

**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANA BİLİM DALI**

**KORONER YAVAŞ AKIMI OLAN HASTALARDA SOL VENTRİKÜL
DİYASTOLİK FONKSİYONUNUN KONVANSİYONEL VE DOKU DOPPLER
EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TEZ YÖNETİCİSİ
YRD. DOÇ. DR. GÜLİZAR SÖKMEN**

**DR. ARIF SÜNER
UZMANLIK TEZİ
KAHRAMANMARAŞ 2008**

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem boyunca yetişmemde emeği geçen başta tez danışmam ve ihtisasa başladığımda ilk kendisini tanıdığım Yrd.Doç.Dr. Gülizar Sökmen'e, anabilim dalı başkanımız sayın Prof.Dr. Cemal Tuncer'e, Doç.Dr. Aytekin Güven'e, Yrd.Doç.Dr. Abdullah Sökmen'e, Yrd.Doç.Dr. Gürkan Acar'a, Yrd.Doç.Dr. Ahmet Akçay'a ilgilerinden ve desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

Çalışma arkadaşlarım Dr. Murat Köleoğlu'na, Dr. Burak Altun'a, Dr. Sedat Köroğlu'na, Dr. Sıla Yalçıntaş'a, Dr. Alper Nacar'a, Dr. Hakan Kaya'ya teşekkür ederim.

Özverileri ile kardiyoloji servisinde iyi bir çalışma ortamı sağladıkları için tüm kardiyoloji hemşire ve personeline ayrıca teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II-III
TABLO LİSTESİ	IV
ŞEKİL LİSTESİ	V
ÖZET	VI
ANAHTAR SÖZCÜK	VI
ABSTRACT	VII
KEYWORDS	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Bölgesel Kan Akımı Regülasyonu	3
2.1.1. Kan Akımı Dinamiği	3
2.1.2. Kan Damarlarının Endotelial Kontrolü	4
2.1.3. Kan Damarlarının Nöronal Kontrolü	5
2.2. Koroner Dolaşımın Fizyolojisi	5
2.2.1. Koroner Kan Akımını Etkileyen Fiziksel Faktörler	6
2.2.2. Koroner Kan Akımını Etkileyen Humoral Faktörler	7
2.2.3. Koroner Kan Akımını Etkileyen Nöronal Faktörler	8
2.2.4. Koroner Kollateral Dolaşım	8
2.2.5. Koroner Kan Akımının Dağılımı	8
2.3. Yavaş Koroner Akım Fenomeni	8
2.3.1. Giriş ve Etiyopatogenez	8
2.3.2. Klinik Prezantasyon	11
2.3.3. Tanı	11
2.3.4. Tedavi	12
2.4. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonu	13
2.4.1. Diyastolün Tanımı	13
2.4.2. Diyastolik Fazlar	13
2.4.3. Diyastolik Fonksiyonunun Konvansiyonel Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi	15
2.4.3.1. Diyastolik Disfonksiyon	15

2.4.4. Diyastolik Fonksiyonunun Doku Doppler Ekokardiyografi Değerlendirilmesi	18
2.4.4.1. Giriş	18
2.4.4.2. Renkli Doku Doppler	19
2.4.4.3. Pulsed Wave Doku Doppler	19
2.4.4.4. Normal Pulsed Wave Doku Doppler Paterni	19
2.4.5. Pulsed Wave Doku Doppler Görüntüleme İle Diyastolik Disfonksiyon	22
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1. Hasta Popülasyonu ve Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	26
3.2. Anjiyografi	26
3.3. Ekokardiyografik İnceleme	27
3.4. İstatiksel Analiz	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	33-38
6. KAYNAKLAR	39

TABLO LİSTESİ

Tablo I. TIMI akım derecelendirmesi	13
Tablo II. Çalışma grubunun temel klinik özellikleri	29
Tablo III. Çalışma grubunun TIMI kare sayısı	29
Tablo IV. Çalışma Grubunun Konvansiyonel Ekokardiyografik değerleri	30
Tablo V. Mitral annulusun iki ve dört boşluk görüntülerden alınan kesintili doku Doppler değerleri	31

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Damar yatağı ve rijid tüpteki akım üzerine perfüzyon basıncının etkisi	5
Şekil 2. Sol ve sağ koroner arterlerdeki fazik koroner kan akımının karşılaştırılması	8
Şekil 3. TIMI kare sayısı metodu	14
Şekil 4. Farklı diyastolik fonksiyon derecelerinde transmitral akımlarının karşılaştırılması	18
Şekil 5. Apikal 4 boşluktan kaydedilen, posteriyor setpum, bazal segmentine ait normal PWDD örneği.	22
Şekil 6. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun ekokardiyografi ile derecelendirilmesi	25

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Miyokard iskemisini düşündüren anjinal yakınmaları olan ve anjiyografide koroner arterleri normal saptanan hastalarda göğüs ağrısının nedenini açıklamak klinikte sık karşılaşılan bir sorundur. Göğüs ağrısı olan ve miyokard iskemisinin noninvaziv testler ile tespit edildiği, ancak normal koroner anatomiye sahip bazı hastalar 'kardiyak sendrom X' olarak adlandırılmıştır¹. Yapılan çalışmalarda, kardiyak sendrom X hastalarının koroner akım rezervinde yetersizlik olduğu, sonuçta mikrovasküler rezistansın arttığı tespit edilmiştir^{2,3}.

Bazı hastaların koroner anjiyografisinde normal koroner anatomiye rağmen opak maddenin koronerlerin distaline daha geç ulaştığı tespit edilmiştir. Bu durum 'Koroner Yavaş Akım (KYA)' olarak isimlendirilmiştir⁴. Yapılan birçok çalışmada bu durumun sebebinin, endotel disfonksiyonu, vazomotor disfonksiyon, mikrovasküler bozukluk veya diffüz okluziv hastalık olabileceği görülmüştür⁴⁻⁸. Pekdemir ve arkadaşlarının yaptığı üç ayrı çalışmada koroner yavaş akım hastalarının önemli bir kısmında koroner arterlerde intimal kalınlaşma, yaygın kalsifikasyon ve lümen düzensizliği yapmayan aterom plakları olduğu gösterilmiştir⁹⁻¹¹. Bunlara dayanarak daha önceleri kardiyak sendrom X'in bir alt grubu olarak değerlendirilen KYA'ı koroner arter hastalığı olarak değerlendirmek daha doğru olacaktır¹².

Ekokardiyografi, kalbin çoğu yapısal ve fonksiyonel özelliğini değerlendirmeye yarayan noninvaziv, kolay uygulanabilen ve nispeten ucuz bir yöntemdir. Ekokardiyografi ile tespit edilen diyastolik disfonksiyon koroner arter hastalığının erken bir bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir¹³. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, otonomik nöropati, mikroanjiyopati, dislipidemi ve insülin rezistansı diyastolik disfonksiyonun olası nedenleri arasındadır¹⁴. Doku Doppler ekokardiyografi son yıllarda yaygın olarak kullanılan, oldukça faydalı ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. İlk kez 1989'da tarif edilen doku Doppler görüntüleme (DDG) tekniği, konvansiyonel pulsed Dopplerin modifiye yöntemidir. Miyokardiyal hızlar analiz edilerek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. Rutin klinik kullanıma henüz girmese de ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilinecek kolay

uygulanabilir ve noninvazif bir tekniktir. Doku Doppler yöntemi ön yük ile kalp hızından daha az etkilenen bir yöntemdir¹⁵. Mitral annulusten alınan pulsed doku Doppler indekslerinin konvansiyonel Doppler metodlarından daha duyarlı olduğu ve dolun basınçlarından daha az etkilendiği bildirilmiştir¹⁶⁻¹⁹.

İskemik kalp hastalığında sol ventrikül diyastolik fonksiyonu sistolik fonksiyondan daha önce bozular ve bu fonksiyon bozukluğu globalden ziyade bölgeseldir. KYA'ın sol ventrikül diyastolik fonksiyonu üzerine etkisi yeterince bilinmemektedir.

Biz bu çalışmamızda KYA tanısı konulan hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu konvansiyonel parametrelere ilaveten doku Doppler ekokardiyografi parametrelerini kullanarak incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bölgesel Kan Akımı Regülasyonu

2.1.1. Kan Akımı Dinamiği

Vücudun herhangi bir organına giden kan akımının miktarı arteriyel ve venöz basınç farkı ve organdaki vasküler direnç ile belirlenir. Egzersiz, yemek yeme ve emosyonel stres gibi birçok durumda, arteriyovenöz (A-V) basınç farkının değişmesine rağmen kan akımı dağılımındaki değişikliklerin çoğu organın vasküler direncindeki değişimler ile belirlenir^{20,21}. Vasküler direnci belirleyen major mekanizmalar damar çapında değişim ve yeni vasküler kanalların açılmasıdır. Vasküler direncin çoğu küçük arter ve arteriyoller seviyesinde belirlenir. Kan akımına karşı olan direnç (Resistance): $R=80 \times \text{iki nokta arasındaki ortalama basınç farkı } (\Delta P) / \text{iki nokta arasındaki ortalama kan akımı } (F)$ formülü ile hesaplanır ve birimi dyn.sn.cm^{-5} 'tir²². Diğer bir deyişle bir organa gelen kan akımı, akıma karşı olan direnç ve A-V basınç farkına bağlıdır ($F=\Delta P/R$).

İletkenlik, damarda belli bir basınç farkıyla akan kan miktarının ölçüsüdür ve genellikle ml/sn/mHg olarak ifade edilir. İletkenlik damar direncinin tersidir.

$$\text{İletkenlik } (I)=1/\text{direnç}(R)$$

İletkenlik damar çapı ile doğru orantılı olarak belirgin biçimde artar. Damar içinde laminer akım vardır. Bu, kanın uzun, düz bir damardan sabit bir hızda akışı olarak tanımlanır. Damara değen tabakadaki sıvı molekülleri, çeperle arasındaki adhezyon kuvveti nedeniyle zor hareket ederken ortadaki sıvı daha hızlı hareket eder çünkü orta bölümlerle çeper arasında birçok molekül tabakası vardır ve bunlar birbiri üzerinden kayarak akarlar. Küçük damarlarda hemen bütün kan kitlesi çepere yakın olduğu için çok yavaş akar, orta kesimde hızlı akış yoktur. Damar içi total kan akımının ortalama hızı;

$$V (\text{hız}) = \Delta P \times r^2 / 8 \times n \times l \text{ formülüyle hesaplanır.}$$

ΔP , basınç farkını (mmHg), r damar yarıçapını, n viskoziteyi ve l damar uzunluğunu göstermektedir.

Yine buradan yola çıkarak, belli bir zamandaki kan akımı miktarının (Q), hızın (v), enine kesit alanı (πr^2) ile çarpımına eşit olduğu bulunur,

$$Q(\text{akım}) = V \times \pi r^2 = \pi \times \Delta P \times r^4 / 8 \times n \times l$$

Bu, Poiseulle yasası olarak bilinen eşitliği verir.

Burada, kan akım hızının yarıçapın dördüncü kuvvetiyle orantılı oluşu, kan akımının en önemli belirleyicisinin damar yarıçapı olduğunu göstermektedir.

Normal kan damarlarının tümü bir miktar genişleyebilme özelliğine sahiptir. Artan intralüminal basınç, damar duvarındaki transmural basıncı ve damar çapını artırır. Bu etki Şekil-1'de görülmektedir. Akım, geniş bir perfüzyon basıncı aralığında sabit tutulmaktadır. 20 mmHg civarlarında akım tamamen kesilir, bu nokta "*kritik kapanma basıncı*" ya da "*kritik akım basıncı*" olarak adlandırılır. Genişleyebilme miktarı, damarın sertlik (tonus) ve intralüminal–external basınç farkı olan "*genişleme basıncına*" bağlıdır. Sertlik, damarın geometrisi ve damar duvarının mekanik özelliklerine bağlıdır. Damarın gerilmesine bağlı olarak düz kasların kasılmasına "*miyojenik tonus*" denir. Bu kan akımının lokal otoregülasyonunda önemli rol oynar²³.

Vasküler tonusun regülasyonu (*damar dinamiği*) olarak adlandırılır²³. Bu regülasyonda rol alan major faktörler:

a-Metabolik, kimyasal ve hormonal maddeler (kanda taşınan veya lokal olarak yapılan)

b-Basınç (duvar gerilimi)

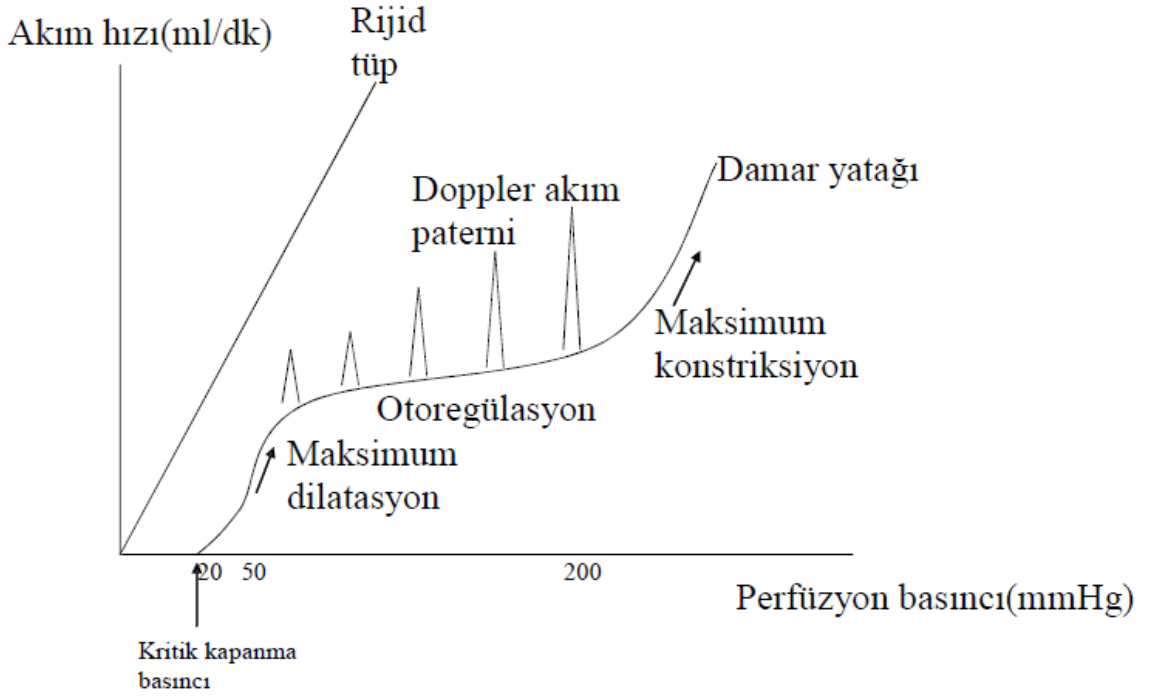
c-Akım (sıyırılma stresi)

d-Kan damarlarını innerve eden otonom sinir sistemi ve lokal olarak salınan nörepinefrin (NE) ve asetilkolindir (Ach).²⁴

Çoğu sistemik arterde ve olasılıkla venlerde, hipoksiye ve/veya parsiyel karbondioksit basıncı (pCO₂) artışına vasodilatasyon ile cevap verilir. Hipoksiye yanıt olan vazodilatasyon potasyum (K⁺) konsantrasyonundaki artışla önemli oranda arttırılır. Nitrik oksit (NO) olarak da bilinen endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF)²⁵, endotelin²⁶, nöropeptidler, ve diğer vasoaktif peptidler, prostaglandinler, laktik asid, histamin ve bilinmeyen bazı metabolik ürünler damar dinamiğinin lokal kontrolünde çok önemlidir. Beyin damarları pCO₂'ye, koroner damarlar ise parsiyel oksijen basıncı (pO₂)'na daha duyarlıdır²⁷. Hipoksi çok aşırı olmadığı müddetçe, hipoksiye olan vasodilatör yanıt, direkt pO₂ etkisinden ziyade metabolit adenosin aracılığı ile olur. Bu metabolik etkenler, çoğu dokuda otonom sinir sistemi ile sinerjistik olarak çalışırlar²⁸.

