ön kolda kan akımını ve koroner arter çapını azaltırken, hayvanlarda kan basıncı artışına neden olur.¹⁹⁻²⁰

Akıma bağıli dilatasyon, geniş arterlerde ve periarteriollerde, akım arttığı zaman duvarın shear stresini azaltır. Akımın shear stresi ve viskozitesi endotelial mekanik ileti vasıtasıyla EKRF salınımına, bunun yanı sıra protein sentezi değişikliklerine ve vasküler remodelinge yol açar.²¹

d)-Endotel Kökenli Hiperpolarizan Faktör (EKHF)

NO ve prostasiklin dışında, düz kas hücrelerinde hiperpolarizasyona yol açarak endotel-bağımlı dilatasyona aracılık eden bir maddenin daha olduğu yönünde güçlü bulgular mevcuttur. Hiperpolarizasyon düz kas hücrelerinde K^+ kanalları boyunca Ca^{++} aktivasyonu sonucu oluşur ve bu faktör EKHF olarak adlandırılır. EKHF büyük damarlardan ziyade küçük arterlerde daha önemlidir.²²

Ach, bradikinin, substans P ve shear stres gibi NO salınımını uyaran pek çok faktör EKHF salınımını da uyarır.²³⁻²⁴ EKHF invitro olarak insan koroner arterlerinde gösterilmiştir.²³ NO, EKHF üretimini inhibe eder.²⁴ Hastalık nedeniyle NO biyoyararlanımı düştüğü zaman endotelyal vazodilatör yanıt EKRF up-regülasyonu ile devam ettirilir. Yaş ve uzun süreli hiperkolesterolemi insanda periferik arteriyollerde NO gibi EKHF'nin de azalmasına neden olur. Yine EKHF, NO gibi güçlü antiinflamatuvar etkiye sahiptir.²⁵

e)-Prostasiklin (PGI_2)

Siklooksijenaz enzim aktivasyonu ile endotelden kaynaklanan güçlü bir vazodilatördür.²⁶ Fizyolojik şartlarda prostasiklin üretimi düşük düzeyde olmasına rağmen ateroskleroz varlığında üretimi artmıştır.²⁷ Koroner aterosklerozlu yada risk faktörü olan hastalara aspirin verilerek siklooksijenaz inhibisyonu ile prostasiklinin istirahat epikardiyal ve rezistans arterlerin tonusunda, akıma bağlı dilatasyon ve metabolik vazodilatasyonda önemli rol oynadığı ortaya konmuştur.¹⁶

PGI_2 araşidonik asitten sentezlenir, yarılanma süresi 10sn'dir. Salınımını uyaran faktörler pulsatil basınç, bradikinin, trombin, serotonin ve trombosit-kökenli büyüme faktördür.²⁸

PGI_2 kondüit ve rezistans damar tonusuna, akıma bağlı dilatasyona katkıda bulunur. Bu yüzden prostasikline bağlı koroner vazodilatasyon NO eksikliği olan ortamda önemli bir kompensatuar mekanizma olarak rol oynar.

f)-Endotel Kaynaklı Konstrüktör Faktör (EKKF)

Endotelyum sadece dilatör etkili mediatörler salgılamaz aynı zamanda vazokonstrüktör mediatörlerin de salınımından sorumludur. Bunlardan en iyi tanımlanmış olanı endotelinlerdir (ET).²⁹

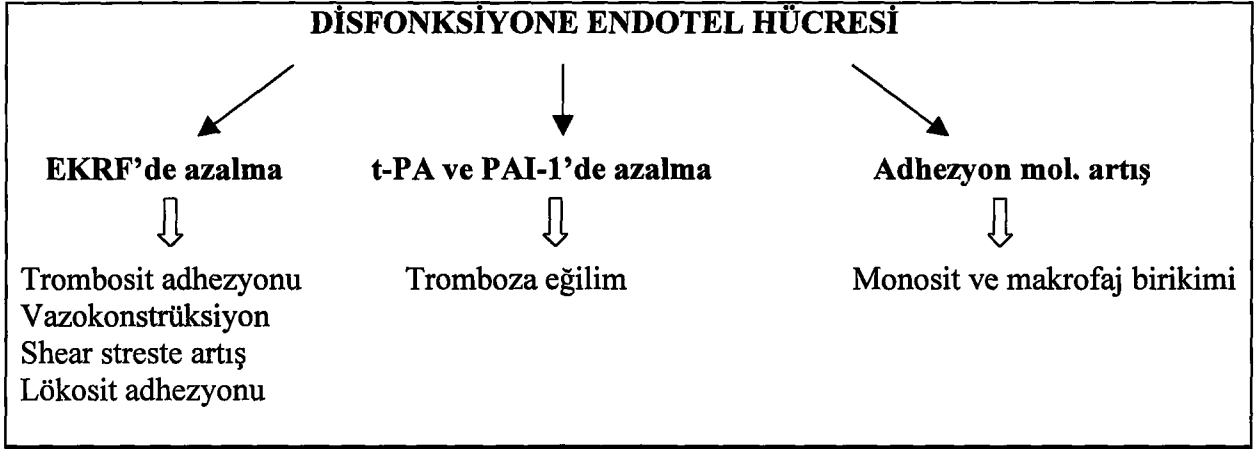
Endotelin-1 (ET-1), 21 aminoasitli peptid olup endotel hücrelerinden salınır ve bilinen en güçlü vazokonstriktör ajandır.²⁹ Diğer iki tip endotelin ET-2 ve ET-3 olup sadece ET-1 endotelyumdan salınır. ET-1 sentezi karmaşık olup preproendotelin denen öncü bir molekülden sentezlenir sonra büyük endoteline dönüşür ve nihayet endotelin dönüştürücü enzim vasıtasıyla aktif ET-1'e dönüşür.²⁹

Vazodilatör uyarılara cevap olarak hızla salınıp saniyeler içinde inaktive olan NO'nun tersine ET-1 bağımlı konstrüksiyon yavaş başlangıçlıdır ve saatler hatta günlerce devam eder.³⁰ ET-1 vasküler tonus regülasyonunda primer rolü tonik vazokonstrüktör etkisine bağlıdır. Vazoaktif özelliklerine ilaveten düz kas hücre proliferasyonunu uyarır, vasküler remodelinge ve lökosit adhezyonuna katkıda bulunur. Böylece inflamasyon ve aterogeneizde önemli rol oynar.³¹

PATOLOJİK VAZOKONSTRÜKTÖR FONKSİYON

Vazokonstrüktör otakoidler birçok patolojik durumda (hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz, akut inflamasyon) endotel hücrelerinden salınır fakat fizyolojik rolleri kesin olarak bilinmemektedir. Membran fosfolipaz-C aktivasyonuna yol açarlar ve NO, salınımlarını azaltırken; trombin, anjiyotensin II, vazopressin, katekolaminler, interlökin-1 β , transforming growth faktör β (TGF β), hipoksi ve iskemi salınımlarını uyarır.³²

ET-1'in küçük koroner damarlar üzerine vazokonstrüktör etkisi gösterilmiştir. Köpeklerde intrakoroner ET-1 infüzyonuyla anjiyografik olarak görüntülenebilen arterlerde konstrüksiyona yol açmaksızın koroner akımda ciddi azalmaya neden olduğu gösterilmiştir.²⁸



Tablo-5: Endotel disfonksiyonunun sonuçları

BOZULMUŞ ENDOTEL BAĞIMLI RİSK FAKTÖRLERİ

İnsanda geleneksel risk faktörleriyle yeni tanımlanmış birkaç risk faktörü endotel-bağımlı dilatasyon kaybı ile ilişkilidir.³⁰

ENDOTEL BAĞIMLI RİSK FAKTÖRLERİ

- 1-Dislipidemi
- 2-HT
- 3-DM
- 4-Sigara
- 5-Menapoz
- 6-Hiperhomosisteinemi
- 7-İleri yaş
- 8-Aile öyküsü
- 9-NOS (nitrik oksit sentetaz) gen mutasyonu

Tablo-6 Bozulmuş endotel bağımlı risk faktörleri

Dislipidemi, bunlardan başlıca endotel-bağımlı dilatasyon kaybı ile ilişkili risk faktörüdür.³⁵ LDL partikülleri özellikle de okside LDL ve düşük dansiteli LDL partikülleri endotelial NO biyoyararlanımı üzerine olumsuz etki gösterir.³⁶ Artık partiküller de yüksek derecede aterojenik olup endotelial disfonksiyon ve NO azalmasıyla karakterizedir.³⁷ Lipoprotein(a) da NO düzeyini düşürür ve özellikle artmış LDL ile birlikte olunca bu etkisi belirgin olur. Buna karşın HDL koruyucu etki gösterir.³⁸⁻³⁹

Yüksek glukoz infüzyonuyla (diyabet taklit edilerek) methionin yükleyerek (homosistein konsantrasyonunu arttırmak için) yağdan zengin beslenerek (artık lipoprotein konsantrasyonunu arttırmak için) gönüllü insanlar üzerinde yapılan deneylerde NO düzeyinin aniden düştüğü gözlemlenmiştir.⁴⁰

Kalp hastalığı olmayan bir kadında cerrahi olarak overlerin çıkarılmasıyla (erken menapoz oluşturularak) NO düzeyinde hızlı bir düşüş ve östrojen replasmanı ile bunun tersine döndüğü gözlenmiştir.⁴¹

NO sentetaz enzim mutasyonu, bozulmuş NO üretimi ve hipertansiyon koroner vazospazm ve miyokard infarktüsü gibi klinik olaylarla ilişkilidir.⁴²

Endotel bağımlı dilatasyon sadece geniş damarlarda değil aynı zamanda küçük rezistans damarlarda da önemli rol oynar. İnsanda ön kolda yapılan çalışmalar kan akımı ve istirahat vasküler rezistansın korunmasında kontrollü NO salınımının önemli rol oynadığını göstermiştir. NO sentetazın spesifik inhibitörü olan L-NMMA, sağlıklı bireylere ön koldan verilmesinin istirahat kan akımını yarıya düşürdüğü tespit edilmiştir.⁴³ L-NMMA'nin sistemik verilmesiyle normal sağlıklı bireylerde hipertansiyon oluşturulmuş olup bu bulgu NO'nun sistemik vasküler rezistansı düşürdüğünü desteklemektedir.⁴⁴ NO salınımı aynı zamanda bazal vasküler rezistansı da azaltıp endotel-bağımlı dilatör agonistlere karşı ortaya çıkan dilatör yanıtı katkıda bulunur.⁴⁵

Ateroskleroz rezistans damarları direkt olarak etkilememesine rağmen koroner risk faktörleri, rezistans damarların endotel-bağımlı dilatör uyaranlara karşı cevabını bozar.⁴⁶ Koroner rezistans damarlarda NO eksikliğinin derecesi ile metabolik uyaranlara karşı kan akımı cevabı arasında yakın bir ilişki vardır.⁴⁷ Dolayısıyla rezistans damarlarda endotelial disfonksiyon varlığı artmış metabolik stres sırasında azalmış koroner kan akımıyla karakterizedir. Çünkü artmış metabolik ihtiyaçları karşılamada kan akımındaki yetersizlik

aterosklerotik risk faktörleri varlığında endotel disfonksiyonu gelişimine önemli katkıda bulunur.

MİYOKARDİYAL İSKEMİ SEBEBİ OLARAK ENDOTEL DİSFONKSİYON

Aterosklerozda gelişen endotel disfonksiyonu daha sonraki koroner sendromların gelişiminde önemli rol oynar. Koroner darlık üzerine eklenen endotel bağımlı dilatasyon kaybı miyokardiyal iskemiye yol açacak derecede konstrüksiyonla sonuçlanır.⁴⁸ Stabil anjinalı hastalarda bu mekanizmanın önemini birkaç çalışma göstermiştir.⁴⁹ Koroner anjiyografi esnasında egzersizle normal sağlıklı bireylerde epikardiyal arterlerde dilatasyon gözlenir.

Stabil anjinalı hastalarda ise stenoz bölgesinde hatta hafif düzensizliğin olduğu segmentte bile paradoks vazokonstrüksiyon gözlemlenmiştir.⁴⁹ Egzersiz de asetilkolin gibi normal endotelde dilatasyona yol açarken endotel disfonksiyonu varlığında vazokonstrüksiyona yol açar. Aterosklerotik koroner arterlerde benzer paradoks cevap soğuk basınç testi, mental stres ve kalp hızında artışla da sağlanmaktadır.⁵⁰ Bu uyarılar sempatik sinir sisteminin aktivasyonu ile birlikte dolaşan katekolaminlerde artışa yol açar. Böylece miyokardiyal O₂ talebindeki artışı karşılamak amacıyla kan akımı da artar. Kolesterol düşürücü tedaviyle vazodilatör yanıtın yeniden normale getirilmesiyle miyokardiyal iskemide de azalma meydana gelir.⁵¹

GÖĞÜS AĞRISI VE NORMAL KORONER ARTERLER

Göğüs ağrısı yada göğüste rahatsızlık hissi miyokardiyal iskeminin en önemli bulgusu olup koroner arter hastalığı varlığında miyokardiyal oksijen talebiyle kan akımı arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanır.⁵² Kardiyak tipte göğüs ağrısının mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. Spinal kordun C₈-T₄ segmentine giren ve koroner arterlere paralel seyreden medullasız sempatik liflerin ağrının aferent yolunu oluşturduğu düşünülmektedir.⁵³

Spinal gangliona taşınan impuls spinal kord boyunca talamusa oradan da serebral kortekse taşınır. Anjina pektoris, diğer visseral ağrılar gibi tam lokalize edilemez ve sıklıkla ilgili dermatom sahasına uyar.