2.1.2. Kan Damarlarının Endotelial Kontrolü

Endotel, arteriyel ve arterioller tonusun modülasyonunda aktif bir rol oynar.



Şekil-1: Damar yatağı ve rijid tüpteki akım üzerine perfüzyon basıncının etkisi²³

NO, siklik GMP (cGMP) aracılığı ile hücre içi serbest kalsiyumu (Ca^{++}) azaltarak vazodilatasyona neden olur²⁹. NO, Ach, adenzin mono fosfat (AMP), adenzin difosfat (ADP), adenzin trifosfat (ATP), substans P, histamin, bradikinin ve serotonin gibi birçok vazoaaktif maddeye olan lokal vasküler cevabın önemli bir modülatörüdür. Çoğu damar yatağında artmış akımla oluşan sıyrılma (shear) stresine cevap olarak endotelden NO salınır ve vazodilatasyona sebep olur. Endotel, prostasiklin (PGI_2) oluşturarak da vazodilatasyona ve aynı zamanda trombosit adhezyonunun inhibisyonuna neden olur. Nitratlar, sodyum nitroprussid, hidrojen iyonları, adenzin, CO_2 ve K^+ damar düz kaslarına direkt etki ederler; etkileri endotel aracılı değildir. Endotel aynı zamanda vazokonstriksiyona neden olan endotelin ve endotel kaynaklı kasıcı faktör (EDCF) salgılar. Anjiyotensin II (AngII), epinefrin, antidiüretik hormon (ADH), trombin gibi koagulasyon ürünleri, sitokinler, serbest oksijen (O_2) radikalleri ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta (transforming growth factor-beta, TGF- β) gibi aktive trombosit ürünleri ile endotelin salınması artar³⁰.

2.1.3. Kan Damarlarının Nöronal Kontrolü

Kan damarlarının kontrolünde 3 ana sinir lifi önemlidir:

1-Sempatik vazokonstriktör lifler

2-Sempatik vazodilatör lifler

3-Parasempatik vazodilatör lifler

Sempatik vazokonstriktör lifler, tüm arterler ve venlerde bulunurken kapillerlerde bulunmaz. NE, α -1 reseptörlere bağlanarak vazokonstriksiyona neden olur. Bu lifler, lokal kontrolde çok önemlidir. Egzersiz esnasında, çalışan kaslar ve vital organlara kan akımını yönlendirmek için, çalışmayan kaslarda, bu liflerin etkisiyle vazokonstriksiyon olur. Ek olarak bu lifler, karotis sinüs ve aortik ark gerim reseptörleri, karotis kemoreseptörleri, intratorasik vasküler yatağın düşük basınç alanlarındaki gerim reseptörleri aracılığı ile olan refleks değişiklikler için major yol oluşturur³¹. Bu liflerin etkileri, serebral ve koroner damarlarda çok hafiftir.

Sempatik vazodilatör lifler, Ach aracılığı ile egzersiz sırasında iskelet kaslarının damarlarında vazodilatasyona neden olur. Parasempatik vazodilatör lifler dil, tükrük bezleri ve genital organların erektil fonksiyonlu damarlarını innerve ederler. Vazokonstriksiyon, genelde, sempatik aktivitenin artışı sonucu meydana gelir. Vazodilatasyon ise sempatik inhibisyon ve lokal vazodilatör etkenler ile gerçekleşir.

2.2. Koroner Dolaşımın Fizyolojisi

Normal koroner dolaşım, kalbe O_2 sağlamakla görevlidir ve akımı ihtiyaç halinde 5-6 kat arttırabilir³². Koroner dolaşımın miyokarda, ilave oksijenli kan sağlama kapasitesine *koroner vasküler rezerv* denir. Koroner kan akımı (KKA) 70-90 ml/100gr/dk, O_2 tüketimi 8-10 ml/100g/dk'dır. Koroner sinüs O_2 içeriği 5 ml/100 ml kan, % O_2 satürasyonu %30, pO_2 18-20 mmHg'dır. O_2 isteğindeki artış KKA artışıyla karşılanır³³.

2.2.1. Koroner Kan Akımını Etkileyen Fiziksel Faktörler

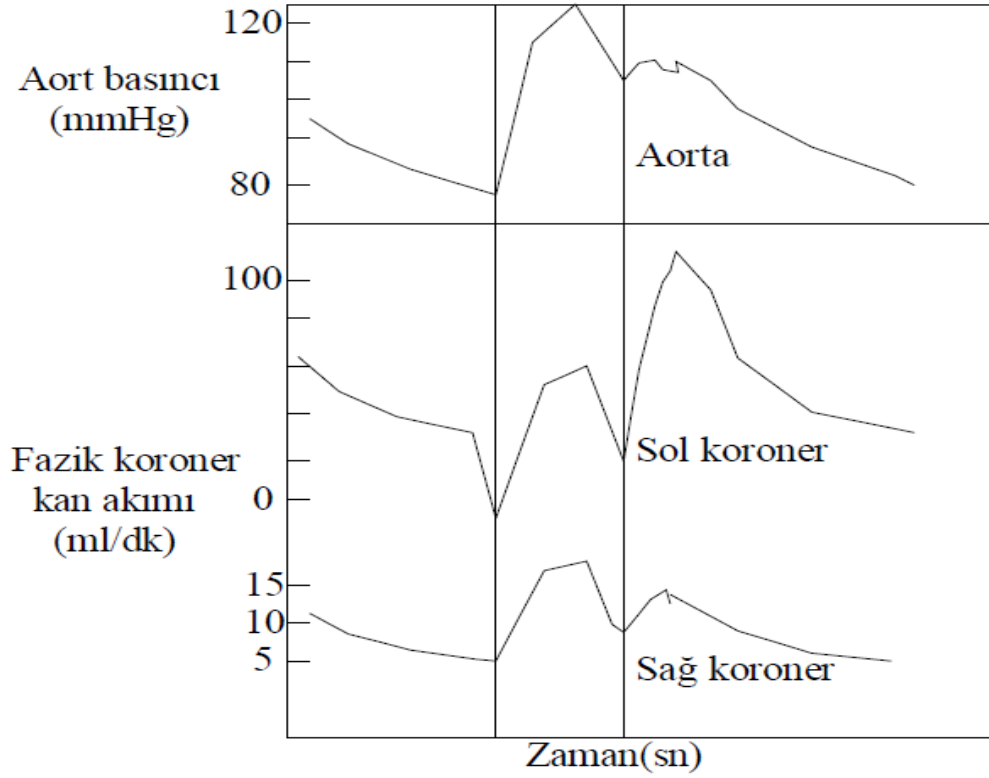
KKA'nın major belirleyicileri arteriyel basınç gradiyenti (aortik-sol ventrikül diastolik basınç farkı) ve diastol süresidir. Bununla birlikte aşırı yüksek diastolik basınç, otoregülasyondan dolayı gereksiz perfüzyona neden olmaz. Diğer bir deyişle, perfüzyon basıncı çok düşük olduğu zaman koroner dolaşım maksimal dilatedir ve KKA lineer olarak perfüzyon basıncı ile ilişkilidir³⁴. KKA, miyojenik değişikliklerle sağlanan otoregülasyon ile oldukça geniş bir perfüzyon basıncı aralığında devam eder. KKA, ateroskleroz, konjenital anomaliler, tromboz ve

vazokonstriksiyon gibi efektif perfüzyon basıncını azaltan bazı faktörlerle azalabilir³⁵.

Ventrikül sistolü sırasında, sol ventrikül (SV) intramiyokardiyal basıncı, SV kavite basıncını veya sistolik aort basıncını aşar ve miyokard içine penetre olan damarlar belirgin şekilde kompresyona uğrarlar, ileri akım engellenir; hatta bazen geri akım oluşur³⁶. Sistol sırasında koroner damarların kıvrılma hareketi yapması (twisting) ile oluşan sıyrılma (shear) stresinin artışı ile de KKA engellenir³⁷. Bunların sonucunda SV, kan akımının çoğunluğunu diyastolde alır; oysa sağ ventrikül sistol ve diyastolde hemen hemen eşit derecede kanlanır (Şekil-2). Metabolik otheregülyasyondan bazı metabolik vazodilatörler ve medyatörler sorumludur. AMP'nin yıkım ürünü ve güçlü vazodilatör özelliği olan adenosin koroner direncin metabolik kontrolünde major rol oynar³⁸. Diğer potansiyel medyatörler, diğer nükleotidler, CO₂, EDRF ve pH konsantrasyonudur³³. Koroner dolaşımın normal kontrolünde medyatör olarak K⁺, Ca⁺⁺ veya osmolalite rol almaz. pO₂'nin düşmesi, koronerlere direkt etkiden ziyade diğer medyatörlerinin salınımını etkileyerek koroner rezistansı etkiler. Lokal olarak üretilen AgII, inotropik ve koronotropik etkilerinin yanında koroner akımı da modüle eder³⁹. Endotel, NO ve endotelin gibi maddeleri salarak koroner tonusun modülasyonunda önemli rol alır⁴⁰. Çoğu prastaglandinler koroner vazodilatasyon yapmalarına rağmen koroner dolaşımın normal kontrolünde bir rolleri olup olmadığı bilinmemektedir. Tromboksan A₂ (TxA₂), serotonin ve vazopresin vazokonstriktör etki yaparlar⁴⁰. Lokal ateroskleroz, bu vazokonstriktör etkileri arttırabilir⁴¹. Lokal olarak endotel kaybı veya endotel fonksiyonu kaybı EDRF mekanizmasını bozar; bu durumda Ach paradoks etkiyle vazokonstriksiyon yapar⁴².

2.2.2. Koroner Kan Akımını Etkileyen Humoral Faktörler

KKA'nı etkileyen birçok humoral faktör vardır. Katekolaminlerden NE ve epinefrin (E) koroner damarlarda direkt etkiyle vazokonstriksiyon, inotropi ve kronotropiyi artırarak indirekt etkiyle de vazodilatasyon yapar. Dopaminin etkileri doza bağlı olarak değişir, genelde hafif vazodilatasyon yapar. AgII direkt vazokonstriktör etki gösterirken protaglandin (PG) E₂ ve F salınımını arttırarak bu etkisini bir miktar azaltır.



Şekil-2: Sol ve sağ koroner arterlerdeki fazik koroner kan akımının karşılaştırılması³⁶

Vazopressinin yüksek konsantrasyonları direkt koroner vazokonstriksiyon yaparken tiroid hormonları ve glukagon indirekt etkiyle vazodilatasyon yaparlar⁴³. Adenozin ve asetilkolin belirgin koroner vazodilatasyon yaparlar. Polipeptidler de olasılıkla KKA regülasyonunda önemlidirler. Bradikinin, Substans P ve vazointestinal peptid (VIP) vazodilatör etkiyle akımı artırırlar. Nöropeptid tirozin Y, sinir uçlarından NE ile birlikte salınır; bazı durumlarda koroner spazmda önemli rol oynar. Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), endotel bağımlı vazodilatasyon yapar; ancak bu peptidin rolü tam olarak bilinmemektedir^{38,44,45}. Prostaglandinlerden TxA₂ vazokonstriksiyon yaparken prostasiklin (PGI₂) vazodilatasyon yapar⁴³.

2.2.3. Koroner Kan Akımını Etkileyen Nöronal Faktörler

Sempatik sinirler yaygın olarak koroner arter ve venlerde sonlanırlar. Büyük damarlarda α ve α_2 , küçük damarlarda dominant olarak α_2 adrenerjik reseptörler vardır, α_1 reseptör içermezler⁴⁶. Sempatik sinirlerin uyarılması direkt vazokonstriktör etki gösterir; ancak bu etkileri pozitif inotropik ve kronotropik

etkiyle oluşan miyokard metabolizma artışına sekonder vazodilatasyonla yok edilir⁴⁷. Deneysel olarak parasempatik liflerin uyarılması Ach aracılı vazodilatasyon oluşturmalarına rağmen intakt organizmada negatif inotropik ve kronotropik etkiyle sekonder vazokonstriksiyona neden olur. Ancak vasküler parasempatik innervasyon çok az olduğu için bu etkisi de çok küçüktür⁴⁷.