Miyokardiyal iskeminin en sık sebebi başta ateroskleroz olmak üzere vazokonstriksiyon ve özellikle de akut koroner sendromlardan sorumlu olan koroner arter trombozudur. Koroner anjiyografik çalışmalar, egzersizle artıp istirahatte geçen göğüs ağrısı olan hastaların %90'ından fazlasında anjiyografik olarak koroner arter hastalığı tesbit edilmiştir. Birkaç raporda da tipik egzersiz anjinası olduğu halde anjiyografik olarak koronerlerin normal olduğu rapor edilmiştir. Anjiyografisi normal olup göğüs ağrısı olan hastalarda farmakolojik vazodilatörler ve strese koroner kan akımı cevabının yetersiz olduğu ve bunun da küçük koroner arterlerde fonksiyon bozukluğundan kaynaklandığı ileri sürülmektedir.

İstirahat miyokardiyal iskemik ağrı miyokardın O₂ ihtiyacındaki artıştan ziyade koroner kan akımındaki akut azalmadan kaynaklanmaktadır. Muhtemel diğer faktörler ise ateroskleroz üzerine eklenmiş spazm, emboli veya trombozdur.⁵⁴ Anjina yada anjina benzeri şikayetleri olup anjiyografik olarak koroner arterleri normal olan hasta insidansı yıllık yaklaşık %10-30 oranındadır.⁵⁵ Koroner anjiyografi koroner anatomi hakkında yol gösterici olmasına rağmen fizyoloji hakkında çok az bilgi verir. Çünkü çapı 0.5 mm'nin altında olan koroner arterleri göstermez. Bu hastaların bazılarında egzersiz ve pacingle gerçek bir iskeminin diğer bulguları gösterilmiştir.⁵⁶

Göğüs Ağrısı Olup Koronerleri Normal Olan Hastalarda İskemiye Düşündüren Bulgular

- 1-Egzersiz yada pace ile uyarılmış S-T segment depresyonu
 - 2-Sintigrafik perfüzyon defekti (%30-40)
 - 3-Stresin uyardığı sol ventrikül disfonksiyonu (sistolik;%70-75-diastolik%50)
 - 4-Miyokardiyal laktat üretimi (%50)
 - 5-Azalmış koroner sinüs O₂ saturasyonu (%20)
 - 6-Azalmış koroner akım rezervi
-

Tablo-7 Göğüs ağrısı olup koroner arterleri normal olan hastalarda iskemi bulguları

Bu hastalarda iskeminin mekanizması açık değildir, fakat iki hipotez ileri sürülmüştür:

1-Prearteriyoler defekt

2-Endotelyal disfonksiyon

Prearteriyoler damarlar kanı epikardiyal damarlardan arteriyollere taşır, arteriyollerden farklı olarak prearteriyollerde metabolik regülasyon yoktur ve dolayısıyla miyokardiyal iskemiye cevap vermezler. Endotelyal disfonksiyon da aynı şekilde hiperemi esnasında aşırı vazokonstriktör tonus artışıyla akımı kısıtlar. Yine bu hastalarda mikrovasküler disfonksiyon veya spazmın anjinaya neden olduğu düşünülerek “mikrovasküler anjina” olarak adlandırılmıştır.⁵⁷ Bir kısmında ise ağrı eşiğinde farklılık nedeniyle ağrı hissettikleri düşünülmektedir. Arter duvar gerilimi, kalp hızı değişiklikleri, ritm ve kontraktilite değişikliklerine karşı artmış duyarlılık ağrı hissi olarak algılanmaktadır. Yine bu hastalarda sempatovagal inhibisyonla birlikte sempatik hiperaktivite olduğu ileri sürülmüştür. Bazı hastalarda kalp kateterizasyonu sırasında müdahalelere aşırı duyarlılık gösterdikleri ve sağ atriyum uyarılması ve salin infüzyonuyla tipik göğüs ağrısının meydana geldiği saptanmıştır.⁵⁸ Bir kısım hastada da hem mikrovasküler disfonksiyon olduğu hem de ağrıya karşı aşırı duyarlı oldukları gösterilmiştir. İntravasküler ultrasonografi çalışmalarında bu hastaların bazılarında tamamen normal koronerler saptanırken bir kısmında ise intimal kalınlaşma ve ateromatöz plak tesbit edilmiştir.⁵⁹ Diğer yandan birçok hastada pacing sonrası koroner akım rezervi anormal olmasına rağmen iskemiye ait metabolik bulgu saptanmamıştır.⁵⁹

Anjina yada anjina benzeri şikayetleri olup anjiyografik olarak normal koroner arterler erkeklerden ziyade premenapozal kadınlarda daha fazla görülür.⁶⁰ İstirahat EKG'si normal olabilir, fakat nonspesifik S-T anomalileri sıklıkla gözlenir. Göğüs ağrısı olup koronerleri normal olan hastalarda yaklaşık %20 oranında pozitif egzersiz testi saptanır.⁶¹

CASS alışması kayıtlarına göre ejeksiyon fraksiyonu %50'nin üzerinde olan normal koroner arterli hastalarda 7 yıllık sürvi oranı %96 iken minimal lümen darlığı olanlarda (%50) sürvi oranı %92 olarak rapor edilmiştir.⁶²

Anjinası olup anjiyografik olarak normal olan hastalarda yaşam süresi mükemmeldir ve aynı yaş grubundaki normal popülasyona göre fark yoktur. Ayrıca tıkayıcı koroner arter hastalığı olanlara göre belirgin derecede uzundur.⁶³



Tablo-8 Göğüs ağrısı nedenleri ve ayırıcı tanısı

A. Kardiyovasküler Nedenler

- Miyokardiyal iskemi
- Koroner ateroskleroz
- Koroner vazospazm
- Konjenital koroner arter hastalıkları
 - Anormal orijin
 - Aberan koroner arter
 - Koroner arterio-venöz fistül
- Kawasaki hastalığı
- Küçük damar hastalığı
- Mikrovasküler anjina (Sendrom X)
- Sistemik arteriyel hipertansiyon
- Hipertrofik kardiyomiyopati
- İdiopatik dilate kardiyomiyopati
- Aort kapak hastalığı
- Koroner arter disseksiyonu
- Pulmoner hipertansiyon
- Sağ ventriküler hipertansiyon
- Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları
- Sfilitik aortit koroner ostiyal hastalık
- Kollajen vasküler hastalıklar
 - Periarteritis nodoza
 - Sistemik lupus eritematozus
 - Romatoid artrit
- Kardiyak amiloid
- Kardiyak tümörler
- Hereditör konnektif doku bozuklukları
 - Pseudoksantoma elasticum
 - Kistik media nekrozu
 - Homosistinüri
 - Gargoylizm
- Ciddi anemi, hipoksi
- Yüksek doz x-irradiasyon
- Kronik nitrogliserin kullanımının ani kesilmesi

B. Nonmiyokardiyal iskemi

- Aortik disseksiyon
- Diskret torasik aort anevrizması
- Mitral kapak prolapsusu
- Taşikardi, bradikardi
- Çarpıntılar
- Perikarditler

C. Torasik-respiratuvar nedenler

- Pulmoner embolizm, infarktüs
- Pnömotoraks
- Pnömomediastinum (mediastinal amfizem)
- Plöritis
- Epidemik plörodinia (Bornholm hastalığı)
- Mediastinit
- İntratorasik maligniteler
- Cafe koronary

D. Gastrointestinal nedenler

- Gastroözafageal reflü, özafajit
- Özafageal spazm
- Özafageal rüptür (Mollary-Weiss sendromu:Boehaave sendromu)
- Özafageal impaction
- Hiatal herni
- Kolesistit, safra taşı
- Gastrit
- Peptik ülser
- Pankreatit
- Dalak infarktı

E. Nöromüsküler/iskelet kökenli

- Göğüs duvarı ağrıları
- Kostokondrit (Tietz sendromu)
- Servikal yada torasik dejeneratif artrit, sinir kompresyonu, radikülopatiler
- Servikal vertebral disk
- İnterkostal nöralji
- Torasik outlet (skalenus antikus) sendromu
- Omuz artropatileri
- Omuz-el sendromu
- Fibromiyalji (miyofasiyal ağrı sendromu, fibromiyozit)
- Pektoral , interkostal ,seratus anterior prekordiyal tutulma
- Sendromu
- Kardiyak kozalji
- Bursitler

F. Torasik venin yüzeysel tromboflebiti (Mondor sendromu)

G. Xiphoidalji

H. Diagfragmatik flutter

I. Nörokütanöz (Herpes zoster)

K. Meme ili ilgili patolojiler

- Sarkık meme sendromu
- Brassiere sendromu

L. Psikolojik sebepler

- Anksiyete, panik atak
- Hiperventilasyon, kişisel kazanç
- Depresyon
- Munchausen sendromu

NONATEROSKLEROTİK KORONER ARTER HASTALIKLARI

Ateroskleroz koroner arter hastalıklarının en sık sebebi olmasına rağmen akut koroner sendromlara yol açan kazanılmış yada doğuştan birçok nonaterosklerotik sebep vardır. Bunlar, çeşitli nedenlerle koroner kan akımını ya azaltır yada akımın tamamen kesilmesine neden olur.⁶⁴ Başlıca etkileri;

1-Fiks luminal tıkanma (içeriden daralma yaparak)

2-Arter duvarındaki hastalık sonucu veya dıştan bası sonucu lümende daralma

3-Her iki faktörün birlikte eşlik ettiği tablo

Akut myokard infarktüsü geçiren hastalarda özellikle de 35 yaş altı popülasyonda %4-7 oranında koroner ateroskleroz olmadığı, hem otopsi hem de koroner anjiyografik çalışmalarda gösterilmiştir.⁶⁴⁻⁶⁷

Nekropsi çalışmalarından elde edilen bilgilere göre hastaların %95'inde lümeni tıkayan aterosklerotik plak, ve %85 plak üzerine eklenmiş trombüs varlığı saptanmış, ancak %5 hastada epikardiyal arterler normal olup bunlarda koroner arteritler, travma, sistemik metabolik hastalıklar, intimal proliferasyon ve koroner emboli gibi faktörlerin myokard infarktüsüne neden olduğu ileri sürülmüştür.⁶⁸

Tablo-9 Nonaterosklerotik Koroner Arter Hastalıkları

A. Konjenital Anomaliler

- Aortadan anormal orijinli koronerler (sağ veya sol sinüs valsalvadan köken alması)
- Tek koroner arter
- Koroner ostium atrezisi
- Yüksek çıkışlı koroner ostiyum
- Ostiyal ridge
- Pulmuner trunkustan anormal orijinlenme
- Fistüller
- Miyokardiyal bridge (epikardiyal arterlere tünel açmış)

B. Emboli

- Normal emboliler
- Trombüs
- Tümör
- Kalsiyum
- Vejetasyon (infektif-noninfektif)
- İatrojenik
- Kalp cerrahisi
- Kalp kateterizasyonu
- Koroner anjiyoplasti
- Prostetik kapak
- Paradoks Emboli

C. Disseksiyon

- Koroner arter
- Aort

D. Spazm

E. Travma

- Nonpenetran
- Penetran
- Cerrahi
- Kateterizasyon

F. Arteritler

- Takayasu arteriti
- Poliarteritis nodoza
- Sistemik lupus eritematozus
- Kawasaki sendromu
- Sfilis
- Diğer enfeksiyonlar (infektif endokardit, salmonella, parazit)
- Burger hastalığı
- Dev hücreli arterit

G. Metabolik hastalıklar

- Mukopolisakkaridoz (Hurler,Hunter)
- Homosisteinemi
- Fabry hastalığı
- Amiloid

H. İntimal Proliferasyon

İrradyasyon tedavisi

Kalp nakli

Fibromüsküler hiperplazi (metiserjid kullanımına bağlı)

Ostial kanülasyon

Transluminal balon anjiyoplasti, idiopatik infantil arteriyel kalsifikasyon (jüvenil internal skleroz)

Kokain

I. Eksternal Kompresyon

Aortik anevrizma

Tümör metastazı

Müsküler bridge

K. Aterosklerotik Plak Olmaksızın Trombüs Oluşumu

Polisitemia

Trombositoz

Hiperkoagülabilite

L. Madde Bağımlılığı

Kokain

Amfetamin

M. Miyokardiyal Oksijen Arz-talep Dengesizliği

Aort darlığı

Sistemik hipotansiyon

Karbonmonoksit zehirlenmesi

Artmış miyokardiyal fonksiyon (tirotoksikoz)

N. İntamural Miyokardiyal Arter Hastalığı (Küçük Damar Hastalığı)

Hipertrofik kardiyomiyopati

Amiloid

Kalp nakli

Nöromüsküler

Diabetes mellitus

O. Normal Koroner Arterler

SENDROM X

İlk defa Kemp ve arkadaşları⁶⁹ koroner anatomisi normal ancak anjinası olan hastaları Sendrom X olarak tanımlamıştır. Etyoloji hakkında çeşitli faktörler ileri sürülse de ağrının sebebi net olarak ortaya konamamıştır.⁶⁹⁻⁷⁰ Bu hastalar heterojen, sıklıkla sınıflandırılmayan bir grubu oluşturur ve bir kısmında göğüs ağrısını açıklayacak bir kardiyak neden yoktur, ağrı sıklıkla kas-iskelet sistemiyle veya özafageal rahatsızlıklarla ilişkilidir. Ancak bir kısmında da gerçek miyokardiyal iskemi bulguları saptanabilir.⁷⁰⁻⁷³