2.2.4. Koroner Kollateral Dolaşım

Koroner kollateral dolaşımın gelişiminin mekanizması ve uyarıcıları kesin olarak bilinmemektedir⁴⁸. Hipoksinin major etkisi vardır. Hipoksi, vazodilatör metabolitlerin salınımına yol açar. Önceden var olan, düz kas içermeyen, mikroskopik kollateral damarlarda duvar stresi ve basınç artar ve damar duvarında hasar meydana gelir. Bu başlangıç hasar, onarım süreçleri ve konstrikte ve dilate edici ajanlara cevap verebilen düz kas hücrelerine sahip geniş lümenli, kalın duvarlı damarların gelişmesiyle takip edilir. Fibroblast uyarıcı faktör, bu kollateral akımı artırıcı etki gösterir. Önceden hipoksi ile oluşan kollateraller, sonradan akımda yeterli düzelme olsa bile devam edebilirler.

2.2.5. Koroner Kan Akımının Dağılımı

Son kanıtlar, SV'e olan kan akımının O₂ isteğiyle yakın ilişkili olduğunu göstermiştir. Hayvan deneylerinde, subendokardiyumun subepikardiyumdan % 10-30 daha fazla O₂ tükettiği ve bu yüzden daha fazla kan aldığını gösterilmiştir⁴⁹. Ancak miyokard O₂ ihtiyacının arttığı durumlarda bu oran eşitlenir. İnsanda olan KKA, istirahatte her tabakada eşit orandadır. O₂ ihtiyacı arttığında (taşikardi, hipertrofi, yaşlanma, diyastolik basınç artışı gibi) ise subendokardiyal miyokard tehlikeye düşer.

2.3. Yavaş Koroner Akım Fenomeni

2.3.1. Giriş ve Etiyopatogenez

Koroner anjiyografi yapılan bazı hastalarda tıkaçıcı bir koroner lezyon olmadığı halde verilen opak maddenin distal vasküler yapılara geç ulaşması nadir olmayan bir durumdur. İlk kez 1972'de Tambe ve arkadaşları tarafından normal koroner anatomiye rağmen kontrast maddenin koroner arterler içinde yavaş ilerlediği fark edilmiş, bu durum *koroner yavaş akım (KYA)* olarak adlandırılmış ve bunun koroner mikrosirkülasyondaki anormalliklere bağlı olabileceği öne sürülmüştür⁴. Küçük damarları tutan, skleroderması olan bir hastada yavaş akımın görülmesi bu durumu desteklemiştir⁵⁰. Tebbe ve arkadaşları, transseptal

sol atriyum kateterizasyonu esnasında anjina ve ST elevasyonu gelişen bir hastaya yaptıkları anjiyografide KYA tespit etmişler ve mevcut durumu refleks arteriyoler rezistans artışına bağlamışlardır⁵¹. Ancak Van Lierde ve arkadaşları, KYA olan bir hastada ektazik koroner arterler ve normal koroner akım rezervi saptamışlar ve her hastada mikrosirkülasyonda bozukluk olmadığı, tromboz gibi faktörlerin de bu duruma yol açabileceği fikrini ortaya atmışlardır⁵².

Mangieri ve arkadaşları, tespit ettikleri 20 KYA hastasından yaptıkları sol ventrikül endomiyokardiyum biyopsisi sonucunda lümen boyutunda azalmaya neden olan damar duvarı kalınlaşması, mitokondriyel anormallikler ve glikojen içeriğinde azalma tespit etmişler; aynı hastalarda akım yavaşlamasının nitrogliserin ile düzelmediğini, dipridamol ile tüm etkilenen damarlarda akımın normalize olduğunu görmüşlerdir⁵³. Yine, mikrovasküler vazodilatör özelliği olan bir T-tipi kalsiyum kanal blokeri olarak bilinen mibefradil, KYA'lı hastalarda koroner akımı belirgin ölçüde düzeltmiştir⁵⁴. Bu çalışmalar ile mikrosirkülasyondaki bozukluk açık olarak ortaya çıkarılmıştır.

Bu bulgulardan yola çıkarak, sonraları KYA'ın, yine patogenezinde mikrovasküler bir bozukluk olduğu düşünülen kardiyak sendrom X'in bir alt grubu olduğu fikri öne sürülmüştür¹².

Koroner arterlerin yapısı ve fonksiyonlarını detaylı olarak gösterebilen intravasküler ultrasonografi (IVUS) tekniği, fraksiyone akım rezervi (FFR) ve intrakoroner basınç (pressure-wire) ölçümlerinin gelişmesi ile normal koroner arter anatomisi olarak yorumlanan vakaların bazılarının, gerçekte lümen daralması ve düzensizliğine yol açmayan koroner arter lezyonlarına sahip olduğu gösterilmiştir^{55,56}. Bu bağlamda, KYA'ı olan hastalarda yapılan araştırmalarda epikardiyal koroner arterlerde, boylu boyunca, lümeni daraltmayan yaygın kalsifikasyon, diffüz intimal kalınlaşma ve damar duvarında aterom plakları olduğu saptanmıştır⁹⁻¹¹. Yine bu çalışmalarda, mikrosirkülasyondaki direnç artışını gösteren proksimal-distal koroner arter basıncı arasında (15.84 ± 12.11 normal değer 1-10 mmHg) ve FFR değerleri (0.83 ± 0.13 vs normal değer 1.0) arasında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmıştır^{57,58}. Sonuçta, bu çalışmalar ile KYA'ın *küçük ve büyük damarları tutan ve mikrovasküler dirençte artışa sebep olan aterosklerotik bir süreç* olduğu kanaatine varılmıştır.

Bilindiği üzere koroner dolaşımın düzenlenmesinde, daha çok küçük arter ve arteriyoller düzeyinde olan, endotel aracılı metabolik otheregölasyon çok önemlidir ve bu regölasyonun en önemli araçları NO ve endotelindir^{29,33,38,39}. Koroner arter hastalarında endotel fonsiyonlarının bozulduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Bu düşünceden yola çıkarak Sezgin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, brakial arterde akım aracılı dilatasyonun KYA'lı hastalarda kontrol grubuna göre belirgin biçimde bozuk ve nitrogliserine olan dilatör yanıtın azalmış ve bu disfonsiyonun akımın yavaşlama derecesi ile direkt ilişkili olduğu bulunmuştur⁵.

Pekdemir ve arkadaşları ile Çamsarı ve arkadaşları, istirahatte, atrial "pacing" ve egzersiz ile oluşturulan stres sonrasında, periferik kan ve koroner sinüste endotelin-1 (ET-1) konsantrasyonlarını yüksek, NO konsantrasyonlarını düşük bulmuşlar ve endotel fonsiyonlarının bozulduğunu desteklemiştir⁵⁹⁻⁶¹. KYA'lı hastalarda, tüm bu patogenetik olayların gösterdiği gibi, iskeminin ve bunun klinik yansıması olan anjina pektorisin olması kaçınılmazdır. Miyokardiyal laktat oluşumu ve O₂ kullanımı gibi metabolik süreçler^{62,63}, egzersiz EKG'si^{55,59,60,64} ve Talyum-201 ile yapılan miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS)^{11,62,65,66} ile bu hastaların %30-80'inde iskeminin varlığı kanıtlanmıştır.

2.3.2. Klinik Prezantasyon

Tıkaııcı koroner arter hastalarında olduğu gibi KYA'lı hastalar, efor anginası^{11,55,59,60,62,64,65}, stabil olmayan anjina pektoris (USAP), ST elevasyonsuz MI⁶⁷ ve ST elevasyonlu MI^{68,69} şeklinde prezente olabilirler. Bazen de kateterizasyon işlemi esnasında refleks yollarla oluşabilir⁷⁰. Bu hastalar genellikle verilen antiiskemik tedaviye iyi yanıt verirler. Hastaların %84'ünde 2 yıl içinde göğüs ağrısı tekrarlar⁶⁷. Bu hastalarda QT dispersiyonu anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen kardiyak mortalitenin düşük olduğu görülmüştür⁷¹. Bu hastaların genel demografik özellikleri hakkında yeterli bilgi yoktur. Yazıcı ve arkadaşları, 46 kişilik çalışma grubunda kontrole göre anlamlı fark bulamamışlardır⁷². Bu konu hakkında daha kapsamlı bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.3.3. Tanı

Anjiografik olarak koroner akımın değerlendirilmesi, önceleri, koroner arterlerin tamamen dolması için geçen sürenin kaç kalp atımı kadar olduğuna bakılarak yapılırdı⁶⁸. 1985'te TIMI çalışma grubunun oluşturduğu TIMI akım

derecelendirmesi (TIMI flow grading), trombolitik tedavi yapılan hastalarda sorumlu arterdeki akımı değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır (Tablo-1)⁷³. Trombolitik ajanın etkinliği ve kötü sonuçlar açısından yüksek riskli olan hastaları seçmek için bu derecelendirme kullanılmıştır.⁷⁴⁻⁷⁹ Ancak görsel değerlendirme yapılması nedeniyle kişiler arası değişkenlik fazlaca olabilmektedir. Bu nedenle, koroner akımı standardize etmek için TIMI-4 çalışmasında TIMI kare sayısı (The TIMI frame count) kavramı geliştirilmiştir⁸⁰. Sonrasında, Gibson ve arkadaşları, objektif ya da kantitatif olarak değerlendirilecek şekilde bunu düzenlemişlerdir⁸¹. Bir koroner arterin kontrastla dolmaya başlamasından distalde belirlenmiş bir noktaya ulaşması için gereken zaman sine-kare sayısı (cine-frame) olarak hesaplanmıştır. Şekil-3'te görüldüğü gibi ilk kare, arter orijinini tamamiyle doldurup her iki kenarına dokunması ve ilerlemeye başlaması olarak; son kare ise, her bir koroner için belirleyici bir distal damara ulaşması olarak belirlenmiştir. Sol ön inen arter (LAD) için bıyık (moustache) olarak adlandırılan distal bifurkasyon, sirkumfleks arter (Cx) için sorumlu lezyonu kapsayan en uzun dalın distal bifurkasyonu, sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arterin (PL) ilk yan dalının ilk görüldüğü noktadır.

2.3.4. TEDAVİ

KYA için oturmuş bir tedavi protokolü yoktur. Kurtoğlu ve arkadaşları⁸, oral dipridamol tedavisinin etkili bir şekilde hastaların yakınmalarını azalttığı ve anjiyografik düzelme sağladığını göstermişlerdir. Demirkol ve arkadaşları ise egzersiz MPS'de iskemik olarak değerlendirilen KYA'lı hastalara dipridamol ile MPS yapmışlar ve 17 kişinin hepsinde de perfüzyonun düzeldiğini göstermişlerdir⁶⁶. Vazodilatör özelliğe sahip bir T-tipi kalsiyum kanal blokörü olan mibefradil, anjiyografi esnasında çığnendikten 30 dakika sonra koroner akımı düzeltilmiş, oral kullanımında ise angina sıklığını azaltarak hayat kalitesini arttırmıştır⁵⁴. Bu hastalarda rutin onaylanmış bir tedavi olmamasına rağmen, antiiskemik tedaviye ilaveten statinler, antiinflamatuvar ve antitrombotik pleotropik etkileri nedeni ile endotel fonksiyonlarını düzeltmek amacıyla verilebilir⁸².

2.4. SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYONU

2.4.1. Tanım

Diyastolün değişik tanımlamaları yapılmakla beraber, klinik olarak genellikle aort kapaklarının kapanmasından mitral kapakların kapanmasına kadar olan dönem diyastol olarak tanımlanmaktadır. Sol ventrikülün normal diyastolik fonksiyonu, kalbin istirahatte ve egzersizde normal diyastol sonu volümünü diyastolik basıncı artırmadan (12 mmHg 'nın üzerine çıkarmadan) sağlayabilmesi olarak tanımlanır⁸³.

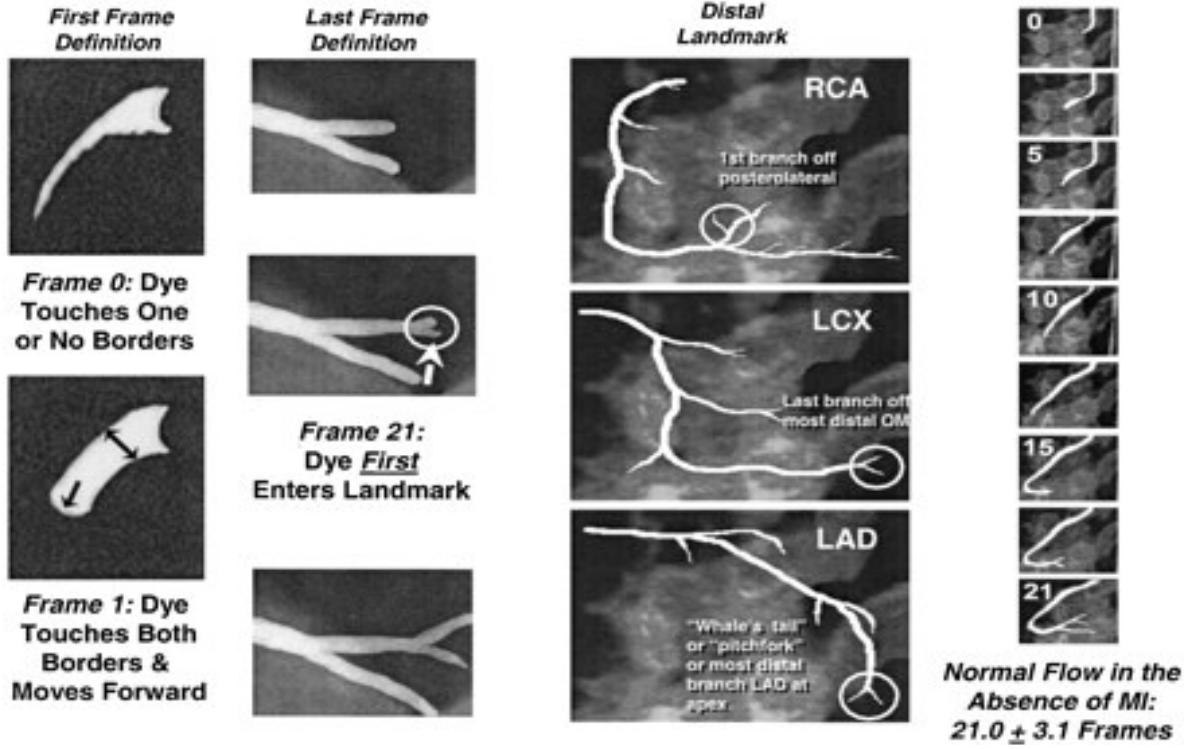
Tablo I: TIMI akım derecelendirmesi

TIMI 0	Perfüzyon yok; oklüzyon noktasının ötesinde antegrad akım yok
TIMI 1	Perfüzyon olmadan penetrasyon; kontrast madde obstrüksiyonun ötesine geçer, fakat sine çekimi esnasında obstrüksiyona distal tüm koroner yatağa ulaşamaz.
TIMI 2	Parsiyel perfüzyon; kontrast madde obstrüksiyonu geçer, koroner yatak distaline ulaşır. Bununla birlikte, obstrüksiyona distal damara kontrast maddenin girişi, ilerlemesi ve/veya distal yataktan temizlenme hızı diğer koronerlere kıyasla daha yavaştır.
TIMI 3	Komplet perfüzyon; obstrüksiyona distal antegrad akım ve temizlenme hızı, proksimal akım ve diğer koronerler kadar çabuk olur.

2.4.2. Diyastolik fazlar

İzovolümik Gevşeme Fazı: Sistolün geç ejeksiyon fazında, ventrikül içinde hızla basınç düşmesi olur. Ventrikül içi basınç aort sistolik basıncının altına indiğinde aortik kapak kapanır. Ancak bu esnada ventrikül içi basınç hala sol atriyum basıncından yüksek olduğu için mitral kapak kapalıdır. Ventrikül içi hacim sabit kalırken miyokardın relaksasyonu ile basınç azalması devam eder ve bir süre sonra ventrikül içi basınç sol atriyum basıncının altına düşüp mitral kapağın açılmasına neden olur. Aort kapağının kapalı olduğu ve mitral kapağın

açılmasına kadar devam eden bu döneme izovolümik veya izovolümetrik gevşeme fazı denir. Mitral kapağın tam açılmasına kadar süren bu dönem normal insanlarda 90–110 msn arasındadır.



Şekil 3: TIMI kare sayısı metodu. İlk ve son kare tanımlaması ve distal belirleyici noktalar görülmektedir⁸¹

Hızlı Doluş Fazı: Erken diyastolik hızlı doluş fazı mitral kapak açılması ile başlar ve ventrikül içi basınç sol atriyum basıncına eşitlendiğinde veya bunu geçtiğinde sona erer. Mitral kapağın açılması ile birlikte sol ventriküle hızla kan doluşu olur. Bu doluş birkaç mmHg atriyoventriküler basınç farkı ile pasif olarak gerçekleşir. Ancak atriyoventriküler kan akımının hızı; atriyoventriküler basınç farkı yanında, her iki boşluğun kompliyanslarına/esneyebilirliğine ve ventrikül gevşemesine bağlıdır ve bu faktörler sol ventrikül erken diyastolik doluşunda sol atriyum basıncından çok daha önemli yere sahiptir. Her ne kadar pasif doluş fazı olarak adlandırılrsa da ventrikül gevşemesi enerji gerektiren bir süreçtir ve bu fazda ATP harcanır.

Sol atriyum basıncı kanın sol ventriküle geçmesi ile azalır ancak ventrikül gevşemesi sayesinde, ventrikül basıncında kan doluşunun başlamasının hemen sonrasında birkaç mmHg düşer, en düşük değerlerine ulaşır ve hızlı doluş devam ettirilir. Kan sol ventriküle geçtikçe ventrikül içi basınç artmaya başlar. Başlangıçta dengelenebilen basınç değeri miyokard gevşemesinin de azalması ile hızla yükselmeye başlar. Sol atriyum basıncındaki düşüş, sol ventrikül basıncındaki artış sonucunda atriyoventriküler basınç farkı ve dolayısıyla kanın sol ventriküle doluşu giderek azalır. Normalde sol ventrikül diyastolik doluşunun yaklaşık olarak %80' i bu safhada olmaktadır.

Diyastazis: Bu fazda sol atriyum ve sol ventrikül basınçları hemen hemen eşittir, atriyoventriküler basınç farkı ortadan kalkmıştır ve pulmoner venlerden sol atriya gelen kanın sol ventriküle akması ile ilave sol ventrikül doluşu gözlenir.

Geç Dolum Fazı: Sinüs ritminde sol atriyal elektriksel uyarı sonrası sol atriyal kasılma oluşur. Atriyal kasılma yeni bir transmitral basınç farkı oluşturup, diyastazis fazında yarı açık konuma geçişini sağlar. Bu dönem geç dolum fazı olarak adlandırılır ve normal kalplerde tüm sol ventrikül doluşunun %15-20' si bu dönemde gerçekleşir. Atriyum kasılmasının olmadığı atriyal fibrilasyon varlığında bu katkı ortadan kalkar.

2.4.3. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonunun Konvansiyonel Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

2.4.3.1. Diyastolik Disfonksiyon

Diyastolik disfonksiyon için değişik tanımlamalar vardır.

a) ventrikülün doluş kapasitesinin sol atriyum basıncında kompensatuar artış olmadan sağlanamaması.

b) ortalama pulmoner kapiller basıncının 12 mmhg 'nın altında olması durumunda ventrikül doluşunun bozulmasına bağlı kardiyak debide azalma.

c) bir veya her iki ventrikülün doluşuna rezistans varlığı ile birlikte basınç-volüm eğrisinin yukarıya doğru kayması (aynı volümün dolması için daha yüksek basıncın gerekmesi).

Bu tanımlamaların ortak özelliği, ventrikül doluşunun engellenmesi ve ventrikül içi basıncın artarak konjesyona neden olmasıdır. Diyastolik disfonksiyon ventrikülün gevşemesinin bozulması (erken diyastolü kapsar), kompliansın

azalması (erken ve geç diyastol boyunca doluşu etkiler) ve perikardiyal sınırlama ile olmaktadır⁸⁴.

Konvansiyonel ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu progresyonuna göre başlıca 4 evreye ayrılır. Bu evreler sırası ile şu şekilde tarif edilir:

Evre 1 (Uzamış Relaksasyon): Uzamış gevşemeye neden olan tipik örnekler; sol ventrikül hipertrofisi, hipertrofik kardiyomiyopati ve miyokard iskemisidir. Uzamış gevşeme örneğinde İVRZ ve DZ uzar. E hızında azalma A hızında artma olur ve E/A oranı 1 den küçük olur (Şekil 4). A hızındaki artma atriyum katkısının arttığının göstergesidir. E/A oranı 1 den küçük olduğunda daima bozulmuş ve uzamış gevşeme vardır. Ancak ileri yaş için fizyolojiktir. Uzamış gevşeme örneğinde pulmoner ven diyastolik dalgası (pvd), E hızı ile benzerdir ve azalır, pvs (pulmoner ven sistolik dalgası) artar pvs/pvd oranı artar. Pulmoner ven geri akım (Pv-ra) dalga hızı ve süresi genellikle normaldir, ancak sol ventrikül diyastol sonu basıncı yükseldiğinde artmaya başlar. Kalp kateterizasyonu ile eş zamanlı yapılan çalışmalarda, sol ventrikül diyastol sonu basıncı normal değerlerde bulunmuştur. Uzamış gevşeme örneği grade 1 diyastolik fonksiyon bozukluğunda izlenir.

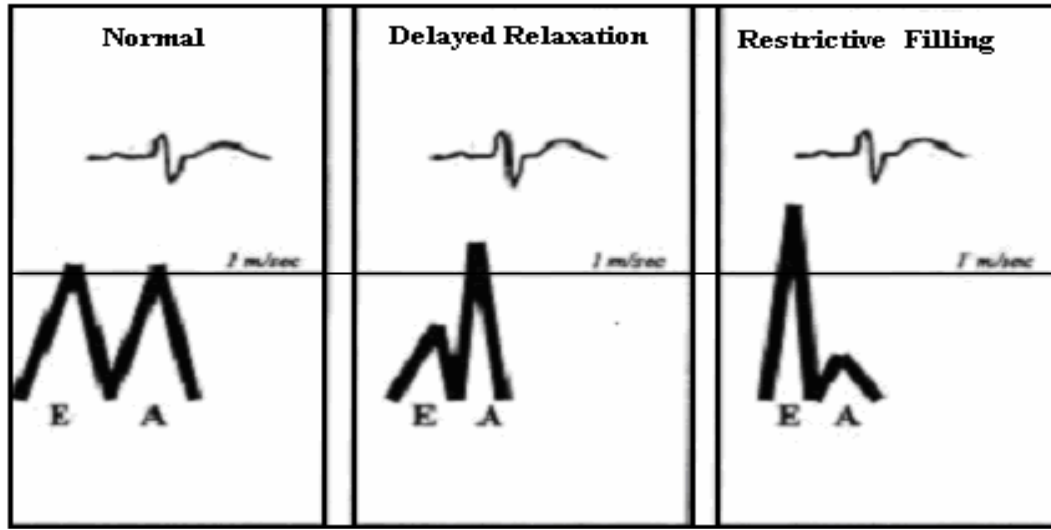
Evre 2 (Psödonormal Patern): Uzamış gevşeme örneğinin görüldüğü grade 1 diyastolik fonksiyon bozukluğundan daha ileri diyastolik fonksiyon bozukluklarına geçişte, transmitral akım pulsed wave Doppler analizinde normal diyastolik doluş örneğine benzeyen kayıtların alındığı bir dönemle karşılaşılır E/A oranı 1 ile 1.5 arasındadır ve DZ (deselerasyon zamanı) normaldir (160- 200). Bu durum sol atriyum basıncındaki orta düzeyde olan artışın gevşeme bozukluğuna eklenmesi ile oluşur. Burada yalancı normal örnekte SV doluş basıncı normalin üst sınırlarını aşmış olup genelde bu değer 15 mmHg nın üstü olarak belirlenmiştir⁸⁵. Yalancı normal örneğin birbirinden ayrılması oldukça önemlidir. Bu noktada en önemli yardımcılarından biri pulmoner ven akımı PW Doppler eğrisidir. Sol atriyum doluş basıncındaki artma durumunda pvs dalga hızı azalır, pvd dalga hızı artar ve pvs/pvd oranı tersine döner. Pvra dalga hızında artma ve süresinde uzama olur. Hastalarda SV anormal boyutları, sistolik fonksiyon bozukluğu veya artmış duvar kalınlığı ile birlikte tespit edilen normal E/A oranı sol atriyum basıncı ile maskelenen bozulmuş gevşemeden şüphelenmemizi

sağlayabilir. İlave olarak ayırımın yapılabilmesi için ön yükü düşürücü veya yükseltici çeşitli testle geliştirilmiştir. Valsalva manevrası ve nitrogliserin, yalancı normal örnekte altta yatan sol ventrikül gevşeme bozukluğunu ortaya çıkarabilir. E hızında anlamlı derecede düşme olur, A hızında düşme olmaz veya artma vardır ve sonuçta E/A oranı < 1.0 olur. Böylece yalancı normal örnek uzamış gevşeme örneğine döner. Oysa gerçek normal örnekte E ve A hızlarında birlikte, orantılı bir düşüş meydana gelir. E/A oranı 1-2 arasında seyrederek.

Evre 3 (Geri dönüşümlü restriktif patern): Restriktif diyastolik doluş terimi veya restriktif fizyoloji, restriktif kardiyomyopati'den ayrılmalıdır. Restriktif fizyoloji sol ventrikül kompliyansında azalma ve sol atriyum basıncında belirgin artış yapan herhangi bir kalp hastalığı sonucu görülebilir. Dekompanse konjestif kalp yetersizliğine ilerlemiş restriktif kardiyomyopati, ciddi koroner arter hastalığı, akut ciddi aort yetersizliği örnek sayılabilir. Sol atriyum basıncında meydana gelen artış sonucunda mitral kapak daha erken açılır, İVRZ kısalır ve büyük bir başlangıç transmitral basınç farkı ile yüksek E hızı gelişir. Erken diyastolik doluş, esneyemeyen sol ventriküle olduğundan erken diyastolik basınç hızlı bir artış gösterir, sol atriyum ve sol ventrikül basınçları çabuk eşitlenir ve bu da kısa bir DZ'ye neden olur. Atriyal kasılma sol atriyum basıncını arttırır, ancak A hızı ve süresi kısadır, çünkü sol ventrikül basıncı önceden hızlı bir şekilde yükselmiştir. Sol ventrikül diyastolik basıncı belirgin yükseldiğinde, diyastol ortasında veya atriyal gevşeme anında diyastolik mitral kaçak görülebilir. Sonuçta restriktif fizyoloji; artmış E hızı (> 1 m/sn), azalmış A hızı ($A < E$) ve kısalmış DZ (< 160) ve İVRZ (< 70 ms) ile karakterizedir. Tipik olarak E/A oranı > 2 dir ve bazen 5 den büyük olabilir bu dönemdeki bulgular testlerle geri çevrilebilir olduğundan geri dönüşümlü restriktif örnek olarak adlandırılır ve grade 3 diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösterir (Şekil 5).

Evre 4 (Geri dönüşümsüz restriktif patern): Mevcut kalp hastalığının ilerlemesi sol ventrikül kompliyansının daha da azalması ve sol atriyum basıncındaki artış neticesinde saptanan bulgular testlere cevap vermez hale gelir. Geri dönüşümsüz restriktif örnek olarak adlandırılan bu dönem grade 4 diyastolik disfonksiyon bozukluğunu gösterir. Bu bulgu sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğuna bağlı olmaksızın kötü prognozun işaretidir. Fonksiyonel kapasite NYHA sınıf 4 ile uyumludur. Restriktif örnekte doluş basıncı çeşitli

çalışmalarda 25 mmhg 'nın üzerinde tespit edilmiştir⁸⁶. Geri dönüşümsüz restriktif örnekte, yüksek sol atriyum basıncı belirgin olarak azalmış sol ventrikül kompliyansında hızlı ve kısa süreli doluşa neden olur ve yükselen sol ventrikül basıncı A hızının ileri derecede azalmasına neden olur. Aynı zamanda artmış art yük nedeniyle pva ters akım kaybolmasında izlenir. Bu dönemde atriyum fibrozuna bağlı atriyum fonksiyon bozukluğu ve atriyal sistolik yetersizlik tespit edilmiştir. Bazen sağlıklı gençlerde hızlı gevşeme ve hızlı emme nedeniyle yüksek sol ventrikül doluş basıncı restriktif örneği taklit eden normal örneklere rastlanabilir.