Tablo-10 Sendrom X'li hastalarda göğüs ağrısının sebepleri

- 1-Vazomotor bozukluklar
- 2-Anormal O₂-hemoglobin disosiasyonu
- 3-Mikrovasküler hastalık
- 4-Hücresel düzeyde metabolik bozukluklar
- 5-Miyokardiyal oksijen tüketimini arttıran hiperdinamik sol ventrikül kontraksiyonları
- 6-Ağrıyı algılamada anormallikler
- 7-Artmış sempatik aktivite

Sendrom X'li hastalarda mikrovasküler disfonksiyondan sorumlu tutulan birçok mekanizma vardır ve her hastada farklılık gösterebilir:

- 1-Media hipertrofisi ve fibrozis gibi striktürel anomaliler
- 2-Bozulmuş endotelial ve non endotelial vazodilatör fonksiyon
- 3-Artmış membran Na-K⁺ değişimiyle ilişkili düz kas hücrelerinin artmış vazokonstriktör cevabı
- 4-Endotelin-1, anjiyotensin ve anormal nöral uyarı gibi lokal vazokonstriktör maddelerin salınımında artış

Son yıllarda bu hastalarda iskemiye gösteren metabolik anomaliler saptandığı rapor edilmiştir.⁷¹⁻⁷²

Rosana ve arkadaşları⁷³ Sendrom X'li homojen grupta iskemiye göstermişlerdir ancak genel metabolik iskeminin meydana gelmediğini iddia etmişlerdir. Bu hastalarda endotelden lokal vazodilatör maddelerin üretimi ve salınımında anormalliklerin yanısıra asetilkoline bozulmuş vazodilatör cevap gösterilmiştir.⁷⁴ Anormal adenozin salınımı yada reseptörlerinde değişiklikler azalmış koroner dilatör rezervi ve bazı hastalarda göğüs ağrısını açıklamak için ileri sürülmüştür.⁷⁵ Bu hastalığın patogeneğinde, adenozin reseptörleri ve metabolizmasında anormallikler olduğu, bozulmuş vazodilatör madde üretimine bağlı olarak endotel disfonksiyonu geliştiği ve bunun da azalmış koroner vazodilatör cevapla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.⁷⁶ Egashira ve arkadaşları⁷⁷ stres esnasında miyokardiyal iskemi ve bozulmuş koroner akım cevabına yol açan koroner mikrovasküler disfonksiyonu göstermişlerdir. Cannon ve arkadaşları⁷⁸ da majör patofizyolojik mekanizma olarak mikrosirkülasyonun vazodilatör stimüluslara karşı artmış duyarlılığı nedeniyle mikrovasküler dilatör kapasitede azalma olduğunu ileri sürmüşlerdir. Atriyal pacing sırasında endotelin konsantrasyonda artış saptanması, azalmış koroner akımla ilişkili olduğunu desteklemektedir.⁷⁹ Bu durum anjiyografik olarak görüntülenemeyen küçük arterleri etkiler ve mikrodolaşımda azalmış vazodilatör rezerv, egzersize bağlı duvar hareket bozukluğu ve diyastolik disfonksiyonun ortaya çıkmasına neden olmaktadır.⁷⁸ Azalmış vazodilatör rezerv Pozitron Emisyon Tomografisi ile saptanabilen miyokardiyal perfüzyon bozukluklarına sebep olur.⁸⁰ Ayrıca bu hastalarda koronerler dışında sistemik olarak düz kasların tutulduğunu gösteren artmış havayolu duyarlılığı ve ön kol damarlarında bozulmuş vazodilatör yanıt rapor edilmiştir. Sendrom X hastalarında endotelial disfonksiyon ve artmış sempatik aktivite de rapor edilmiştir.⁸¹ Çoğu hastada mikrovasküler ve endotelial disfonksiyon mevcut olmasına rağmen gerçek bir iskeminin semptomların sebebi olup olmadığı açık değildir. Egzersiz esnasında sol ventriküler disfonksiyon, EKG ve sintigrafik anomalilerin gelişmesi iskemik köken olduğunu desteklemektedir.

Ancak dobutaminle yapılan transözafageal ekokardiyografik bir çalışmada iskemiyle uyumlu duvar hareket bozukluğu saptanamamıştır.⁸² İskemik sebep kesin olarak ortaya konamaması üzerine sensitiv kalp sendromu olarak adlandırılan azalmış ağrı eşiğiyle karakterize noniskemik göğüs ağrısı üzerine dikkatler yoğunlaştırılmıştır.⁸³

VARYANT ANJİNA

Varyant tip anjinal atak gösteren hastalarda okluziv koroner arter spazmı miyokardiyal iskemiye sebep olmaktadır.⁵⁵ Genellikle spazm subkritik yada kritik darlık bölgesinde meydana gelmesine rağmen varyant anjina olarak adlandırılan anjiyografik olarak normal koronerleri olan hastalarda da gözlenmektedir. Tıkayıcı spazm S-T segment yükselmesiyle seyreden transmural iskemiye yol açar, fakat spazm tam tıkayıcı değilse S-T segment çökmesiyle seyreden subendokardiyal iskemiye sebep olur.⁸⁴

Varyant anjinalı hastalarda spazm aynı arteriyel segmentte tekrarlamaya eğilimlidir ve sempatik ve parasempatik uyarılar, ergonovin, histamin, dopamin, asetilkolin, serotonin, arteriyel pH artışı (7.65'den 7.70) gibi tetikleyici faktörlerle spazm uyarılır.⁸⁵ Bu bulgular düz kasların konstrüktör uyarılara karşı bölgesel bir hiperaktivite gösterdiğini desteklemektedir. Koroner arter spazmı gösteren hastaların postmortem muayenelerinde spesifik bir bulgu olmamasına rağmen bazı olgularda fibromusküler hiperplazi gözlenmiştir.²⁸

KORONER YAVAŞ AKIM

Koroner anjiyografi sırasında major epikardiyal arterlerin açık olarak gözlenmesine rağmen opak maddenin distale ulaşmasının ve temizlenmesinin yavaş olmasıyla karakterize bir sendrom olup ilk defa 1972 yılında Tambe ve arkadaşları⁸⁶ tarafından tanımlanmıştır. Sıklığı kesin olarak bilinmemektedir. Ancak anjiyografik olarak normal olan populasyon içinde %7- %23.7 arasında değişen oranlarda rapor edilmiştir.⁸⁷⁻⁸⁸

Yavaş akımlı hastalar normal koroner arterleri olan hastalarla kıyaslandığında tipik anjina oranı anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.⁸⁸ Bu hastalarda anjina pektoris nedeni olarak iskemi ileri sürülse de iskemiyle ilişkisi net olarak ortaya konamamıştır. Yavaş akım olan grupta kesin pozitif egzersiz testi anjiyografik olarak normal olan gruba göre belirgin derecede fazla görülmüştür ve yavaş akım dışında bir patoloji olmadığı halde ST segment yükselmesi gözlemlendiği rapor edilmiştir.⁸⁹ Bu bulgular ışığında göğüs ağrısı nedeniyle anjiyografi yapıp yavaş akım saptanan hastalarda göğüs ağrısının yüksek olasılıkla iskemiden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Buna karşın Yaymacı ve arkadaşları⁹⁰ atriyal pacing sonrası koroner yavaş akımlı hastaların büyük çoğunluğunda iskemi gösteren metabolik bozukluk gözlemlenmediğini bu hastalarda anjinanın muhtemel sebebi olarak adenosin salınımı ve miyokardiyal interstisyumda K⁺ birikimi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Yine anjiyografik olarak normal, ancak anjina tarif eden hastalarda ağırlı uyaranlara karşı artmış duyarlılık olduğu gösterilmiştir.⁹¹ Cesar ve arkadaşları⁹² yavaş akımlı hastaların %11.7'sinde ST çökmesini göstermiştir.

Koroner Yavaş Akımlı Hastalarda Histopatolojik Anormallikler

Hipertansiyon, diyabet, kapak hastalığı, ventriküler hipertrofi, kardiyomiyopati gibi patolojisi olmayan yavaş akımlı hastalardan alınan sol ventrikül endomiyokardiyal biyopsi örneklerinin histopatolojik incelemesinde Mangieri⁸⁷ ve arkadaşları mikrovasküler hastalığı düşündürülen hücre sel ödeme bağlı endotelial kalınlaşma, çentiklenme ve mikrovillus projeksiyonu, kapiller hasar, azalmış lümen çapı, anormal nükleus morfolojisi, nükleoloemmada ciddi derecede çentiklenme ve piknoz varlığını tesbit etmişlerdir.

1986'da Mosseri ve arkadaşları⁹³ koroner yavaş akımlı 6 hastadan sağ ventrikül endomiyokardiyal biyopsi örneğinin incelenmesinde şu bulguları elde etmişlerdir; miyokardiyal hipertrofiyle birlikte küçük koroner arterlerde anormallikler, kısmi fibrozis,

kapillerde belirgin ödem, miyofibriler hipertrofi ve küçük arterlerde hiperplastik fibromusküler kalınlaşma, çoğu miyofibrilde dejeneratif odaklar ve lipofusin birikimi, endotel hücrelerinde şişme ve dejenerasyonla birlikte lümeninde daralma.

Bu anormallikler nonspesifik olmasına rağmen musküler küçük arterlerde ve arteriyollerde kalınlaşma ve daralma sonucu endotel hücrelerinde ortaya çıkan iskemik hasarın göstergesi olabilir. Kapiller endotel hipoksiye duyarlıdır ve hasarı direkt miyokardiyal hasar ve bununla bağlantılı klinik sendromlarla ilişkilidir.⁹³

Koroner Yavaş Akımda Mikrovasküler Disfonksiyonu Düşündüren Bulgular

Teorik olarak küçük damar hastalığı aritmi, anjina, fokal miyokardiyal nekroz, kompensatuar hipertrofi hatta kalp yetmezliğine bile yol açabilir. Ancak otopside küçük damar hastalığı saptanan hastalarda bu klinik bulguların yaşadıkları süre içerisinde hiç gözlenmediği veya çok azının gözlendiği böyle bir bulgunun ancak koroner kan akımı ölçümüyle ortaya konabileceği kaydedilmiştir.⁹³ Fakat kontrast ajanın yavaş akışının bozulmuş koroner akımı bulgusu olduğu gösterilmiştir⁹³

Küçük damar hastalığıyla karakterize sklerodermalı hastalarda azalmış koroner akım gösterilmiştir.⁹⁴ Son zamanlarda koroner akım rezervini değerlendirmek için maksimal koroner dilatasyon sırasında koroner basınç-akım ölçümleri gündeme gelmiştir.⁹⁵

Sistemik lupus eritematozuslu hastalarda koroner akım rezervi düşük bulunmuş ve bu, küçük damar hastalığına bağlanmıştır.⁹⁶ Sol ventrikül disfonksiyonuyla birlikte azalmış vazodilatör cevap epikardiyal arterleri açık olup göğüs ağrısı olan hastalarda da saptanmıştır. Koronerleri açık olup hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda stresin uyardığı iskemiden yetersiz vazodilatör rezervin sorumlu olduğu gösterilmiştir.⁹⁷

Cannon ve arkadaşları⁹⁸ son yıllarda anjiyografik olarak koroner arterleri normal olan ancak anjina tanımlayan hastalarda koroner akım rezervinin azalmış olduğunu ve intramural koroner arterlerde uygunsuz vazokonstriksiyon olduğunu ileri sürmüştür. Atriyal pasingle presipite edilmiş anjinası olan 22 hastanın yaklaşık %50'sinde soğuk basınç testi gibi vazokonstriktör bir uyarının da eklenmesiyle anjina eşiğinin daha da aşağı düştüğü gösterilmiştir. Ergonovin maleat (total doz 0.15mg) provokasyon testinde ise sadece 2 hastada göğüs ağrısı ortaya çıkması, hiçbir hastada fokal spazm ortaya çıkmamış olması ve hiçbir hastada ağrı esnasında miyokardiyal iskemi gösteren EKG bulgusu saptanmaması üzerine ergonovin infüzyonuyla fizyolojik olarak aktive olmuş alfa adrenerjik reflekslerin, koroner arterlerde vazokonstriksiyona yol açtığı ve bunun da vazodilatör otoregülasyonu etkileyerek miyokardiyal iskemiye presipite ettiği iddia edilmiştir.

“Azalmış vazodilatör cevap” için bir diğer muhtemel mekanizma olarak sol ventrikül diyastol sonu basıncında artış sonucu miyokardiyal gevşeme bozukluğu geliştiği ve diyastol sonu basıncının provokasyon testleriyle daha da arttığı bunun da azalmış vazodilatör cevaba yol açtığı ileri sürülmüştür.

Canon ve arkadaşları⁹⁸ sintigrafik incelemeler sonunda miyokardiyal iskemiye düşündürülen sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunu göstermişlerdir. Legrand ve arkadaşları⁹⁹ da anormal koroner akım rezervi olduğu düşünülen, anjinası olup koroner arterleri normal olan hastalarda perfüzyon anormallikleri olduğunu göstermiştir. Böylece Canon ve arkadaşları¹⁰⁰ tarafından “iskemiye önlemek için stres esnasında artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacına cevap olarak lokal otoregülatör kontrol altında koroner kan akımındaki artış kapasitesi” olarak tanımlanan vazodilatör rezerv, koronerleri normal olup anjinası olan hastalarda anjina sebebini açıklamada bir ipucu olarak düşünülmüştür.