Şekil -4: Farklı diyastolik fonksiyon derecelerinde transmitral akımlarının karşılaştırılması⁸⁵. A: Geç diyastolik dalga, E: Erken diyastolik dalga

2.4.4. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonunun Doku Doppler Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

2.4.4.1. Giriş

Ekokardiyografi, kalbin çoğu yapısal ve fonksiyonel özelliğini değerlendirmeye yarayan noninvazif, kolay uygulanabilen ve nispeten ucuz bir yöntemdir. Son zamanlarda diğer tüm tıp alanlarında olduğu gibi ekokardiyografide de önemli ilerlemeler kaydedilmiş, yeni teknikler geliştirilmiştir. Doku Doppler ekokardiyografi de son zamanlarda kullanıma giren, oldukça fazlaca kullanılsa da ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir tekniktir.

Doku Doppler görüntüleme tekniği, konvansiyonel pulsed wave Doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. İlk olarak 1989'da tarif edilmiştir⁸⁷. Konvansiyonel Doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir⁸⁸. Temelde aynı prensip olmasına rağmen doku Doppler görüntüleme tekniği iki ayrı kategoride incelenir: renkli doku Doppler ve pulsed wave doku Doppler görüntüleme

2.4.4.2. Renkli Doku Doppler Görüntüleme (RDDG)

İki boyutlu RDDG ve renkli M-mod doku Doppler olmak üzere iki farklı şekilde kullanılmaktadır. Bu tekniklerde duvar hareketleri hız ve yönlerine göre farklı renklerle kodlanırlar. Transdusere doğru hareket eden kardiyak dokular kırmızı, transduserden uzaklaşan dokular ise mavi renkle kodlanır. Elde edilen görüntünün kaydı yapılarak daha sonra post-processing tekniği ile doku hızları kantitatif olarak değerlendirilir⁸⁹. Renkli M-mod doku Doppler özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur⁹⁰.

2.4.4.3. Pulsed Wave Doku Doppler Görüntüleme (PW-DDG)

Sample volüm miyokardda incelenecek segment üzerine yer pozitif veya negatif Doppler dalgaları elde edilir. Yüksek temporal rezolüsyon elde etmek için sample volüm genişliği 2 ile 5 mm aralığına ayarlanmalıdır. Miyokardiyal hızlar düşük olduğundan dolayı Nyquist limitleri -20 cm/sn ile $+20$ cm/sn aralığına ayarlanmalıdır. Monitör hızının 50-100 mm/sn olması, hızların spektral ayrışımının optimal olmasını sağlayacaktır. Elde edilen veriler sadece sample volümün yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir⁹⁰.

2.4.4.3.1. Normal Pulsed Wave Doku Doppler Paterni

PW-DDG tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. Bu teknikte de, konvansiyonel Doppler tekniğinde olduğu gibi, aç

değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. İncelemenin yapıldığı pencereye göre PW-DDG ile kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan hareketi değerlendirilir. Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece anterior septum ve posterior duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. O sebeple parasternal pencereden PW-DDG ile sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi için uygun olan ise apikal penceredir. Çünkü apikal incelemede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri Doppler dalgalarına paraleldir. Apikal 4 boşluk, 2 boşluk ve uzun eksen görüntülemelerde, tüm sol ventrikül duvarlarının ve mitral annulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Bu değerler ventrikül apeksinin pozisyonu rölatif olarak sabit olduğu için, apikal segmentlere ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu kez mümkün olmamaktadır⁹¹. Şekil-5'de apikal pencereden elde edilen, posterior septum bazal segmentine ait olan normal bir PW-DDG kaydı görülmektedir. PW-DDG ile sistolde ardışık iki dalga elde edilir. Bunlar izovolümik kontraksiyon fazında ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır;

1-İzovolümik kontraksiyon (İVK) fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Bu dalga kalbin rotasyonel hareketi ile izah edilmektedir. Çünkü izovolümik kontraksiyon sırasında ventrikül volümü sabit olup, miyokard uzun eksen veya kısa eksen boyunca hareket etmemektedir. Bu fazda ventrikül içi basınç artarken kalp rotasyonel hareket eder⁹². İzovolümik kontraksiyon PW-DDG ile bölgesel olarak değerlendirildiği için "Bölgesel İVK" olarak ifade edilir.

2-Ejeksiyon fazında apikal incelemede pozitif bir dalga kaydedilir. Bu sistolik dalga (Sm) semilüner kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce, yani semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanır.

Diyastolde ise PW-DDG ile üç dalga kaydedilir;

1- İzovolümik relaksasyon (İVR) sırasında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga elde edilir. Bu dalga da kalbin rotasyonel hareketine bağlıdır. PW-DDG ile her segment için ayrı ölçüldüğünden dolayı "bölgesel İVR" olarak isimlendirilir. Bölgesel İVR zamanı (İVRZ), mitral akımdan ölçülen global İVRZ'den daha kısadır⁹³. Çünkü erken diyastolde sol ventrikül doluşu pasif olmayıp aktif miyokardiyal relaksasyon sayesinde başlatılır. İzovolümik

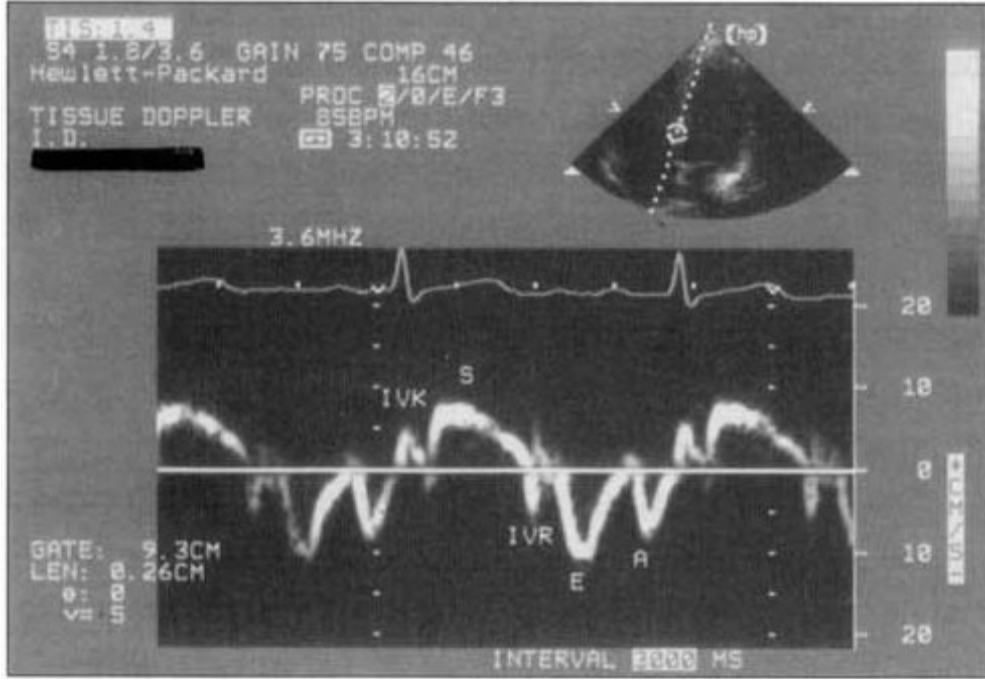
relaksasyonu takiben, sol ventrikül doluşunu başlatan erken diyastolik miyokardiyal relaksasyon hareketi, transmitral erken akımdan daha önce başladığından dolayı bölgesel İVRZ global İVRZ'den daha kısadır. Sağlıklı kişilerde bölgesel İVRZ farklı miyokard segmentlerinde farklı bulunmuştur. Bu da sol ventrikülde erken diyastolik asenkroni varlığını göstermektedir.⁹³

2- Erken diyastolik doluşla birlikte izlenen dalga (Em) apikal incelemede negatiftir. İzovolümik relaksasyonu takiben başlar. Başlama zamanı elektrokardiyografide T dalgasından kısa bir süre sonraya isabet eder. Em dalgası, erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. Burada oluşan Em dalgası direkt olarak miyokardiyal relaksasyona bağlı olup önyükten kısmen bağımsızdır.⁹⁴

Sağlıklı kalpte, erken diyastolde aktif sol ventrikül miyokardiyal relaksasyonundan dolayı sol ventrikül basıncı, sol atriyum basıncının altına iner. Bunun sonucu olarak mitral kapağın açılması ile transmitral erken akım oluşur. Yani miyokardiyal relaksasyon ile oluşan hareket, transmitral akımdan daha önce başlar. Bu sebeple sağlıklı kalplerde PW-DDG ile kaydedilen Em dalgası, transmitral erken diyastolik E dalgasından daha önce başlar. Erken diyastolik doluş sonrasında ventriküler doluşun durduğu veya oldukça yavaşladığı diyastaz fazında ise miyokarda herhangi bir hareket oluşmadığı için PW-DDG ile herhangi bir dalga elde edilemez.

3- Geç diyastolde, elektrokardiyografideki P dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan bir dalga (Am) oluşur. Bu, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır⁹¹. Am dalgası, pasif olarak meydana gelir ve miyokardın relaksasyonu ile direkt ilişkili değildir. Çünkü atriyal sistolde ventrikül genişlemesi pasiftir. Bu sebeple PW-DDG ile elde edilen Am dalgası, transmitral akımdan kaydedilen A dalgasından daha sonra başlar. Miyokardiyal hızlar sağlıklı insanlarda segmentler arası farklılık gösterirler. Birçok çalışmanın verilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen Sm hızının bazal seviyede normal değerleri; lateral duvarda 10.6 ± 2.3 cm/sn ile en yüksek, anteriyor duvarda 9.2 ± 1.8 cm/sn ile en düşük bulunmuştur. Genel olarak Sm değerlerinin 9 cm/sn'den büyük olması normal olduğunu gösterir. Em hızı ise bazal segmentlerde 14.3 ± 3.6 cm/sn ile posteriyorda en yüksek ve 11.5 ± 2.6 cm/sn ile

septumda en düşük bulunmuştur. Am hızı bazal segmentlerde 11.6 ± 2.6 cm/sn ile yine posteriyorda en yüksek ve 9.5 ± 2.4 cm/sn ile septumda en düşüktür. Mid seviyeden elde edilen değerler bazal seviyeye göre daha düşük, apeksden elde edilenler ise en düşüktür⁹⁰.



Şekil-5: Apikal 4 boşluktan kaydedilen, posteriyor setpum, bazal segmentine ait normal PWDD örneği⁹⁰. (A; Geç diyastolik miyokardiyal hız, E; Erken diyastolik miyokardiyal hız İVK; İzovolümik kontraksiyon, İVR; İzovolümik relaksasyon, S; Sistolik miyokardiyal hız)

2.4.4.3.2. Pulsed Wave Doku Doppler Görüntüleme ile Diyastolik Disfonksiyon

Yaşlanmayla birlikte diyastolik fonksiyon bozukluğu geliştiği bilinmektedir. PW-DDG ile elde edilen sol ventrikül miyokardiyal hareket hızları da transmitral akım hızları gibi artan yaşla birlikte değişir. Yaşlanmaya bağlı sol ventrikül diyastolik fonksiyon azalması, aktif miyokardiyal relaksasyon bozukluğuna bağlı olduğu gibi, sol ventrikül miyokardiyal katılığındaki artışa da bağlıdır. Yaşlanmayla birlikte PW-DDG ile elde edilen Em ve Em/Am'nin küçüldüğü, bölgesel İVRZ'nin uzadığı gösterilmiştir⁹⁵. Diyastolik fonksiyonun incelenmesi, sol ventrikül relaksasyonunu, katılığını ve doluş basıncını değerlendirmek amacıyla

yapılır. Bu parametreler sadece tanı amaçlı değil, prognozu tahmin etmek ve tedavinin etkilerini değerlendirmek için de kullanılır. Ancak transmitral akımla yapılan diyastolik fonksiyon değerlendirmelerinde kullanılan E hızının ve E/A oranının belirleyicileri, sadece sol ventrikül relaksasyonunun hızı değil, aynı zamanda önyük, sistol sonu volüm ve sol ventrikül diyastol sonu minimal basıncıdır. Bu sebeple E ve E/A değerlerindeki değişiklikler sadece sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki değişikliklere bağlı değildir. Relaksasyon bozukluğu bulunan ventriküllerde E ve E/A değerleri relaksasyon bozukluğunun artan şiddeti ile birlikte giderek küçülmesi gerekirken, relaksasyon bozukluğunun ileri aşamalarında sol atriyum basıncının yükselmesi, doluş paterninin yalancı normalizasyonu ile sonuçlanır. E hızı ve E/A oranı, sol atriyum basıncının artmış olduğu yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinde tekrar yükselir. Bu da teşhis, tedavi ve prognostik tahminde kıymetli rolü olan diyastolik fonksiyonların, transmitral akım incelemesi ile belirlenmesinde önemli kısıtlamalar getirir^{96,97}. Pulsed wave doku Doppler ekokardiyografinin bu kısıtlamaları yoktur ve başlıca kullanım alanlarından biri yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinin, normal doluş paterninden ayrılmasıdır. Diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Em normalden önemli ölçüde daha düşüktür. Em hızı, transmitral akımdan farklı olarak, yalancı normal ve restriktif paternlerde tekrar yükselmeyip, diyastolik disfonksiyonun artan derecesi ile giderek daha da küçülür⁹⁸. Em/Am oranı da sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki bozulma ile birlikte progressif olarak küçülür.

Em hızının, erken diyastolde sol ventrikül basıncı azalma hızı ile doğrusal ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu da Em hızının direkt olarak sol ventrikül relaksasyonu ile ilişkili olduğu anlamına gelmektedir⁹⁹. Em hızı, atriyal fibrilasyon varlığında dahi sol ventrikülün diyastolik fonksiyon bozukluğunun tespit edilmesinde değerli bulunmuştur¹⁰⁰.

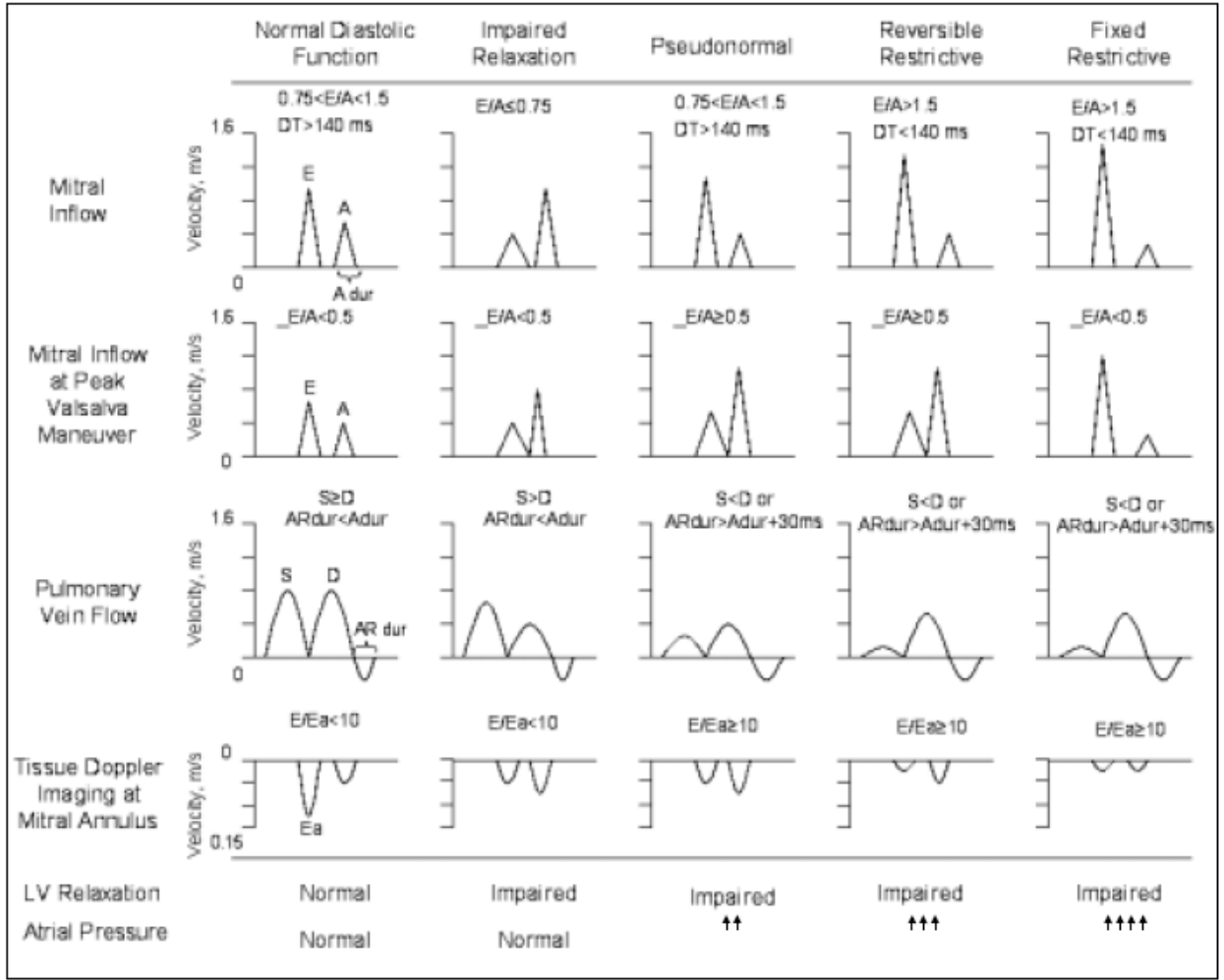
Sol ventrikül hipertrofinde diyastolik disfonksiyon geliştiği, klasik yöntemlerle daha önceden yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak, PWDD ile elde edilen diyastolik fonksiyon parametreleri, sol ventrikül kütle indeksi ile daha kuvvetli korelasyon göstermiştir¹⁰¹. Bu sonuç, sol ventrikül hipertrofisine bağlı diyastolik fonksiyon bozukluğunun tespitinde PWDD'nin klasik yöntemlere karşı daha üstün olduğunu ortaya koymuştur.

PW-DDG tekniği ve transmitral akım incelemesi birlikte değerlendirilerek sol ventrikül diyastol sonu basıncı hesaplanabilmektedir. Mitral akım erken diyastolik hızının, mitral annulustan PW-DDG ile elde edilen erken diyastolik hıza oranı (E/Em), invazif olarak ölçülen sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile korele bulunmuştur. E/Em oranı 10'dan fazla ise sol ventrikül diyastol sonu basıncı %85 duyarlılık ve %77 özgüllükle 15 mmHg'dan büyük bulunmuştur¹⁰².

Kalp transplant alıcılarının rejeksiyon açısından takibinde de PW-DDG yönteminden yararlanılmıştır. Orta dereceli rejeksiyonda mitral annuler hız, özellikle diyastolde olmak üzere sistolde de etkilenmiştir. Akut rejeksiyonda diyastolik relaksasyon zamanlarında önemli oranda uzama olmuştur. Em hızı önemli oranda azalmış olarak bulunmuştur¹⁰³.

PW-DDG'nin geniş kullanım alanları yanında bazı kısıtlamaları da bulunmaktadır. Başlıca kısıtlaması, hedef miyokardiyal segmentin hızının, komşu miyokardiyal segmentin hareketinden ve kalbin rotasyonel hareketinden de etkilenmesidir. Bu kısıtlama, strain ve strain rate gibi yeni yöntemlerle giderilmeye çalışılmaktadır¹⁰⁴. Bir diğer kısıtlaması, kalbin apeksinin kısmen sabit olmasından dolayı PW-DDG ile yeterli kalitede incelenememesidir. Ayrıca, tüm Doppler yöntemlerinde olduğu gibi PW-DDG yöntemi de açı bağımlıdır. Ultrason dalgalarının miyokardiyal harekete paralel ayarlanması gereği, bazen yöntemi zorlaştırmaktadır. Yine yöntemin açı bağımlı olması nedeni ile kalbin uzun eksen ve kısa eksen boyunca olan hareketlerinin birlikte değerlendirilmesi de mümkün olmamaktadır. Şekil 6'da konvansiyonel ve doku Doppler teknikleri kullanılarak sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun evrelendirilmesi gösterilmiştir.

Sonuç olarak, PW-DDG tekniği, bazı kısıtlamaları olmasına rağmen geniş kullanım alanları olan yeni bir ekokardiyografik tekniktir. Özellikle miyokardın bölgesel olarak kantitatif incelenebilmesi bu tekniğin en önemli üstünlüğü olmuştur. Bu özelliği, başta iskemik kalp hastalıkları olmak üzere, birçok hastalık grubunda PW-DDG tekniğini oldukça popüler kılmıştır. Ayrıca bu teknik, daha farklı hasta gruplarında veya daha farklı amaçlara yönelik olarak kullanılabilir, ufku açık olan bir ekokardiyografik tekniktir.



Şekil 6: Sol ventrikül diastolik disfonksiyonunun ekokardiyografi ile derecelendirilmesi¹⁰⁵. A:transmitral geç diastolik velosite, Adur: A dalgasını süresi, ARdur: atriyal geri akımın süresi, E: transmitral erken diastolik velosite, Ea: mitral anulusun erken diastolik miyokardiyal velositesi, D: pik diastolik pulmoner ven velositesi, DT: deselerasyon zamanı, LV: sol ventrikül, S: pik sistolik pumoner ven velositesi.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Popülasyonu ve Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmaya, prospektif olarak Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalında Eylül 2007- Mart 2008 tarihleri arasında yapılan koroner anjiyografiler içerisinde, Gibson ve arkadaşlarının belirlediği kriterlere göre⁸¹ en az bir koroner arterinde KYA saptanan 32 hasta ve koroner anjiyografisi normal olan 30 sağlıklı birey dahil edildi. Her bir deneğin, hastanemizin etik komitesi tarafından onaylı yazılı izinleri alınıp çalışma hakkında bilgilendirilmeleri sağlandı.

Bu kişiler arasında,

1-Sinüs ritminde olmayan

2-Kalp kapak hastalığı olanlar

3-Tansiyonu 140/90 mmHg'nın üzerinde olanlar

4-Vücut kitle indeksi ≥ 30 olanlar

5-Diabetes melitus olanlar

6-Ek sistemik bir hastalığı olanlar

7-En az bir koroner arterinde tıkaçıcı koroner arter hastalığı olanlar, çalışma dışı bırakıldı.

3.2. Anjiyografi

Koroner anjiyografiler standart Judkin's tekniği kullanılarak femoral arter yoluyla yapıldı. Kontrast madde olarak Iopromide (Ultravist 370/100 ml) kullanıldı ve her poz için 6-8 ml kontrast madde manuel olarak enjekte edildi. Koroner arterler sağ ve sol oblik planda, kraniyal ve kaudal açılardan saniyede 12 kare hızda (12 fps) görüntülendi ve DICOM programıyla CD'ye aktarıldı.

Koroner kan akımının kantitatif ölçümü için TIMI kare sayısı metodu kullanıldı⁸¹. Her bir koroner arter için distal belirleyici noktalara kontrastın ulaşması için geçen zaman kare sayısı olarak ifade edildi. Başlangıç noktası olarak, kontrast maddenin arterin her iki kenarına değip ilerlemeye başladığı an; son nokta olarak, kontrast maddenin LAD için moustache (bıyık) denilen distal dallanma noktasına ulaştığı, RCA için posterolateral arterin ilk yan dalını verdiği, ve Cx için en uzun dalın distal bifurkasyonu görüntülendiği an alındı. LAD diğerlerinden daha uzun seyirli olduğu için bulunan değer 1.7'ye bölünerek standardize edildi. 12 fps hızda yapılan çekimle elde edilen kare sayıları, Gibson

ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada 30 fps hızda çekim yapmaları nedeniyle 2.4 sabit sayısı ile çarpıldı. LAD için 36.2 ± 2.6 , Cx için 22.2 ± 4.1 , RCA için 20.4 ± 3.0 değerlerinin verilen standart sapmaları üzerinde kare sayısına sahip en az bir koroner arteri olan hastalar, dışlama kriterleri göz önüne alınarak, KYA olarak belirlendi. Pratik olması açısından LAD için 40'ın üzeri, Cx için 28'in üzeri, RCA için 24'ün üzeri kare sayısı yavaş akım olarak alındı.

3.3. Ekokardiyografik İnceleme

Tüm hastalara, ekokardiyografi laboratuvarımızda bulunan Acuson-Aspen[®] (Acuson Computer Sonography, Mountain View, California) marka ekokardiyografi cihazı ile 3,5 Mhz transducer kullanılarak doku Doppler görüntüleme (DDG)'yi içeren iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografik inceleme yapıldı. Tüm bireylerde sol lateral dekübit pozisyonunda çalışıldı ve ölçümler standart parasternal ve apikal görüntülerden kayıt edildi. Her bir hasta için M-mod ve pulsed wave Doppler kayıtları elde edildi. Tüm ölçümler Amerikan Ekokardiyografi Topluluğu standartları temel alınarak yapıldı.¹⁰⁶

Sol Ventrikül ve Sol Atriyum M-Mod Ölçümleri

Elde edilen çalışmalardan, SV diyastol sonu çapı (SVDSÇ), SV sistol sonu çapı (SVSSÇ), SV interventriküler septum (İVS) ve posterior duvar (PW) kalınlıkları ve sol ventriküler fraksiyonel kısalma ölçüleri parasternal uzun eksenden, kursor mitral yaprakçıkların hemen ucuna gelecek şekilde M-mod yöntemi kullanılarak belirlendi. SV ejeksiyon fraksiyonu Teicholz metodu kullanılarak hesaplandı. Sol atriyum ölçümleri alınırken parasternal uzun eksenden, kursor sol atriyumun ortasından geçecek şekilde yerleştirildi ve buradan sol atriyumun en geniş çapı alındı.

Sol Ventrikül Mitral Giriş Akımı Velositeleri

Transmitral akış hızları, pulsed-wave Doppler yöntemi ile örneklem hacim mitral yaprakçıkların uçları arasına gelecek şekilde apikal 4-boşluktan kayıt edildi. Transmitral akım taramalarından 3 atımın ortalaması alınarak erken diyastolik dolumun zirve hızı (E), geç dolumun zirve hızı (A) ve E dalgası deselerasyon zamanı (EDZ) ölçülerek, E/A oranı hesaplandı.

Sol Ventrikül Doku Doppler Görüntüleri

PW-DDG ölçümleri apikal 4 boşluk görüntülerden, en iyi sinyallerin alınması için mümkün olduğu kadar en düşük optimal kazanç ile 5 mm örneklem hacim

kullanılarak elde edildi. PW-DDG kursorünün mitral annuler hareketlere paralel düşmesi sağlandı. Örneklem hacim apikal 4 boşluk görüntü kullanılarak SV mitral annulusun; septal, lateral, anterior ve inferior bölgelerine yerleştirildi ve bu bölgelerden erken diyastolik (Em) ve geç diyastolik (Am) miyokardiyal hızlar ölçüldü ve Em/Am oranları hesaplandı. Mitral annulusun dört bölgesinden alınan ölçümler toplanıp dörde bölünerek sol ventrikülün ortalama Em, Am ve Em/Am değerleri bulundu.

3.4. İstatiksel Analiz

Her iki gurubun sürekli değişkenleri ortalama \pm standart sapma olarak, kategorik değişkenler ise yüzde (%) olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler eşlenmemiş student *t* testi ile analiz edildi. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Mann-Whitney testi ile değerlendirildi. Sayısal olmayan değerlerin karşılaştırılmasında ki-kare veya Fischer's exact testi uygulandı. $P < 0.05$ istatiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatiksel analizler SPSS 11.5 programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 54.47 ± 13 olan 32 KYA hastası (18 erkek, 14 kadın) ve kontrol grubu olarak yaş ortalaması 49.97 ± 10 olan normal koroner anatomiye sahip 30 hasta (15 erkek, 15 kadın) alındı. Yaş, cinsiyet, bazal kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı ve diğer klinik özellikler bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (tablo II). Hastaların %80'ine stabil angina pectoris sebebiyle koroner anjiyografi yapıldı. Hastaların %65'nin EKG'sinde iskemi bulguları (T dalga inversiyonu, ST depresyonu) mevcuttu. Diğerlerinin bazal EKG'si normaldi.