Van Lierde ve arkadaşları¹⁰¹ koronerleri normal olup koroner yavaş akım tesbit edilen bir hastaya intravenöz nitrat verildikten sonra epikardiyal arter çapında çok az bir artış saptamış ve bunu iki sebebe dayandırmıştır:

1-Miyosit kaybı (media nekrozu gibi) sonucu bazal dilatasyon yetersizliği ve düşük nitrat duyarlılığı

2-EKRF, prostasiklin gibi lokal vazodilatör maddelerin aşırı üretiminin bazal dilatasyona yol açtığı ve dışardan verilen NO donörlerine relatif bir cevapsızlık olabileceği düşünülmüştür.

Bassenge ve arkadaşları da¹⁰² aşırı endojen EKRF üretimi varlığında nitrat bileşiklerinin etkisinde azalma olduğunu göstermişlerdir. Mangieri ve arkadaşlarının⁸⁷ bulguları Opherk ve arkadaşlarının¹⁰³ histolojik bulgularıyla çakışma göstermektedir. Çünkü Opherk¹⁰³ ve arkadaşları anjinal ve normal koronerleri olan hastaların biyopsi incelemelerinde vasküler anomali saptayamamışlardır. Ancak koroner yavaş akımlı hastaların geniş bir spektruma sahip olmaları kuvvetle muhtemeldir. Yine küçük damar hastalığı bu grupta etyolojisi henüz tam aydınlatılamamış göğüs ağrısı sendromlarının sebeplerinden sadece biri olabilir.

Sintigrafik incelemede yavaş akımı olanlarla egzersize bağlı bölgesel perfüzyon defektleri arasında bağlantı olduğu ortaya konmuştur.¹⁰⁴ Yavaş akımlı hastalarda trombus oluşumu bakımından risk altında olup olmadıkları bilinmemektedir. Ancak akımın yavaş olduğu ve trombus oluşumuna yatkın olan safen ven greftlerine benzerliği göz önüne alınırsa antiplatelet ve antikoagülan tedavi başlanmasının uygun olacağı mantıklı görülmektedir.

Sonuç olarak bu sendromun patogenezi ve etyolojisi net olarak bilinmese de tipik anjina normal epikardiyal arter ve yavaş akımlı hastaların histopatolojik incelenmesi sonucu küçük damar hastalığı gösterilmiş olup küçük damar hastalığının anjinanın sebebi olabileceği ileri sürülmüştür.

TIMI FRAME SAYISI

TIMI Akım Skorlamasındaki Yetersizlik: Anjiyografik olarak koroner kan akımının değerlendirilmesinde timi akım skorlaması sıklıkla kullanılan kalitatif bir ölçüm yöntemidir. İnfarkt arterindeki kan akımının görsel olarak değerlendirilmesi esasına dayanan timi akım skorlaması yönteminde, reperfüzyonun başarısı dört derecede değerlendirilir.¹⁰⁵

Grade 0-1 → Arter boyunca yetersiz kan akımı

Grade 2 → Kısmi reperfüzyon

Grade 3 → Tam reperfüzyon

Yapılmış olan çalışmalarda bu derecelendirme yöntemi reperfüzyonun veya ileride oluşabilecek kardiyak olayların göstergesi olarak değer taşımakla birlikte subjektif olması nedeniyle son zamanlarda bu yöntemin verimliliği ve yararı sorgulanmıştır. Timi akım skorlama yönteminin değerlendirilmesinde gözlemciye bağlı değişkenliği belirlemek amacıyla lokal klinik merkezlerin gözlemi ile hakem bir merkez olan Core laboratuvarının değerlendirmesi kıyaslandığında gruplar arasında TIMI 0,1 akım için %89 (iyi düzeyde), TIMI 3 akım için %79 (orta derecede) ve TIMI 2 akım için %52 olarak (düşük düzeyde) uyuşma tespit edilmiştir.¹⁰⁵ Bu nedenle özellikle TIMI 2 akımda olmak üzere timi akım skorlama yönteminde gözlemciler arasında değerlendirme farklılıkları oluşmaktadır.

Bu nedenlerle koroner kan akımının ölçülmesinde standart bir indeks oluşturmak amacıyla ilk defa 1996 yılında Gibson ve arkadaşları¹⁰⁶ tarafından timi frame sayısı yöntemi tarif edilmiştir. Gibson ve arkadaşları, Core laboratuvarında TIMI-4 çalışmasının anjiyografik görüntülerini inceleyerek basit, verimli, objektif ve kantitatif bir ölçüm tekniği olan bu yöntemi ortaya koymuşlardır.

Frame Sayısını Belirlemek: Timi frame sayısını belirlemek amacıyla opak madde verildikten sonra koroner arterin ostiumu ile distaline kadarki olan seviyenin boyandığı süre

içindeki sineanjiyografik frame'lerin sayısı toplanır. Opak maddenin koroner arterin orifis çeperinin en az %70'ini dolduracak şekilde ve ileriye doğru opasifikasyonun başladığı an ilk frame olarak kabul edilir. Son frame ise boyanın damar distalinde Gibson ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş olan standart marker noktasına ilk ulaştığı an olarak belirlenir.

Marker noktaları: Sol ön inen arter (LAD) için distal çatallanma yeri ("balina kuyruğu dalı"), Sirkumfleks arter (Cx) için lezyon sonrası arterin en uzaktaki opasifiye olduğu distal çatallanmadan ayrılan dalcık ve sağ koroner arter (RCA) için posteriyor desenden arter sonrası posterolateral dalcığın doluş anı olarak belirlenmiştir. LAD ve Cx için sıklıkla en iyi projeksiyon açısı sağ ön oblik veya sol ön oblik kaudal açı, RCA için sol ön oblik kraniyal açıdır.

Testin Verimliliği: Gibson ve arkadaşları timi frame sayısının verimliliğini test etmek amacıyla 85 olguda 1-2 dakika ara ile ardışık olarak iki boya enjeksiyonu yapmışlar, değişkenlik katsayısını %9 ve ortalama mutlak timi frame sayısının farkını 4.7 ± 3.9 frame olarak ve infarkt arteri lokalizasyonuna göre değişmeyen etkin bir sonuç elde etmişlerdir.

Düzeltilmiş Timi Frame Sayısının (DTFS) Hesaplanması ve Etkileyen Faktörler: Gibson ve arkadaşlarının çalışmasında myokard infarktüsü olmayan hastalarda (s=78) RCA için frame sayısı 20.4 ± 3.0 (s=38), Cx arteri için 22.2 ± 4.1 (s=21) ve LAD için frame sayısı 36.2 ± 2.6 (s=19) olarak bulunmuştur ($p < 0.001$). LAD için bu farkın düzeltilmesi (damar boyu diğer arterlere göre daha uzun olduğundan) frame sayısının 1.7'ye bölünerek sağlanmıştır. Böylece LAD için düzeltilmiş timi frame sayısı 21.1 ± 1.5 frame olarak bulunmuştur

1999 yılında düzeltilmiş timi frame sayısını etkileyen faktörleri belirlemek amacıyla Abacı ve arkadaşları¹⁰⁷ tarafından yapılan çalışmada ise boya verilmiş hızı ve kateter çapı timi frame sayısını etkilememiş, ancak nitrat uygulanması ile timi frame sayısı belirgin şekilde

artarken diyastol başında boya verilmesi (LAD ve RCA için) ve artmış kalp hızı frame sayısını belirgin şekilde azaltmıştı.

KORONER AKIM REZERVİ VE REAKTİF HİPEREMİ

Fizik ve mental stresle miyokardın O₂ tüketimi artacağından bu talebi karşılamak için kan akımının da artması gerekir. Koroner kan akımı rezistan damarlarda dilatasyon vasıtasıyla sağlanır. Rezistans damarların proksimalindeki (epikardiyal ve prearteriolar damarlar) akıma minimal rezistans gösterir.

Koroner akım rezervi = Maksimum koroner akım/İstirahat kan akımı olarak tanımlanır.

Bu terim stresle artan akım talebini karşılayabilme yeteneğini ifade eder. İntrakoroner Doppler guidewire tekniğiyle kolayca ölçülür. Adenozin, papaverin, dipiridamol gibi vazodilatörlerle maksimal vazodilatasyon oluşturulur.

Ciddi koroner iskemi maksimal koroner dilatasyona yol açar.¹⁰⁸ Bu nedenle koroner arterde tıkanıklık oluşturup sonra aniden ortadan kaldırılınca koroner akımda bariz bir artış olur, bu cevap “reaktif hiperemi” olarak adlandırılır.

Maksimal reaktif hiperemi 20 saniye koroner oklüzyon sonunda oluşur ve daha fazla oklüzyon süreyi arttırır fakat hiperemi cevabını değiştirmez. Reaktif hiperemi deoksijenasyona cevap olarak da ortaya çıkar ancak burada cevap daha az belirgindir.¹⁰⁹

Bu da reaktif hipereminin sadece O₂ stimülasyonuna bağlı olmadığını aynı zamanda lokal adenozin, prostasiklin ve NO birikimine bağlı olduğunu göstermektedir.¹⁰ Koroner oklüzyonun aniden ortadan kaldırılmasıyla koroner rezistans damarlarda maksimal dilatasyon meydana gelir. Bu durumda otoregülasyon ortadan kalkar ve koroner kan akımı direkt olarak dolaşım basıncıyla ilişkilidir. Maksimal hiperemik koroner kan akımı, ölçüm anındaki koroner kan akımı veya santral aort basıncına bağlıdır.¹¹⁰

AKIMA BAĞLI DİLATASYON

Ateroskleroz diffüz bir hastalık olup yaşamın erken dönemlerinde hatta çocukluk çağında başlamaktadır. Klinik olarak saptanmadan önce uzun yıllar boyunca yavaş yavaş ilerleyerek lümende kritik bir darlık oluşturacak düzeye gelince klinik bulgu vermeye başlar. Endotelyal disfonksiyon özellikle endotel-bağımlı nitrik oksit bioaktivitesinde azalma, yapısal aterosklerotik değişiklikler oluşmadan çok önce meydana gelip aterosklerotik olaylarda anahtar rol oynar.¹¹¹ NO; artmış shear stres ve bazı farmakolojik uyaranlarla endotel hücrelerinden salınır.¹¹² NO aynı zamanda istirahatteki düşük arteryel tonusu devam ettirerek, lökosit endotel etkileşimini inhibe ederek, trombosit kümelenmesini azaltarak ve düz kas hücre proliferasyonunu inhibe ederek endojen antiaterojenik molekül rolünü oynar.

Dolayısıyla insanda endotelyal NO salınımının test edilmesi normal arteryel fizyolojinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. Asetilkolin veya bradikinin gibi endotelden NO salınımını arttıran farmakolojik ajanların intraarteriyel yolla verilmesiyle vazodilatör cevabı ölçerek endotel fonksiyonlarını test etmek mümkündür. Ancak bu yöntemlerin başlıca dezavantajı invaziv olmaları ve bu nedenle asemptomatik ve genç bireylerde kullanımının çok uygun olmamasıdır. Buradan hareketle endotel fonksiyonunu test etmek için non-invaziv yöntemler geliştirilmiştir. Akıma bağlı değişiklikler ultrasound yöntemleriyle yüzeysel arterlerden (brakial, radial ve femoral) ölçülebilmektedir. Bu teknik , rezistans damarlardan ziyade konduit arterlerde endotel fonksiyonlarını ölçer. Konduit damarlarda akıma bağlı değişiklikler endotel kökenli vazoaktif mediatörlerin uyardığı shear stresten kaynaklanmaktadır. Çünkü shear strese arteryel dilatör cevap NO sentetaz inhibitörleriyle hemen hemen tamamen bloke olabilir. Endotelyal fonksiyonları değerlendirmede ve koroner aterosklerozun ciddiyetini ve derecesini saptamada bu yöntem invaziv testlerle yakın korelasyon göstermiştir.¹¹³

Dolayısıyla aterosklerozla ilişkili vasküler hastalıklarda arteriyel hasarın geri dönüşüm potansiyelini değerlendirmek amacıyla klinikte rutin kullanılabilir bir yöntem haline gelmiştir.

Ölçüm Metodu

Hedef arterde, yüksek rezolüsyonlu ultrasound kullanılarak reaktif hiperemi (kaf önce şişirilir ardından indirilerek elde edilir) safhasında artmış kan akımına bağlı çap artışı (shear strese yol açarak) ölçülür. Bu endotel-bağımlı dilatör cevabın ortaya çıkmasına neden olur. Bu cevap dilaltı nitrogliserinle tersine çevrilir ki bu da endotel bağımsız cevap olarak adlandırılır.

Arter çapı bazal, reaktif hiperemi ve nitrogliserin sonrası olmak üzere üç fazda ölçülür. Optimal sonuç almak için gerekli olan süre 1-10 dak. arasında değişir. 5 dakikalık kaf şişirilme süresi akıma-bağılı dilatasyon yapacak kadar hiperemik cevap elde etmek için yeterlidir. Arter çapı ölçülürken en iyi görüntü alınan yerden ön-arka çap ölçülür. Uygun görüntü noktası tesbit edildiğinde deri işaretlenir ve ekstremitte tüm çalışma boyunca aynı pozisyonda tutulur. İyi görüntü için 7.0MHz veya daha büyük transduser kullanılması gerekir. İdeal damar çapı 2.5-5mm dir ve bu özelliklere en uygun olan arter brakial arterdir.¹¹⁴

Premenapozal kadınların menstural siklus döneminde olmaları ve test öncesi ağır yağlı yiyeceklerin alınması testin değerini etkileyen başlıca faktörlerdir.