Tablo II: Çalışma grubunun temel klinik özellikleri

	KYA Grubu (n= 32)	Kontrol Grubu (n= 30)	P değeri
Yaş (yıl)	54.47 ± 13	49.97 ± 10	AD
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	18/14	15/15	AD
Boy (m)	1.67 ± 0.9	1.67 ± 0.9	AD
Kilo (kg)	78.1 ± 13	78.3 ± 6	AD
Sistolik KB (mmHg)	120.1 ± 10	118.6 ± 8	AD
Diyastolik KB (mmHg)	76.7 ± 8	75.1 ± 8	AD
Nabız (vuru/dk)	73.0 ± 9	75.3 ± 5	AD
VKİ (kg/m^2)	27.3 ± 3	28.0 ± 2	AD

KB; Kan basıncı, **VKİ;** Vücut Kitle indeksi

Çalışma grubunun TIMI kare sayıları Tablo III'de gösterilmiştir.

Tablo III: Çalışma grubunun TIMI kare sayısı

	KYA Grubu	Kontrol Grubu	P değeri
Sol ön inen arter DTKS	63.0 ± 24	33.0 ± 2	<0,01
Sirkümfleks arter DTKS	30.8 ± 8	21.6 ± 2	<0.01
Sağ koroner arter DTKS	29.0 ± 10	20.0 ± 1	<0.01

DTKS; Düzeltilmiş TIMI Kare Sayısı

Hastaların anjiyografilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen TIMI kare sayısı, beklendiği gibi KYA grubunda belirgin olarak daha fazlaydı. KYA grubunda 27

hastada LAD arterde, 15 hastada Cx arterde ve 19 hastada RCA' de yavaş akım vardı.

Hastaların konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri Tablo IV'te gösterilmiştir. SV DŞÇ ve İVS kalınlığı KYA grubunda anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p < 0.01$). SV DŞÇ, PD kalınlıkları, ejeksiyon fraksiyonları, fraksiyonel kısaltmalar ve sol atriyum çapları her iki grup arasında benzer özellikler gösteriyordu. Transmitral Doppler indekslerinde KYA grubunda kontrol grubuna göre E/A oranında azalma ve EDZ'de uzama tespit edildi ($p < 0.01$). KYA grubunda konvansiyonel Doppler indekslerine göre daha fazla hastada SV diyastolik fonksiyon bozukluğu tespit edildi ($p < 0.05$).

Tablo IV: Çalışma Grubunun Konvansiyonel Ekokardiyografik değerleri

	KYA Grubu (n= 32)	Kontrol Grubu (n= 30)	P değeri
SV DŞÇ (mm)	48.4±4	45.0±3	<0.01
SV SŞÇ (mm)	31.1±5	27.3±6	AD
SA çapı (mm)	35.1±6	32.4±4	AD
İVS kalınlığı (mm)	11.1±1	9.7±1	<0,01
PD kalınlığı (mm)	9.0±1	8.9±1	AD
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	65.5±8	66.3±7	AD
Fraksiyonel Kısalma	36.5±6	37.2±5	AD
Mitral E dalgası (cm/sn)	67.0±16	79.4±14	<0,01
Mitral A dalgası (cm/sn)	70.9±19	64.4±15	AD
Mitral E/A oranı	0.99±0,3	1.33±0,5	<0,01
EDZ (msn)	237.2±50	201.4±34	<0,01
SV ortalama kitlesi (gr)	222.43±48	182.1±50	<0.01

DŞÇ; Diyastol Sonu Çap, **EDZ;** E Dalgası Deselerasyon Zamanı, **İVS;** İnterventriküler Septum, **PD;** Posteriyor Duvar, **SA;** Sol Atriyum, **SŞÇ;** Sistolik Sonu Çap, **SV;** Sol Ventrikül

Tablo V: Mitral annulusun iki ve dört boşluk görüntülerden alınan kesintili doku Doppler değerleri.

	KYA (n=32)	Kontrol (n=30)	P değeri
İnferiyor Em (cm/sn)	9.8±2	13.0±2	<0.01
İnferiyor Am (cm/sn)	12.9±2.	11.8±1	AD
İnferiyor Em/Am	0.78±0.2	1.12±0.2	<0,01
Septal Em (cm/sn)	10.2±2	12.7±3	<0.01
Septal Am (cm/sn)	12.5±2.3	11.4±2	0.029
Septal Em/Am	0.82±0,2	1.12±0.2	<0,01
Anteriyor Em (cm/sn)	11.5±2	13.3±2	<0.01
Anteriyor Am (cm/sn)	12.7±2	11.7±2	AD
Anteriyor Em/Am	0.93±0.2	1.16±0.2	<0.01
Lateral Em(cm/sn)	11.9±2	14.3±3	<0.01
Lateral Am (cm/sn)	13.7±2	11.7±1	<0.01
Lateral Em/Am	0.91±0.3	1.26±0.3	<0.01
SV ortalama Em(cm/sn)	10.8±2	13.3±2	<0.01
SV ortalama Am(cm/sn)	12.9±1	11.6±1	<0.01
SV ortalama Em/Am	0.84±0.2	1.15±0.2	<0.01
SV ortalama E/Em	6.31±1.7	6.0±1.0	AD

Am; Geç diyastolik miyokardiyal velosite, **Em;** Erken diyastolik miyokardiyal velosite, **SV;** Sol ventrikül

Hastaların SV mitral annuler bölgeden alınan doku Doppler ekokardiyografik parametreleri Tablo V'te gösterilmiştir. Doku Doppler ile mitral annuler septal ve lateral bazal duvarları ile inferiyor ve anteriyor bazal duvarından elde edilen Em velositesi KYA olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış bulundu ($p<0.01$). Ortalama SV Em değeri de KYA olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olarak bulundu ($p<0.01$). Doku Doppler ile inferiyor ve anteriyor duvarların mitral annuler bölgesinden alınan Am değerleri her iki grup arasında anlamlı bir fark göstermedi. Septum ve lateral duvardan alınan Am değerleri KYA olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak arttığı görüldü ($p<0.01$). Ortalama SV Am velositesinin KYA grubunda anlamlı derecede

arttığı gözlendi ($p<0.01$). Ayrıca ortalama SV Em/Am değeri KYA olan grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak azalmış olarak bulundu ($p<0.01$). Sol ventrikül doluş başınçlarının noninvazif bir prediktörü olan E/Em oranı her iki grupta benzer olarak bulundu.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Koroner yavaş akım, fizyopatolojisi ve kliniği tam olarak açıklığa kavuşturulamamış bir fenomendir. Klinik olarak genellikle tipik göğüs ağrısı ile beraber efor testi pozitifliği ve miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi ile uyumlu perfüzyon defektlerinin varlığı ile karşımıza çıkar. Koroner anjiyografide koroner arterlerde görünür bir aterosklerotik lezyon yoktur, ancak pressure-wire tekniği ile ölçülen intrakoroner basınç ölçümlerinde proksimal-distal koroner arter basıncı normalin oldukça üzerinde bulunmuş ve sonuçta artmış mikrovasküler direnç varlığı tespit edilmiştir⁵⁷. Son zamanlarda yapılan intrakoroner ultrasound çalışmalarında KYA hastalarının koronerlerinde aterosklerotik değişikliklerin olduğu, bu lezyonların lümenin ziyade media tabakasına doğru ilerlediği ve damar duvarında yaygın kalsifikasyonların olduğu gözlenmiştir. Bu yeni bilgiler ışığında KYA'nın aterosklerotik koroner arter hastalığının erken bir süreci olduğu kanaati doğmuştur.

Koroner yavaş akımı olan hastaların genellikle iyi bir prognoza sahip olduğu düşünülmeyle birlikte semptomların devam etmesi ve akut koroner sendroma aday olabilmeleri nedeniyle çok da masum olmadıklarına inanılmaktadır^{67,107,108}. Przybojewski ve Becker koroner yavaş akımı olan hastalarda miyokard infarktüsü gelişebileceğini bildirmişlerse de koroner yavaş akımın trombozisi artırıcı bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir¹⁰⁹. Literatürde KYA'nın; kararlı angina pectoris, kararsız angina pectoris, ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü, ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü gibi önemli klinik olaylara sebep olduğu vakalar gösterilmiştir^{69,70}.

Koroner arter hastalığında sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozulmadan önce diyastolik fonksiyonda bozulma olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.¹⁸ Tıkayıcı koroner arter hastalığı olmasa da KYA, mikrovasküler düzeyde iskemi yaparak istenmeyen bazı kardiyak olaylara neden olmaktadır⁶³. Literatürde KYA'nın sol ventrikül diyastolik fonksiyonu üzerine etkileri ile ilgili yeterince veri mevcut değildir. Biz, KYA'nın aşikar iskemi veya enfarktüse yol açmasa da koroner arter hastalığına benzer şekilde sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu etkileyebileceği hipotezinden yola çıkarak bu hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu hem konvansiyonel hem de doku Doppler görüntüleme tekniği ile inceledik.

Araştırmamızda çalışma grupları arasında yaş, vücut kitle indeksi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, cinsiyet ve dakikadaki nabız sayısı arasında anlamlı bir fark olmaması iki grup arasındaki istatistiksel karşılaştırmaların değerini artırması açısından önemlidir. İki grup arasında parasternal uzun aksın alınan M-mod kayıtlarında; sol ventrikül sistol sonu çapları, arka duvar kalınlıkları, ejeksiyon fraksiyonu ve fraksiyonel kısaltmaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Parasternal uzun aks kullanılarak ölçülen sol atriyum çapı, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da, KYA grubunda daha fazla ölçüldü. Bu durum KYA'ın oluşturduğu sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna sekonder olarak sol atriyum basıncının artmasına bağlanabilir. İlginç olarak çalışmamızda sol ventrikül diyastol sonu çapı, interventriküler septum kalınlığı ve sol ventrikül kitlesi koroner yavaş akım grubunda kontrol grubuna göre, anlamlı olarak daha yüksek bulundu. KYA grubundaki bu morfolojik değişikliğin fizyopatolojisini net olarak açıklayamadık, ancak yaş, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da KYA grubunda daha yüksek olması sol ventrikül kitlesinin ve diyastol sonu çapının bu grupta daha yüksek olmasında rol oynamış olabilir. Bununla beraber literatürde koroner yavaş akım ile sol ventrikül çapları ve kitlesi ile ilgili yapılmış bir çalışma yoktur.

Sol ventrikülün diyastolik fonksiyon bozukluğu iskemiyin erken düzeydeki bir bulgusu olarak karşımıza çıkar. Günümüzde sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu noninvazif olarak değerlendirmek için rutinde pulsed wave Doppler ekokardiyografi ve son zamanlarda yaygın olarak doku Doppler görüntüleme tekniği kullanılmaktadır.

Konvansiyonel Doppler parametrelerinden, mitral E velositesi KYA grubunda kontrole göre anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p<0.01$). Yine koroner yavaş akım grubunda A velositesi kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunmasına rağmen iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca koroner yavaş akım olan grupta E/A oranı kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu ($p<0.01$).

KYA grubunda $E/A<1$ olan 17 kişi (%53), kontrol grubunda $E/A<1$ olan 7 kişi (%23) vardı ($p<0.01$). KYA grubunda özellikle LAD koroner arterde yavaş akım olan hastalarda $E/A<1$ olan daha fazla hasta vardı. LAD arterdeki yavaş akım ile diyastolik disfonksiyon arasındaki bu ilişki LAD arterin sol ventrikülde

daha geniş bir alanı beslemesi ile ilişkili olabilir. Çalışmamızda KYA grubundaki 32 hastanın 28'inde LAD arterde yavaş akım vardı. Bundan dolayı Cx arterdeki ve RCA'deki yavaş akım ile E/A arasındaki ilişkiyi incelememiz sınırlanmıştır.

Deselerasyon zamanı sol ventrikül kompliyansı azaldıkça kısalır. Ortalama sol atriyum basıncı ile deselerasyon zamanı arasında ters bir ilişki mevcuttur. Sağlıklı insanlarda normal değeri 200 ± 32 msn iken relaksasyon bozukluğunda >240 msn ve restriktif bozuklukta <160 msn'dir. Bizim çalışmamızda, her iki grubun ortalama EDZ normal sınırlarda olmasına rağmen, koroner yavaş akım olan grupta kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla ölçüldü ($p < 0.01$). Literatürde Sezgin ve arkadaşlarının çalışması dışında, KYA'ı olan hastaların sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını konvansiyonel Doppler ile inceleyen başka bir çalışma bulamadık. Bu çalışmada KYA'ın konvansiyonel Doppler ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir¹⁵. Biz de çalışmamızda KYA olan hastalarda konvansiyonel Doppler ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun geliştiğini tespit ettik.

Yaşlanma, iskemi ve miyokardiyal hastalıklar ile birlikte relaksasyon, dolayısıyla sol ventrikül emme etkisi azalır, E velositesi düşer, A velositesinde kompensatuvar artış olur ($E/A < 1$) ve EDZ uzar ($EDZ > 240$ msn). Bu patern bozulmuş relaksasyon ve ya tip 1 diyastolik bozukluk olarak bilinir ve genelde doluş basınçları normaldir¹⁰. Bizim çalışmamızda KYA grubunda yalnızca 3 hastada tip 1 diyastolik disfonksiyon mevcuttu. Kontrol grubunda tip 1 diyastolik disfonksiyona uyan hasta yoktu. Bununla birlikte KYA grubunda $E/A < 1$ olan 17 (%53) kişi, $EDZ > 240$ msn olan 14 kişi (%43) mevcuttu. Kontrol grubunda ise $E/A < 1$ olan 7 kişi (%23) , $EDZ > 240$ msn olan 6 kişi (%20) mevcuttu. Bu değerler bu hastaların uzun dönemde tip 1 diyastolik disfonksiyona aday olmaları açısından önemlidir. Ayrıca diyastolik fonksiyonunun bu parametrelerini kombine olarak değerlendirmek klinik açıdan önemlidir. Çünkü tip 1 diyastolik disfonksiyonu olan hastalar günlük aktivitelerinden daha fazla egzersizde efor dispnesi yaşarlar.