Celermajer ve arkadaşları¹¹¹ bu yöntemi ilk defa 1992'de kullanarak; hiperkolesterolemi veya sigara içimi gibi risk faktörü olan genç erişkin ve asemptomatik çocuklarda endotel disfonksiyonunu göstermişlerdir.

Daha sonra Sorenson ve arkadaşları¹¹⁵ familial hiperkolesterolemili çocuklarda Endotel disfonksiyonu olduğunu tesbit etmişlerdir. Yine, yüksek kolesterol, sigara ve ileri yaş gibi klasik risk faktörlerinin de asemptomatik bireylerde bile endotel fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir.¹¹⁶ İleri yaşa bağlı endotel disfonksiyonu, östrojenin koruyucu etkisine bağlı olarak erkeklerde kadınlara oranla daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır.¹¹⁷

GEREÇ VE YÖNTEM

HASTA GRUBU

Çalışmaya yaşları 32 ile 57 (ortalama 47 ± 8 yaş) arasında değişen anjiyografik olarak koroner yavaş akım tanısı almış 23'ü erkek 4'ü kadın olmak üzere 27 hasta alındı. Tüm hastalara rutin fizik muayene, ön-arka akciğer filmi, rutin biyokimya , tam kan sayımı, vucut kitle indeksi, EKG, ekokardiyografi ve brakial arter renkli dopler ultrasound değerlendirmeleri yapıldı. Anjiyografik olarak koroner lezyonu olanlar, plak veya ektazisi olanlarla, risk faktörü olan hastalar (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara, erken menapoz, aile öyküsü), periferik arter hastalığı, kapak hastalığı , kardiyomiyopatisi, pozitif egzersiz testi ve sistemik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İlaç kullanan hastalarda testlerden 3 gün önce ilaç tedavisi kesildi.

KONTROL GRUBU

Herhangi bir sistemik hastalığı, kapak hastalığı ve koroner arter hastalığı risk faktörü olmayıp atipik şikayetler nedeniyle koroner anjiyografi yapılmıy anjiosu normal bulunan aynı yaş grubunda ve cinsinde olan 22 erkek ve 8 kadın toplam 30 (ortalama 47 ± 7 yaş) sağlıklı birey kontrol grubu olarak seçildi. Kontrol grubundakilere de yine hasta grubuna yapılan tüm tetkikler yapıldı.

RENKLİ DOPLER ULTRASOUND

Brakial arter ultrasonografisi standart tekniklere göre yapıldı. İşlem sessiz bir ortam ve $21-23^{\circ}\text{C}$ sıcaklığında bir ortamda 12 saatlik bir açlık periyodunu takiben yapıldı. İşlemden 12 saat önce alkollü veya kafeinli içeceklerin alımı ve 3 gün önceden kullandıkları diğer ilaçların kullanılması yasaklandı.

ATL-500-Bothel, Washington marka renkli dopler ultrasound cihazı ile 12MHz sektör transduser sağ brakial arter trasesi üzerine konularak dirseğin 4-5 cm üzerinde arter trasesi

boyunca tortüyozenin olmadığı ve en iyi görüntünün alındığı noktada cilt işaretlendi ve kol tüm çalışma periyodu boyunca aynı pozisyonda tutuldu.

Bazal brakial arter çapı ve akım hızı kaydedildikten sonra tansiyon aletinin manşonu arterin distaline bağlanarak ortalama 250 mmHg basınçta şişirilerek 5 dakika boyunca bu şekilde tutuldu sonra kaf aniden indirilerek kan akımı artışı sağlandı. Kaf indirilmeden 30 saniye önce ve indirildikten 90 saniye sonra ölçüm alındı. Kafın aniden indirilmesiyle elde edilen kan akımı artışı reaktif hiperemi olarak adlandırıldı ve bu akıma bağlı dilatasyon olarak kabul edildi. Damar çapının normale dönmesi için 15 dakika beklendi. Daha sonra 5 mg dilaltı nitrogliserin (0.3 mg) verilerek 3-4 dakika beklendi ve nitrogliserin sonrası arter çapı ve akım hızı kaydedildi. Arter çapı aynı anda EKG kaydı yapılarak diyastol sonuna denk gelecek şekilde media-adventisya arası bölge esas alınarak ön-arka çap ölçüldü.

KORONER ANJİOGRAFİ

Tüm hasta ve kontrol grubuna, Philips marka koroner anjiyografi cihazıyla standart koroner anjiyografi işlemi uygulandı. Sağ femoral yolla girilip intraduser yerleştirildikten sonra 6F Judkins diagnostik kateterle girildi. Opak madde olarak non-iyonik kontrast ajan (iopamiro) kullanıldı ve 3ml/sn sabit hızda verilerek sağ sol koroner anjiyografi yapıldı .Koroner lezyon, plak ve ektazisi olmayan, sabit hızla verilmesine rağmen opak maddenin distale geç ulaştığı ve geç temizlendiği vakalar çalışmaya dahil edildi.

TİMİ FRAME SAYISI

Timi frame sayısı hastaların klinik durumundan habersiz iki gözlemci tarafından değerlendirildi. İlk frame olarak arter lümeninin anterograd akımla ilk kolonun tamamen yakın veya en az %70'inin dolduğu an, son frame olarak da arterin distal sonlanım noktasına opağın vardığı an kabul edildi. LAD için apexte distal çatallanma noktası, Cx için geniş olduğu ana

gövde veya mojör obtus marjinlerin distal ayırım noktası, RCA için de crux'ın ilk majör dalının başlangıcı veya posterolateral uzanımı değrlendirme için kullanıldı.

LAD için normal timi frame sayısı (36.2 ± 2.6) olarak kabul edildi ve LAD frame sayısı hesaplanırken 1.7'ye bölünerek elde edilen değer “düzeltilmiş timi frame sayısı (DTFS)” olarak ifade edildi. Ortalama timi frame sayısı hesaplanarak Cx için normal frame sayısı (22.2 ± 4.1) ve RCA için (20.4 ± 3.0) olarak kabul edildi.

İSTATİSTİK

SPSS 10 istatistik programı kullanılarak istatistiki analizler yapıldı ve değerler ortalama \pm standart sapma olarak ifade edildi. Sürekli değışkenleri karşılaştırmak için *student t testi*, kategorik değışkenleri karşılaştırmak için de *chi-square testi* kullanıldı. Akıma bağı dilatasyon yüzdesi ile ortalama düzeltilmiş timi frame sayısı ve nitrogliserine bağı dilatasyon yüzdesi ile ortalama düzeltilmiş timi frame sayısının basit regresyon analizleri yapıldı. Ortalama düzeltilmiş timi frame sayısının değışik faktörlerle ilişkisini tanımlamak için multipl regresyon analizi yapıldı.

Karşılaştırmalarda 0.05'in altındaki p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastalar timi frame sayısına göre 2 gruba ayrıldı. Koroner yavaş akımlı 27 hasta kontrol grubuna göre daha yüksek timi frame sayısına sahipti. Çalışma grubundaki hastaların tümünde her 3 koroner arterde de (sol, sirkumfleks ve sağ koroner) yavaş akım mevcuttu. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi ve kardiyak risk faktörleri bakımından istatistiki fark yoktu.

İstirahatteki brakial arter çapları bakımından her iki grup arasında fark yoktu.

(Koroner yavaş akım grubunda 5.11 ± 0.04 ve kontrol grubunda 4.96 ± 0.06 mm)

DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER	HASTA GRUBU	KONTROL GRUBU	p değeri
YAŞ	47±8	47±7	AD
CİNSİYET(K/E)	4/23	8/22	AD
K/E YÜZDESİ	%15-%85	%17-%73	AD
AÇLIK KAN ŞEKERİ	92±7	90±8	AD
T. KOLESTEROL	165±14	170±16	AD
HDL KOLESTEROL	33±6	42±5	p<0.05
ORT.KAN BASINCI	92±5	95±4	AD
VÜCUT KİTLE İNDEKSİ	26±4	23±4	AD
EJEKSİYON FRAKSİYONU	68±8	65±10	AD

Tablo-11 Demografik özellikler, AD=Anlamli değil

Koroner yavaş akımlı hastalarda akıma bağlı dilatasyon kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu. (Hasta grubunda 3.48 ± 0.10 % ve kontrol grubunda 9.11 ± 0.10 % p<0.001)

Nitrogliserine bağlı dilatör yanıt açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. (Hasta grubunda 16.8 ± 1.1 % kontrol grubunda 17.1 ± 1.1 % p=0.87)

Ortalama düzeltilmiş timi frame sayısı ile akıma bağlı dilatasyon arasındaki ilişkiyi araştırmak için basit regresyon analizi kullanıldı. Ortalama düzeltilmiş timi frame sayısı akıma bağlı dilatasyon yüzdesi ile güçlü fakat ters bir ilişki gösterdi. ($r=-0.29, p<0.05$)

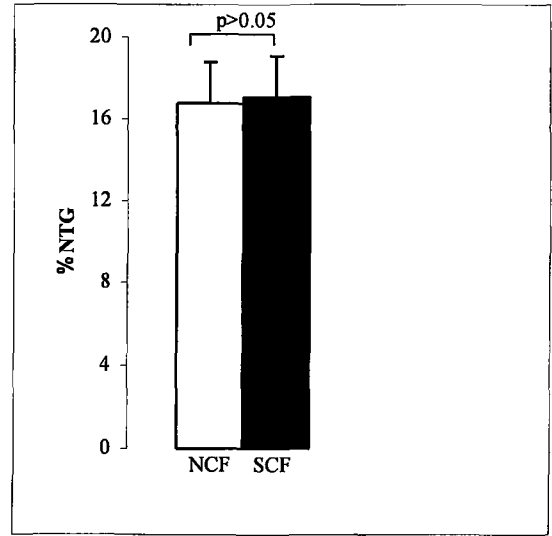
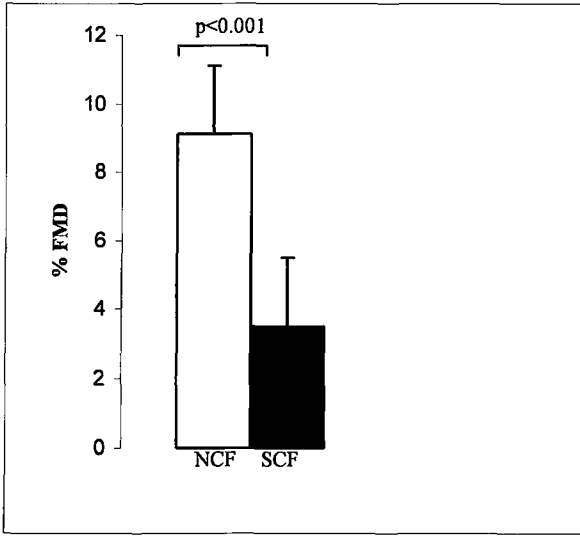
Ortalama düzeltilmiş timi frame sayısının yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, ortalama kan basıncı, total ve HDL kolesterol, kan şekeri, bazal brakiyal arter çapı, akıma bağlı dilatasyon yüzdesi ve nitrogliserine bağlı dilatasyon yüzdesiyle ilişkisini test etmek için multipl regresyon analizi yapıldı. Ortalama düzeltilmiş timi frame sayısı bunlardan sadece akıma bağlı dilatasyon yüzdesiyle ters ilişki gösterdi. ($r=-0.37, p<0.05$)

Ortalama düzeltilmiş timi frame sayısı ayrıca tüm 57 hastanın basit regresyon analiziyle nitrogliserine bağlı dilatör cevapla da ters ilişki gösterdi. ($r=-0.23 p<0.05$).

Ancak hastalar düzeltilmiş timi frame sayısına göre ayrıldığında, düzeltilmiş timi frame sayısı her iki grupta dilatasyon yüzdesiyle ters ilişki göstermedi.

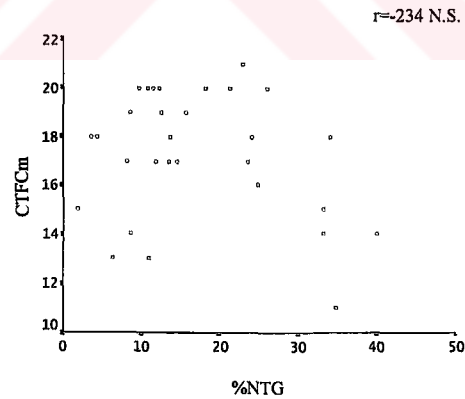
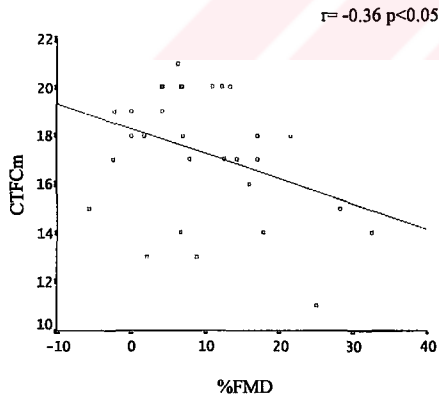
Anjiyografik özellikler	Hasta grubu	Kontrol grubu	p değeri
Bazal arter çapı (mm)	5.11±0.04	4.96±0.06	AD
Bazal akım hızı (mm/sn)	188±100	250±143	AD
Akıma bağlı dilatasyon (%)	3.48±0.10	9.11±0.10	p<0.001
Nitrogliserin sonrası dilatasyon (%)	16.8±1.1	17.1±1.1	AD
Ortalama timi frame sayısı	45.6±9.6	20.7±2.3	p<0.001
LAD frame sayısı	58.6±10.1	22.1±1.3	p<0.001
Cx frame sayısı	40.2±9.6	19.1±2.4	p<0.001
RCA frame sayısı	38.0±8.9	21.1±3.4	p<0.001

Tablo-12 Anjiyografi ve dopler ultrasound bulguları



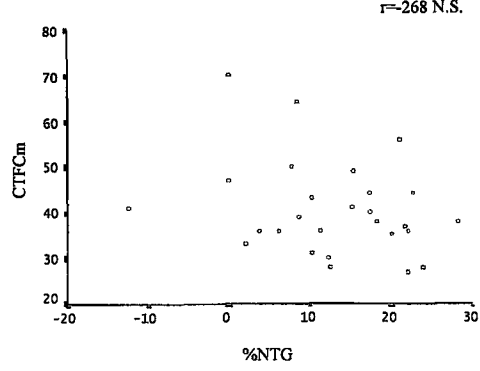
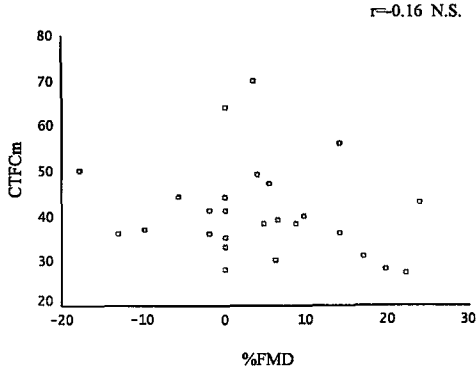
Grafik 1-2: Hasta ve normal grupta akıma bağlı dilatasyon ve nitrogliserin sonrası dilatasyonun karşılaştırılması

FMD: Akıma bağlı dilatasyon, NCF: Kontrol grubu, SCF: Hasta grubu, NTG: Nitrogliserine bağlı dilatasyon



Grafik 3-4: Kontrol grubunda akıma ve Nitrogliserine bağlı dilatasyon yüzdesi

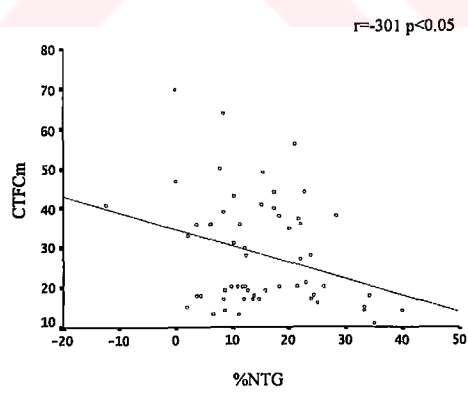
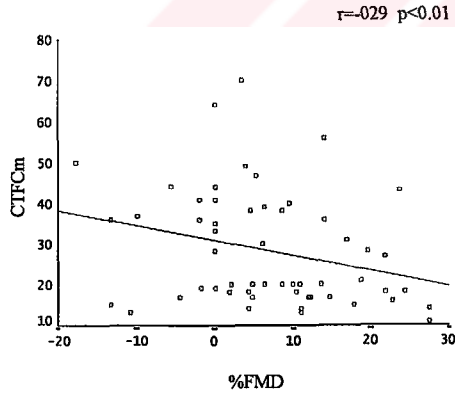
CTFCm: Ortalama düzeltilmiş timi frame sayısı, %FMD: Akıma bağlı dilatasyon yüzdesi, %NTG: Nitrogliserine bağlı dilatasyon yüzdesi



Grafik 5-6: Hasta grubunda akıma ve nitrogliserine bağlı dilatasyon yüzdesi

CTFCm: Ortalama düzeltilmiş timi frame sayısı, %FMD: Akıma bağlı dilatasyon yüzdesi,

%NTG: Nitrogliserine bağlı dilatasyon yüzdesi



Grafik 7-8: Timi frame sayısı ile akıma bağlı dilatasyon yüzdesi arasındaki basit korelasyon

ve kontrol grubu, hasta grubu ve her iki grup içinde nitrogliserine bağlı dilatasyon yüzdesi

CTFCm: Ortalama düzeltilmiş timi frame sayısı, %FMD: Akıma bağlı dilatasyon yüzdesi,

%NTG: Nitrogliserine bağlı dilatasyon yüzdesi

TARTIŞMA

Normal koroner anjiyografi ve koroner yavaş akımlı hastalarda anjina pektoris iyi tanımlanmış fakat klinik gidişi net olarak ortaya konamamıştır. 1972’de Tambe ve arkadaşları⁸⁶ ilk kez anjina pektoris olan hastalarda epikardiyal arterler normal olduğu halde koroner anjiyografi sırasında opak maddenin yavaş ilerlediğini gözlemleyip koroner yavaş akım kavramını ortaya attılar. Günümüze kadar bu klinik antite hakkında çok az bilgi elde edildi, ve etyopatogenezi halen net olarak bilinmemektedir. Daha önceki çalışmalarda etyolojik nedenler arasında mikrovasküler tonus ve rezistans artışının anjinaya sebep olduğu ileri sürülmüştür.⁸⁶⁻⁸⁷⁻⁸⁸

Endotelyumun koroner vasküler rezistansı düzenleyerek koroner kan akımında önemli bir role sahip olduğu bilinmektedir.¹¹⁸⁻¹¹⁹ Koroner risk faktörleri varlığında ve aterosklerozun erken dönemlerinde mikrosirkülasyonda vasküler rezistansta artışa yol açacak fonksiyonel değişiklikler mevcuttur. Bu fonksiyonel değişiklikler genellikle endotelial disfonksiyon olarak tanımlanır ve endotel-bağımlı agonistlere bozulmuş vazodilatör cevapla karakterizedir.¹¹⁹⁻¹²¹

Biz bu çalışmamızda koroner yavaş akımlı hastalarda endotel disfonksiyonu varlığını göstermeyi amaçladık. Bunun için brakial arter endotelial bağımlı dilatör cevap değerlendirildi. Çalışmanın sonunda koroner yavaş akımlı hastalarda endotel bağımlı dilatasyon kaybı saptandığından dolayı; bu çalışma, koroner yavaş akımlı hastalarda endotel fonksiyonunun bozulduğunu gösteren ilk çalışmadır. Koroner yavaş akım Tambe ve arkadaşları⁸⁶ tarafından ilk kez 6 hasta üzerinde tanımlandı ve bu hastalardan bir tanesinde geçirilmiş miyokard infarktüsü mevcuttu. Ayrıca 6 hastanın üçünde egzersiz testinde iskemi mevcuttu. Koroner yavaş akım sebebi olarak da bozulmuş mikrosirkülasyondan dolayı mikrovasküler rezistans artışı ileri sürülerek bu benzersiz anjiyografik bulgudan

“küçük damar hastalığı” kavramı sorumlu tutularak, miyokardiyal yapısal değişikliklerin biyopsiyle ortaya konabileceği düşünüldü.

1986 yılında Mosseri ve arkadaşları⁹³ koroner yavaş akımlı 6 hastanın sağ ventrikül biyopsi örneklerinin inceleyerek; fibromusküler hiperplazi, medial hipertrofi, miyointimal proliferasyon ve mikrovasküler dolaşımında endotelial dejenerasyon varlığını ortaya koydular. Ancak bu hastaların 4 tanesinde istirahat EKG anormallikleri ve hipertansiyon, 1 tanesinde hipertansiyon ve diyabet mevcuttu. Yine bu hastaların ekokardiyografik incelemesinde hepsinde miyokardiyal hipertrofi, 2 vakada da sol ventrikül genişlemesi tespit edildi. Ancak biz ventriküler biyopsilerdeki değişikliklerin eşlik eden hastalıklardan da kaynaklanıyor olabileceğini düşündük.

Daha sonra Mangieri ve arkadaşları⁸⁷ koroner yavaş akım tanısı almış 10 hastanın sol ventrikül biyopsi örneklerini incelediler. Bu hasta grubu nisbeten homojen yapıdaydı ve hiçbirinde kardiyak başka bir hastalık veya sistemik hastalık yoktu. Histopatolojik incelemede hücrel ödeme bağlı endotelial kalınlaşma, kapiller hasar, azalmış lümen çapı tesbit edildi. Ayrıca intrakoroner dipridamol infüzyonu yapılarak 6 hastada yavaş akımın ortadan kalktığını ve normale döndüğünü gözlemlediler. Fakat aynı etki nitrogliserinle elde edilemedi. Bu, nitrogliserinin çapı 200µm'nin altında olan damarlara etki etmemesine buna karşı dipridamolün ise çapı 200 µm'den küçük olan damarlara etkili olmasına bağlandı. Buradan hareketle mikrovasküler yapıdaki histopatolojik anormalliklerin mikrovasküler rezistans artışına sebep olduğu, en azından bu artışı kolaylaştırdığı düşünüldü.

Ancak ne var ki Mangieri ve arkadaşları⁸⁷ yavaş akım tanısını objektif tanı kriterlerine göre değil, görsel olarak koymuşlardır. Bizim çalışmamızda son zamanlarda koroner kan akımının objektif göstergesi olarak kabul edilen timi frame sayısı metoduna göre yavaş akım tanısı kondu. Goel ve arkadaşları⁹¹ koroner yavaş akımlı hastaların %71'inde, normal koroner akımı olanlarda da %42 oranında pozitif egzersiz testi tesbit ederek koroner yavaş akımın

Sendrom X grubunun alt grubu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Biz çalışmamıza normal koronerleri olup egzersiz testi pozitif olan hastaları dahil etmedik.

Endotel kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde ve aynı zamanda aterosklerozun çok erken safhalarının başlangıcında önemli bir rol oynar. Brakiyal arterden akıma bağlı dilatasyonun değerlendirilmesi endotel disfonksiyonunun saptanmasında yaygın olarak kullanılan basit ve noninvaziv bir metoddur. Son yıllarda koroner risk faktörü olanlarda akıma bağlı dilatasyonun azaldığı ve akıma bağlı dilatasyonun koroner endotel disfonksiyonunun, koroner aterosklerozun derecesini ve ciddiyetini tesbit etmede invazif testler kadar duyarlılık gösterdiği ortaya konmuştur.¹¹³ Shear strese arteryel dilatör cevabın NO sentetaz inhibitörleriyle hemen hemen tamamen bloke edilebilmesi nedeniyle akıma bağlı dilatasyonun ağırlıklı olarak endotelden nitrik oksit salınımıyla ilgili olduğu gösterilmiştir.¹¹³ Bizim çalışmamız koroner yavaş akımlı hastalarda brakiyal arterde akıma bağlı dilatasyonun yanı sıra endotelyal nitrik oksit aktivitesinin de bozulduğunu göstermektedir.

Motz ve arkadaşları¹²² anjinası olup koronerleri normal olan 23 hastada koroner kan akımının asetilkolin ve dipiridamole cevabını incelediler ve yaklaşık 20 hastanın asetilkoline cevabının dipiridamole göre az olduğunu tesbit edip; endotel bağımlı dilatör cevabın koronerleri normal fakat anjinası olan hastalarda bozulmuş olduğunu gösterdiler. Ancak bu hastaların çoğunda, endotel-bağımlı dilatör cevabın bozulduğu bilinen arteryel hipertansiyon ve diyabet mevcut idi. Biz çalışmamızda koroner risk faktörü bulunan hastaları dışladık.

Egashira ve arkadaşları¹²³ da normal koronerleri olan ancak anjinası olan hastalarda bozulmuş endotel bağımlı dilatör yanıtı gösterdiler. Onlar hipertansif, hiperkolesterolemik, diyabetik ve diğer koroner arter hastalığı risk faktörü olan hastaları çalışma dışı bıraktılar. Ancak bu çalışmada da dahil edilen hastalarda pozitif egzersiz testi mevcuttu, yani sendrom X grubunda olan hastalar dahil edildi. Dolayısıyla bizim hasta popülasyonundan farklıydılar.

Daha önce de bahsedildiği gibi biz çalışmamızda Sendrom X grubuna giren bireyleri dahil etmemeye özen gösterdik.

Ortalama düzeltilmiş timi frame sayısı akıma bağlı dilatasyonun yüzdesiyle ve nitrogliserine bağlı dilatör cevapla ters orantılıdır. Yani bozulmuş akıma bağlı dilatasyon artmış timi frame sayısı ile karakterizedir. Koroner yavaş akımlı hastalar dışlandığında timi frame sayısı akıma bağlı dilatasyon yüzdesiyle ters orantı gösterdi. Koroner yavaş akımlı hastalarda timi frame sayısı akıma bağlı dilatasyon yada nitrogliserine bağlı dilatör cevapla ilişkili değildi. Bu sonuçlar bizim için sürpriz oldu, çünkü çalışma koroner risk faktörü olmayan ve endotel fonksiyonları üzerine etkili faktörleri incelemek amacıyla dizayn edilmişti. Çalışmanın sonunda ortalama timi frame sayısı endotel disfonksiyonla yakın korelasyon gösterdi ve timi frame sayısının endotel disfonksiyonu için yeni bir risk faktörü olabileceği düşünüldü. Üstelik multipl regresyon analizleri de akıma bağlı dilatasyon yüzdesinin ortalama timi frame sayısı ile ilişkili bağımsız bir değişken olduğunu doğruladı.

Klinik açıdan bakıldığında çalışmaya dahil edilen hastalar homojen bir grubu içeriyordu, ve koroner risk faktörleriyle endotel fonksiyonlarını bozabilecek diğer hastalıkları içermiyordu. Çalışma hastalarımız anjinası olup koronerleri normal ancak opak maddenin distale ulaşmasının yavaş olduğu ve başka bir risk faktörü içermemesi gibi kriterlere özenle dikkat edildiği için hasta sayısı sınırlıydı. Ayrıca timi frame sayısının endotel disfonksiyonu için risk faktörü olduğunu söyleyebilmek için daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğu kanaatine vardık.

Sonuç olarak brakial arter akıma bağlı dilatasyon metodunu kullanarak koroner yavaş akımlı hastalarda endotel fonksiyonlarının bozulduğunu gösterdik. Ayrıca bizim sonuçlarımız aynı zamanda timi frame sayısının endotel disfonksiyonunun yeni bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir.

ÖZET

Koroner yavaş akım anjiyografik olarak opak maddenin doluş ve boşalmasının yavaş olmasıyla karakterize farklı bir anjiyografik bulgu olup bugüne kadar etyoloji ve klinik gidiş hakkında çok az şey bilinmektedir. İlk defa 1972 yılında tanımlanan bu sendrom; göğüs ağrısıyla karakterize olup mikrovasküler rezistans ve tonus artışının opak maddenin yavaş ilerlemesinden sorumlu olduğu ileri sürülse de sebebi tam olarak aydınlatılamamıştır. Biz yaşları 32 ile 57 arasında değişen koroner yavaş akım tanısı almış 27 hastayı (23 erkek, 4 kadın ortalama 47 ± 8 yaş) çalışmaya dahil ettik. Tüm hastalar rutin fizik muayene, ön-arka akciğer filmi, rutin biyokimya, tam kan sayımı, vucut kitle indeksi , EKG, ekokardiyografi ve brakial arter renkli dopler ultrasound işlemlerine tabi tutuldu. Anjiyografik olarak koroner lezyonu olanlar, plak veya ektazisi olanlarla, risk faktörü olan hastalar (hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, sigara, erken menapoz, aile öyküsü), periferik arter hastalığı, kapak hastalığı , kardiyomiyopatisi, pozitif egzersiz testi ve sistemik hastalığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İlaç kullanan hastalarda testlerden 3 gün önce ilaç tedavisi kesildi. Kontrol grubu ise yaş ve cinsiyet bakımından benzer 30 hastadan (22 erkek, 8 kadın, ortalama 47 ± 7 yaş) oluşturuldu. Bu hastalar atipik şikayetler nedeniyle koroner anjiyografi yapıp herhangi bir patoloji tesbit edilmemiş hastalardan oluşturuldu. Kontrol grubundaki hastalarda da herhangi bir risk faktörü yoktu.

Çalışma grubunda olduğu gibi kontrol grubundaki tüm hastalar da rutin biyokimyasal tetkikler, EKG, akciğer grafisi, ekokardiyografi ve brakial arter renkli dopler ultrasound işlemlerine tabi tutuldu. Brakial arter renkli dopler ultrasound değerlendirme; 12 satlık açlıklık ve 12 saat öncesinden alkolü ve kafeinli içecekler alınmaksızın, tüm ilaçlar testten 3 gün önce kesilmiş olarak yapıldı. Ölçüm dirseğin 4-5 cm yukarısında en iyi görüntünün alındığı yerden 3 faz olarak kaydedildi. Bazal çap alındıktan sonra dirsek altında ön kol manşonla 250mmHg'de 5 dakika şişirilmiş olarak tutuldu. Daha sonra kaf aniden indirilerek

akımda elde edilen artış reaktif hiperemi olarak kabul edildi ve bu endotel bağımlı dilatasyonu oluşturdu. Kaf indirilmeden 30 saniye önce ve 90 saniye sonra arter çapı ölçüldü. 15 dakika arter çapının normale dönmesi beklenip bazal çap tekrar ölçüldü. Üçüncü faz olarak da nitrogliserin dilaltı (0.3 mg) verilerek arter çapı ölçüldü ve bu da endotelden bağımsız dilatör cevap olarak kabul edildi.

Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi bakımından fark yoktu. Her iki grup timi frame sayısı bakımından kıyaslandığında koroner yavaş akım grubunda kontrol grubuna göre timi frame sayısı belirgin derecede artmış olarak bulundu.

İstirahatteki brakiyal arter çapları bakımından her iki grup arasında fark yoktu.

(Koroner yavaş akım grubunda 5.11 ± 0.04 mm ve kontrol grubunda 4.96 ± 0.06 mm)

Koroner yavaş akımlı hastalarda akıma bağlı dilatasyon kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşüktü. (Hasta grubunda 3.48 ± 0.10 % ve kontrol grubunda 9.11 ± 0.10 % $p < 0.001$)

Nitrogliserine bağlı dilatör yanıt açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

(Hasta grubunda 16.8 ± 1.1 % kontrol grubunda 17.1 ± 1.1 % $p = 0.87$)

Ortalama düzeltilmiş timi frame sayısı ile akıma bağlı dilatasyon yüzdesi arasındaki ilişkiyi araştırmak için basit regresyon analizi kullanıldı. Ortalama düzeltilmiş timi frame sayısı akıma bağlı dilatasyon yüzdesi ile güçlü fakat ters bir ilişki gösterdi. ($r = -0.29$, $p < 0.05$)

Ortalama düzeltilmiş timi frame sayısının yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, ortalama kan basıncı, total ve HDL kolesterol, kan şekeri, bazal brakiyal arter çapı, akıma bağlı dilatasyon yüzdesi ve nitrogliserine bağlı dilatasyon yüzdesiyle ilişkisini test etmek için multipl regresyon analizi yapıldı. Ortalama düzeltilmiş timi frame sayısı bunlardan sadece akıma bağlı dilatasyon yüzdesiyle ters ilişki gösterdi. ($r = -0.37$, $p < 0.05$)

Ortalama düzeltilmiş timi frame sayısı ayrıca tüm 57 hastanın basit regresyon analiziyle nitrogliserine bağlı dilatör cevapla da ters ilişki gösterdi. ($r = -0.23$, $p < 0.05$)

Ancak hastalar ortalama düzeltilmiş timi frame sayısına göre ayrıldığında ortalama düzeltilmiş timi frame sayısı her iki grupta dilatasyon yüzdesiyle ters ilişki göstermedi.

Sonuç olarak; koroner yavaş akımlı hastalarda opak maddenin doluş ve boşalmasının sebebi olarak mikrovasküler seviyede bir takım değişikliklerin olduğu iyi bilinmektedir. Ancak bu hastalarda mikrovasküler değişikliklerin sebebi henüz net olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmamız, koroner yavaş akımlı hastalarda ateroskleroz gelişiminde anahtar rolü olduğu bilinen endotel disfonksiyonunun varlığını ortaya koydu. Ayrıca ortalama timi frame sayısı ile endotel disfonksiyonu arasında bir ilişki olabileceğini ancak bu konuda daha geniş seriler içeren çalışmalara ihtiyaç olduğunu gösterdi.



KAYNAKLAR

- 1-Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction. From physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:61.
- 2-Ruschitzka FT, Noll G, Luscher TF. The endothelium in coronary artery disease. *Cardiology* 1997; 88:3.
- 3-Bombeli T, Mueller M, Haeberli A. Anticoagulant properties of the vascular endothelium. *Thromb Haemost* 1997; 77:408.
- 4-Ross R. Atherosclerosis –an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340:115-26.
- 5-Schlant RC, Alexander RW et al. Diagnosis and management of patients with chronic ischemic disease. *Hurst's the Heart* , 9th edition New York: Mc Graw –Hill; 1998:1275.
- 6-Vita JA, Treasure CB, Yeung AC, et al. Patients with evidence of coronary endothelial dysfunction as assessed by acetylcholine infusion demonstrate marked increase in sensitivity to constrictor effects of catecholamines. *Circulation* 1992; 85: 1390-97.
- 7-Minamino T, Kitakaze M, Matsumura Y, et al. Impact of coronary risk factors on contribution of nitric oxide and adenosine to metabolic coronary vasodilation in humans. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1274-79.
- 8-Rossen JD, Oskarsson H, Minor RI Jr et al. Effect of adenosine antagonism on metabolically mediated coronary vasodilation in humans. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1421-26.
- 9-Embrey RP, Brooks LA, Dellsperger KC. Mechanism of coronary microvascular responses to metabolic stimulation. *Cardiovas Res* 1997;35: 148-57
- 10-Meredith IT, Currie KE, Anderson TJ, et al. Postischemic vasodilation in human forearm is dependent on endothelium-derived nitric oxide. *Am J Physiol* 1996; H1435-40.
- 11-Xu WM, Liu LZ. Nitric oxide . From a mysterious labile factor to the molecule of the Nobel Prize. Recent progress in nitric oxide research. *Cell Res* 1999;8:251-58.

- 12-Furchgott: The 1996 Albert Lasker Medical Research Awards. The discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *JAMA* 1996;276: 1186-88.
- 13-Kinlay S, Selwyn AP, Delagrang D, et al. Biological mechanisms for the clinical success of lipid-lowering in coronary artery disease and the use of surrogate end-points. *Curr Opin Lipidol* 1996;;389-97
- 14-Murad F. Nitric oxide signaling. Would you believe that a simple free radical could be a second messenger, autacoid, paracrine substance, neurotransmitter, and hormone? *Recent Prog Horm Res* 1998;53:43-59.
- 15-Smits P, Williams SB, Lipson DE, et al. Endothelial release of nitric oxide contributes to the vasodilator effect of adenosine in humans. *Circulation* 1995;92:2135-41.
- 16-Duffy SJ, Castle SF, Harper RW, Meredith IY. Contribution of vasodilator prostanoids and nitric oxide to resting flow, metabolic vasodilation, and flow-mediated dilatation in human coronary circulation. *Circulation* 1999; 100:1951-57.
- 17-Thorne S, Mullen MJ, Clarkson P, et al. Early endothelial dysfunction in adults at risk from atherosclerosis. Different responses to L-arginine. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:110-16.
- 18-Fleming I, Busse R. NO: The primary EDRF. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:5.
- 19-Tousoulis D, Crake T, Tentolouris C, et al. Effect of inhibitions of nitric oxide synthesis in proximal and distal segments in patients with normal arteries and in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25(suppl):117A.
- 20-Tousoulis D, Tentolouris C, Crake T, et al. Basal and flow-mediated nitric oxide production by atheromatous coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1256.
- 21-Bassenge E. Control of coronary blood flow by autacoids. *Basic Res Cardiol* 1995; 90:112.

- 22-Campbell WB, Harder DR. Endothelium-derived hyperpolarizing factors and vascular cytochrome P450 metabolites of arachidonic acid in the regulation of tone. *Circ Res* 1999;84:484-88.
- 23-Feletou M, Vanhoutte PM. The alternative: EDHF. *J Moll Cell Cardiol* 1999;31:15-22.
- 24-Baursachs J, Popp R, Fleming I, Busse R. Nitric oxide and endothelium-derived hyperpolarizing factor: Formation and interactions. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acides* 1997; 57:439-46.
- 25-Nade K, Hou Y, Ruan X, et al. Anti-inflammatory properties of cytochrome P450 epoxidase-derived eicosanoids. *Science* 1999;285:1276-79.
- 26-Edlund A, Berglund B, van Dorne D, et al. Coronary flow regulation in patients with ischemic heart disease. Release of purines and prostacyclin and the effect of inhibitors of prostaglandin formation. *Circulation* 1985; 71:1113-20
- 27-FitzGerald GA, Smith B, Pederson AK, Brash AR. Increased prostacyclin biosynthesis in patients with severe atherosclerosis and platelet activation. *N Engl J Med* 1984;310:1065-68.
- 28- Fuster V, Alexander R:W, O'Rourke R:A. *Hurst The Heart* 10th ed. 2001;37:1109-26.
- 29-Ortega Mateo A, Artinano AA. Highlights on endothelins. A review. *Pharmacol Res* 1997;36:339-51.
- 30-Braunwald , Zipes, Libby. *Heart Disease* 6th edit. 2001;34:1091-1102.
- 31-Zouki C, Baron C, Fournier A, Filep JG. Endothelin-1 enhances neutrophil adhesion to human coronary artery endothelial cells. Role of ET(A) receptors and platelet-activating factor. *Br J Pharmacol* 1999; 127:969-79.
- 32-Luscher TF, Oemar BS, Boulanger CM, et al. Molecular and cellular biology of endothelin and its receptors. In: *Molecular Reviews*. London: Chapman & Hall; 1996:96
- 33-Vallance P, Callier J, Bhagat K. Infection, inflammation and infarction: Does acute endothelial dysfunction provide a link? *Lancet* 1997;349:1391.

- 34-Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91: 2844. Maseri A, Sanna T. The role of plaque fissures in unstable angina: Fact or fiction? *Eur Heart J* 1998;19 (suppl K):K2.
- 35-Kinlay S, Selwyn AP, Delagrange D, et al. Biological mechanisms for the clinical success of lipid-lowering in coronary artery disease and the use of surrogate end-points. *Curr Opin Lipidol* 1996;;389-97
- 36-Steinberg D, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997; 95: 1062-71.
- 37-Inoue T, Saniabadi AR, Matsunaga R, et al. Impaired endothelium-dependent acetylcholin-induced coronary artery relaxation in patients with high serum remnant lipoprotein particles. *Atherosclerosis* 1998;139:363-67.
- 38-Raitakari OT, Adams MR, Celermajer DS. Effect of Lp(a) on the early functional and structural changes of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 990-95.
- 39-Toikka JO, Ahotupa M, Viikari JS, et al. Constantly low HDL-cholesterol concentration relates to endothelial dysfunction and increased in vivo LDL-oxidation in healthy young men. *Atherosclerosis* 1999; 147:133-38.
- 40-Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK ,et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998 ; 97:1695-1701-7.
- 41-Pinto S, Viridis A, Ghiadoni L et al. Endogenous estrogen and acetylcholin-induced vasodilation in normotensive women. *Hypertension* 1997;29:268-73.
- 42-Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, et al. T-786 C mutation in the 5' flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation* 1999;99:2864-70.
- 43-Calver A, Coollier J, Vallance P. Forearm blood flow responses to nitric oxide synthase inhibitor in patients with treated essential hypertension. *Cardiovasc Res* 1994;28:1720-25.

- 44-Stamler JS, Loh E, Roddy MA, et al. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. *Circulation* 1994;89:2035-40.
- 45-Quyyumi AA, Dakak N, Mulcahy D et al. Nitric oxide activity in the atherosclerotic human coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:308-17.
- 46-Selwyn AP, Kinlay S, Libby P, Ganz P. Atherogenic lipids, vascular dysfunction, and clinical signs of ischemic heart disease. *Circulation* 1997; 95:5-7.
- 47-Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, et al. Contribution of the nitric oxide to metabolic coronary vasodilation in the human heart. *Circulation* 1995; 92:320-26.
- 48-Selwyn AP, Kinlay S, Creager M, et al. Cell dysfunction in atherosclerosis and in the ischemic manifestations of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;79:17-32.
- 49-Gordon JB, Ganz P, Nabel et al. Atherosclerosis influences the vasomotor response of epicardial coronary arteries to exercise. *J Clin Invest* 1989; 83: 1946-52.
- 50-Yeung AC, Vekshetein VI, Krantz DS, et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 1991;325:324-28.
- 51-Andrews TC, Raby K, Barry J, et al. Effect of cholesterol reduction on myocardial ischemia in patients with coronary disease. *Circulation* 1997;95:324-28.
- 52-O'Rourke RA. Chest pain. IN:Schlant RC, Alexander RW, O'Rourke RA, et al., eds. *The Heart*, 8th ed. New York: Mc Graw-Hill 1994;459-67.
- 53-Sampson JJ, Cheitlin M. Pathophysiology and differential diagnosis of cardiac pain. *Prog Cardiovasc Dis* 1971;13:507-31.
- 54-Maseri A, ed. *Ischemic Heart Disease*. New York : Churchill Livingstone;1995;1-713.
- 55-Joseph G, Murphy. *Mayo Clinic Cardiology Review second Edition* 2001;907-19.
- 56-Camici PG, Marraccini P, Lorenzoni R, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome X: Response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1461.

- 57-Murakami H, Urabe K, Nishimura M. Inappropriate microvascular constriction produced transient ST-segment elevation in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1287.
- 58-Cannon RO III. The sensitive heart. A syndrome of abnormal cardiac pain perception. *JAMA* 1995; 273:883.
- 59-Rosana GM, Kaski JC, Arie S, et al. Failure to demonstrate myocardial ischemia in patients with angina and normal coronary arteries. Evaluation by continuous coronary sinus pH monitoring and lactate metabolism. *Eur Heart J* 1996;17:1175.
- 60-Rosen SD, Uren NG, Kaski JC, et al. Coronary Vasodilator reserve , pain perception ,and sex in patients with syndrome X. *Circulation* 1994;90:50.
- 61- Michaelides A, Ryan JM, VanFossen D, et al. Exercise-induced QRS prolongation in patients with coronary artery disease: A marker of myocardial ischemia. *Am Heart J* 1993,126:1320.
- 62-Kemp HG, Kronmull RA, Vlietstra RE,et al. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms.A CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:479.
- 63-Pupita G, Kaski JC, Galassi AR, et al. Long-term variability of angina pectoris and electrocardiographic signs of ischemia in syndrome X. *Am J Cardiol* 1989;64:139.
- 64-Waller BF. Atherosclerotic and nonatherosclerotic coronary artery factors in myocardial infarction. In:Pepine CJ, ed. *Acute Myocardial Infarction*. Philedelphia: Davis;1989;29-104.
- 65-Alpert JS, Braunwald E. Acute myocardial infarction: Pathological, pathophysiological and clinical manifestations.In.Braunwald E, ed.*Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*.Philedelphia: Saunders; 1984:1262-1300.
- 66-Eliot RS, Baroldi G. Necropsy studies in myocardial infarction with minimal or no coronary luminal reduction due to atherosclerosis. *Circulation* 1974;49:1127-31.

- 67-Cheitlin MD, McAllister HA, deCastro CM. Myocardial infarction without atherosclerosis. *JAMA* 1975;235:951-59.
- 68-Baim DS, Harrison DC. Nonatherosclerotic coronary heart disease (including coronary artery spasm). In: Hurst JW et al. eds. *The Heart*, 5th ed. New York: McGraw-Hill; 1982; 1158-70.
- 69-Kemp HG, Elliot W, Gorlin RD. The anginal syndrome with normal coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians* 1967;80:59.
- 70-Dwyer EM, Wlener L, Cox JW. Angina pectoris in patients with normal and abnormal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1969;23:639-43.
- 71-Neaii WA, Kassebaum DG, Judkins MP. Myocardial hypoxia as the basis for angina pectoris in a patient with normal coronary arteriograms. *N Engl J Med* 1968;279:789.
- 72-Greenberg MA, Grose RM, Reuburger N, et al. Impaired coronary vasodilator responsiveness as a cause of lactate production during pacing induced ischemia in patients with angina pectoris and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:743-51.
- 73-Mammoharsingn P, Parker JO. Angina pectoris with normal coronary arteriograms: hemodynamic and metabolic response to atrial pacing. *Am Heart J* 1975;90:555-61.
- 74-Rosano GMC, Kaski JC, Arie S, Percine WI. Failure to demonstrate myocardial ischemia in patients with angina and normal coronary sinus pH monitoring and lactate metabolism. *Eur Heart J* 1996;17:1175-80.
- 75-Vrints C, Herman AG. Role of the endothelium in the regulation of coronary artery tone. *Acta Cardiol* 1991;46:399-418.
- 76-Bertolet BD, Pepine CJ. The vascular endothelium as a key to understanding coronary spasm and syndrome X. *Curr Opin Cardiol* 1991;6:496-502.
- 77-Quyyumi AA, Cannon RO III, Panza JA, et al. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation* 1992;86:1864-71.

- 78-Egashira K, Inonu T, Hirooka Y et al. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993;328:1659-64.
- 79-Cannon RO, Bonow RO, Bacharach SL, et al. Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries, and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 1985;71:218.
- 80-Cox ID, Botker HE, Bagger JP, et al. Elevated endothelin concentrations are associated with reduced coronary vasomotor responses in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:455.
- 81-Geltman EM, Henes CG, Senneff MJ, et al. Increased myocardial perfusion at rest and diminished perfusion reserve in patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:586.
- 82-Vrints CJ, Bult H, Hitter E, et al. Impaired endothelium-dependent cholinergic coronary vasodilation in patients with angina and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:21.
- 83-Panza JA, Laurienzo JM, Curiel RV, et al. Investigation of the mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using transesophageal dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:293.
- 84-Pupita G, Kaski JC, Galassi AR, et al. Long-term variability of angina pectoris and electrocardiographic signs of ischemia in syndrome X. *Am J Cardiol* 1989;64:139.
- 85-Lanza GA, Maseri A. Diagnosis and treatment of coronary artery spasm. *Cardiol Rev* 1996;1:1.
- 86-Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, et al. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries. A new angiographic finding. *Am Heart J*. 1972;84:66-71.

- 87- Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: Clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet and Cardiovasc Diagn.* 1996;37:375-381.
- 88- Goel P.G, Gupta S.K, Agarwai A, Kapoor A. Slow Coronary Flow: A Distinct Angiographic Subgroup in Syndrome X. *Angiology* 2001;52:507-14.
- 89-Koopoer A, Goel PK, Gupta S. Slow coronary flow-a cause for angina with ST elevation and normal coronary arteries. *Int J Cardiol* 1998;67:257-61.
- 90-Yaymaci B, Dagdelen S, Bozbuga N, et al. The response of the myocardial metabolism to atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int. J Cardiol* 2001; 78:151-156.
- 91-Shapiro LM, Crake T, Poole-Wilson PA. Is altered cardiac sensation responsible for chest pain syndromes and normal coronary angiograms. *Acta Med Scand* 1985;694(Suppl) 58-68.
- 92-6-16.Cesar CAM, Ramires JAF, Serrano CV, et al. Slow coronary run-off in patients with angina pectoris: clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. *Brazilian J Med Biol Res* 1996;29:605-13
- 93-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* 1986;5:964-972.
- 94-Gupta MP, Zoneraich S, Zeitlin W, Zoneraich O, D'Angelo W: Scleroderma heart disease with slow flow velocity in coronary arteries. *Chest* 1977;67:116.
- 95-Hoffman JIE. Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation* 1984;70:153
- 96-Strauer BE, Brune I, Schenk H, Knoll D, Perings E. Lupus cardiomyopathy: cardiac mechanics, hemodynamics and coronary blood flow in uncomplicated systemic lupus erythematosus. *Am Heart J* 1976;92:715.

97-Cannon RO, Rosing DR, Maron BJ et al. Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. *Circulation* 1985;71:234.

98- Cannon ROIII, Watson RM,Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *JACC*;1983;1:1359-73.

99-Legrand V, Hodgson J McB, Bates ER, et al. Abnormal coronary flow reserve and radionuclide exercise test results in patients with normal coronary angiograms. *Am J Coll Cardiol* 1985;6:1245-53.

100-Cannon RO III; Watson RM, Rosing DR, et al. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *Am J Cardiol* 1985;56:242-46.

101- Lierde VJ, Vrolix M, Sionis D, et al. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with “slow dye progression” in the coronary arteries. *Cathet and Cardiovasc Diagn.* 1991;23:117-120.

102-Bassenge E, Mulsch A. Anti-ischemic actions of molsidomine by venous and large coronary dilatation in combination with anti-platelet effects. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989;14(S11):S23-28

103-Opherk D, Zebe H, Weihe. et al. Reduced coronary dilator capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary angiograms. *Circulation* 1981;63:817

104-1-10 Ciavolella M, Avella A, Bellagamba S, Mangieri E, Nigri A, Reale A. Angina and normal epicardial coronary arteries.Radionuclide features and pathophysiological implications at long-term follow-up. *Coronary Artery Dis* 1994;5:493-99.

105-The TIMI Study Group. The Trombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. *N Engl J Med.* 1985;312:932-36

- 106- Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. For the TIMI 4 Study Group. TIMI frame count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996;93:879-88.
- 107- Abacı A, Oğuzhan A, Eryol N.K, Ergin A. Effect of potential confounding factors on the Trombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) trial Frame count and its reproducibility. *Circulation* 1999;100:2219-23.
- 108-Haynes WG, Strachan FE, Webb DJ. Endothelial ETA and ETB receptors cause vasoconstriction of human resistance and capacitance vessels in vivo. *Circulation* 1995;92:357-63.
- 109- Kelley KO, Gould KL. Coronary reactive hyperaemia after brief occlusion and after deoxygenated perfusion. *Cardiovasc Res* 1981;15:615-22.
- 110-Dole WP, Montville WJ, Bishop VS. Dependency of myocardial reactive hyperemia on coronary artery pressure in the dog. *Am J Physiol* 1981;240:H709-H715.
- 111-Celermajer Ds, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111-15.
- 112-Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:325-33.
- 113-Olli T, Raitakari , Celermajer D.S. Flow mediated-dilatation. Blackwell Science Ltd *Br J Clin Pharmacol* 50, 397-404.
- 114-Adams MR, Robinson J, Sorenson KE, Deanfield JE, Celermajer DS. Normal ranges for brachial artery flow-mediated dilatation: a non-invasive ultrasound test of flow-mediated dilatation. *J Vasc Invest* 1996;2:146-50.
- 115-Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilatation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1468-74.

- 116- Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ. Aging is related with endothelial dysfunction in healthy men years before the age-related decline in woman. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:471-76.
- 117-Bassange E, Busse R. Endothelial modulation of coronary tone. *Prog Cardiovasc Dis.* 1988;30:349-380.
- 118-Lücher TF, Richard V, Tschudi M, et al. Endothelial control of vascular tone in large and small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15:512-527.
- 119-Kuo L, Davis MJ, Cannon S, et al. Pathophysiological consequences of atherosclerosis extend into the coronary microcirculation. Restoration of endothelium-dependent responses by L-arginine. *Circ Res.*1992;70:465-476.
- 120-Zeiher AM, Drexler H, Saurbier B, et al. Endothelium-mediated coronary blood flow modulation in humans: effects of age atherosclerosis, hypercholesterolemia, and hypertension. *J Clin Invest.* 1993; 92:652-662.
- 121-Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993;262:801-809.
- 122- Motz W, Voggt M, Rabenau O, et al. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1991;68:996-1003.
- 123- Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Maruoka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Takeshita A. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* 1993;91:29-37.