Sol ventrikül kompliyansı azalıp sertliği arttıkça kardiyak outputu sürdürmek için sol atriyum basıncı artar. Sonuçta E velositesi artar, $E/A > 1$ ($E/A = 1-1.5$) olur ve EDZ ($EDZ = 160-240$ msn) buna pseudonormal patern veya tip 2 diyastolik disfonksiyon denir¹⁰. Bizim çalışmamızda bu kriterlere uyan herhangi bir hasta

yoktu. Tip 2 diyastolik disfonksiyonu olan hastalar klinik olarak günlük fiziksel aktivitelerde efor dispnesi ile karşımıza çıkarlar.

Konvansiyonel Doppler ile mitral giriş akımlarından elde edilen indeksler sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu değerlendirmek amacı ile rutinde sık olarak kullanılır. Fakat bu teknikte kullanılan mitral akım velositeleri yüklenme durumlarından, ileri yaş ve kalp hızından etkilenir. Ayrıca diyastolik disfonksiyonun ilerlemesi ile sol ventrikül doluş ve ortalama sol atriyum basıncındaki artışa bağlı olarak, konvansiyonel Doppler ile ölçülen E velositesi arttığı için E/A oranı yanlışlıkla normal olarak kabul edilir. Son zamanlarda klinik kullanıma giren doku Doppler görüntüleme yöntemi ise daha az yük bağımlı olmakla birlikte kalp hızından etkilenmemektedir. Ayrıca sol ventrikül relaksasyon bozukluğu artıkça konvansiyonel Doppler ile ölçülen mitral Envelositesi artarken doku Doppler ile ölçülen Em dalgası diyastolik disfonksiyonun şiddeti ile paralel olarak azalır. Tüm bu avantajları sayesinde doku Doppler görüntüleme yöntemi diyastolik fonksiyonun değerlendirmesinde konvansiyonel Doppler tekniğinden daha üstündür.

Mitral annuler halkanın septal ve lateral bölgelerinden alınan Em velositeleri, kontrol grubuna göre istatikselsel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunundu ($p<0.01$). Bu bölgelerin Am velositeleri KYA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p<0.01$). Septal bölgeden alınan kayıtlarda KYA grubunda 22 kişide (%67) Em/Am <1 iken kontrol gurubunda 10 kişide (%33.3) Em/Am <1 olarak tespit edildi ($p<0.01$). Literatürde iskemik kalp hastalığında diyastolik disfonksiyonun ilk olarak septal bölgede başladığı belirtilmektedir¹⁸. Lateral bölgenin ölçümlerinde KYA grubunda 19 kişide (%59) Em/Am <1 iken, kontrol grubunda 6 kişide (%20) Em/Am <1 olarak bulundu ($p<0.01$).

Mitral annulus anterior ve inferior bölgelerinin Em velositeleri KYA grubunda kontrol grubuna göre istatikselsel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunurken ($p<0.01$), bu bölgelerden alınan Am velositeleri açısından iki grup arasında istatikselsel olarak anlamlı bir fark yoktu. KYA grubunda mitral annulusun anterior bölgesinde 19 kişide (%59) Em/Am <1 iken kontrol grubunda 7 kişide

(%23) Em/Am <1 olarak bulundu (p<0.01). İnferyor bölgede KYA grubunda 27 kişide (%84) Em/Am <1 iken kontrol grubunda 10 kişide (%33.3) Em/Am <1 olarak bulundu (p<0.01).

Sol ventrikül ortalama Em velositesi, KYA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu (p<0.01). Sol ventrikül ortalama Am velositesi, KYA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.01). KYA grubunda 22 kişide (%68) sol ventrikül ortalama Em/Am<1 iken, kontrol grubunda sadece 7 kişide (%23) ortalama Em/Am<1 idi (p<0.01). Tekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, KYA'ı olan hastaların sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu doku Doppler ile araştıran literatürdeki tek çalışmadır¹¹¹. Bu çalışmada mitral annulusün sadece lateral ve septal bölgelerinden diyastolik velositeler alınmış ve bu bölgelerde KYA'ın doku düzeyinde sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir. Biz çalışmamızda mitral annuler halkanın dört bölgesinden de diyastolik parametreleri aldık ve KYA'ın dört bölgede ayrı ayrı olarak doku düzeyinde diyastolik fonksiyonları bozduğunu tespit ettik. Ayrıca sol ventrikül ortalama Em/Am<1 olması, klinik özellikler açısından birbirine çok benzer bu iki grup arasında diyastolik fonksiyon açısından belirgin farklılık bulunduğunu göstermektedir.

Koroner yavaş akım olan grupta konvansiyonel Doppler ile 17 kişide (%53) E/A<1 olarak bulunurken doku Doppler görüntüleme ile 22 kişide (%68) Em/Am<1 olarak bulundu. Bu bulgular KYA olan hastalarda diyastolik disfonksiyonun tespitinde doku Dopplerin değerini artırmaktadır.

Doku Doppler yöntemi ile elde edilen sol ventrikül ortalama Em değeri ve konvansiyonel Doppler yöntemi kullanılarak elde edilen E değeri kullanılarak sol ventrikül doluş basınçları ve pulmoner kapiller wedge basınçları (PCWP) hesaplanabilir. Mitral akım velositelerine kıyasla Em sol atriyal basınç ve prelop değişikliklerinden daha az etkilenir. Bir çok çalışmada E/Em oranı ile PCWP arasında iyi korelasyonlar gösterilmiştir. E/Em'nin sinüzal taşikardi, AF ve HCKMP gibi bir çok klinik durumda dolum basınçlarının hesaplamasını doğru bir şekilde yaptığı gösterilmiştir. Nagueh ve arkadaşları E/Em oranının > 10 olduğunda ortalama PCWP nin >15 mmHg olduğunu %97 sensivite ve %78 spesifite ile göstermiştir. Bu oran<8 ise %9'dan fazla prediktif değer ile PCWP

normal aralıktadır denebilir. Ayrıca oran ≥ 15 ise %90'nın üzerinde prediktif değerle PCWP de ≥ 15 mmHg'dır. Oran 9-14 ise dolum basınçlarının tahmini net değildir ve sınırda yükselmiştir. Bu durumlarda sol atriyum büyüklüğü, pulmoner arter sistolik basıncı, pulmoner ven ve mitral A süreleri gibi diğer ekokardiyografi parametreleri kullanılmalıdır¹⁷.

Bizim çalışmamızda iki grubunun E/Em değeri birbirine benzer olup < 8 olarak bulundu. Bu sonuçlar neticesinde her iki grupta ortalama sol ventrikül doluş basıncının, ortalama sol atriyum basıncının ve dolayısı ile ortalama PCWP'nin normal sınırlarda olduğu ve koroner yavaş akımın doluş basınçlarını olumsuz yönde etkilemediği söylenebilir.

Sonuç

Koroner yavaş akımın patofizyolojisi tam bilinmemekle beraber artmış mikrovasküler rezistans ve azalmış koroner rezervin yol açtığı mikrovasküler iskeminin sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu etkileyebileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına göre koroner yavaş akım, sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu hem bölgesel hem de global olarak bozmaktadır ve bu bozulma doku düzeyinde daha belirgindir. Doku Doppler görüntüleme yöntemi, birçok kardiyovasküler hastalıkta olduğu gibi, KYA'da da asemptomatik sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun erken dönemde tespit edilmesinde konvansiyonel parametrelere ilaveten değerli, noninvazif ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir.

Çalışmamızın Kısıtlılıkları

Çalışmadaki hasta sayısı az olup, bulgular daha geniş gruplara uygulanamayabilir. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun değerlendirmesinde, ölçümdeki zorluğu nedeni ile, pulmoner ven akımları kullanılmadı. Koroner yavaş akımın iskemiye neden olup olmadığı, normal istirahat EKG'si olan stabil anginalı her hastada noninvasif testlerle (eforlu strest testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi) dökümanate edilmedi.

6. KAYNAKLAR

1. Kemp HG, Vokoanas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med* 1973; 54: 735-42
2. Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *JACC* 1983; 1: 1359-73
3. Holdright DR, Lindsay DC, Clarke D, et. all. Coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Br Heart J* 1993; 70: 513-9
4. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries-A new angiografic finding. *Am Heart J* 1972; 84: 66-71
5. Sezgin AT, Sigirci M, Barutcu I. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 155-161
6. Masseri M, Yorom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986; 7: 964-972
7. Mangieri M, Machiarelli G, Ciavolella M, et. all. Slow coronary flow: Clinical and histopatological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diag* 1996; 37: 375-381
8. Kurtoğlu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001; 87(Suppl 8A): 777-779
9. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, et. all. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid rate atrial pacing in patients with coronary slow flow. *İnt J Cardiol* 2004; 97(1): 35-41
10. Pekdemir H, Cin VG, Camsari A, et. all. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol* 2004; 59(2): 127-33
11. Cin VG, Pekdemir H, Camsari A, Cicek D, et. all. Diffuse İntimal Thickening of Coronary Arteries in Slow Coronary Flow. *Japan Heart J.* 2003; 44: 907,919
12. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: A distinct angiographic subgroup in Syndrome X. *Angiology.* 2001; 52(8): 507-14
13. Harizi RC, Bianco JA, Alpert JS. Diastolic function of the heart in clinicil cardiology. *Arch İntern Med* 1988; 149:99-109.

14. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Ultrasound* 2005;3:9
15. Sezgin AT, Topal, Barutcu I et al. Impaired left ventricle filling in slow coronary flow phenomenon: an echo-Doppler study. *Angiologi* 2005;56: 397-401.
16. Sutherland G, Hatle L. Pulsed Doppler myocardial imaging. A new approach to regional longitudinal function. *Eur J Echocardiography* 2000;1:81-3.
17. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527-33.
18. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J* 1999; 20: 496-505.
19. Cheuk-Man Yu, MD, et al. Tissue Doppler Imaging. A New Prognosticator for Cardiovascular Diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49: 1903-14.
20. Shepherd JT, Abboud FM, eds. Handbook of physiology, sec 2.: the cardiovascular system, vol III: Peripheral Circulation and Organ Blood Flow, parts 1 and 2. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1984: 1-626
21. Berne RM, Levy MD. *Cardiovascular Physiology*, 7th ed. St Louis Mosby Year Book; 1997: 1-298
22. Nichols WW, O'Rourke MF(eds.). *McDonald's Blood Flow in Arteries*. 3rd ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1990
23. Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, eds. *Vascular Medicine*. Boston: Little, Brown; 1992: 1-1211
24. Smiesko V, Lang DJ, Johnson PC. Dilator response of rat mesenteric arcading arterioles to increased blood flow velocity. *Am J Physiol.* 1989; 257 (Heart Circ Physiol 26): H1958-H1965
25. Parent R, Paré R, Lavellée M. Contribution of nitric oxide of resistance coronary vessels. *Am J Physiol.* 1992; 262(Heart Circ Physiol 31): H10-H16
26. Marsden PA, Danthuluri NR, Brenner BJ, et. all. Endothelin action on vascular smooth muscle involves inositol triphosphate and calcium mobilization. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988;18,58: 86-93

27. Korner PI. Control of blood flow special vascular areas: Brain, kidney, muscle, skin, liver and intestine. Guyton AC, Jones CE, eds. Cardiovascular Physiology, ser I. Vol 1. Baltimore: University Park Press; 1974: 123- 162
28. Davis MJ. Myogenic response gradient in an arteriolar network. In: Mulvany MJ, Aalkjaer C, Heagerty AM, Nybirk NCB, Strangaard S, eds Resistance arteries: Structure and function. Amsterdam: Elsevier; 1991: 51-55
29. Bassenge E, Ruuse R. Endothelial modulation of coronary tone. Prog Cardiovasc Dis. 198, 30: 349-380
30. Lüscher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang Z. Endothelium-derived contracting factors. Hypertension. 1992; 19:117-130
31. Mancia G, Mark AL. Arteriel baroreceptors in human. In: Shepherd JT, Abboud FM, eds. Handbook of physiology, sec 2.: the Cardiovascular System, vol III:Peripheral Ci society; 1983; 755-793
32. Bassenge E, Heush G. Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1990; 116: 77-165
33. Marcus ML. The Coronary Circulation in Health and Disease New York:McGraw-Hill;1983.
34. Hanley FL, Messina LM, Grattan MT, Hoffman IE. The effect of coronary inflow pressure on coronary vascular resistance in the isolated dog heart. Circ Res 1984; 54: 760-772
35. Bevan JA. Vascular myogenic or stretch-dependent tone. J Cardiovasc Pharmacol 1985; 7(suppl 3): S129-S136
36. Franco-Cereceda A, Bengtsson L, Lundberg JM. Inotropic effects of calcitonine generelated peptide, vasoactive intestinal peptide and somatostatin on the human right atium in vitro. Eur J Pharmacol 1987;134: 69-76
37. Bache RJ, Dymek D. Local and regional regulation of coronary vascular tone. Prog Cardiovasc Dis. 1981; 24:191-212
38. Olsson RA, Bungler R, Spaan JAE. Coronary Circulation.In:Fozzard HA, Haber H, Jennings RB, Katz AM, Morgan he, EDS. The heart and cardiovascular system, 2nd ed. New York: Raven; 1991: 1393-1425
39. Dzau VJ. Cardiac renin-angiotensin system: Moleculer and functional aspects Am J Med 1988; 84: 22-27

40. Rose CP, Goresky CA. Interactions between capillary exchange, cellular entry, and metabolic sequestration processes in the heart. In: Renkin EM, Michel CC, eds. Handbook of Physiology, sec: The Cardiovascular System, vol IV: Microcirculation, part 2. Bethesda, MD: American Physiological Society; 29: 293-323
41. Yokoyoma M, Goldman M, Henry PD. Supersensitivity of atherosclerotic arteries to ergonovine is partially mediated by serotonergic mechanism(abstracts). Circulation 197, 60 (suppl 2): 100-50
42. Yause H, Horio Y, Nakamura N, et. al. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patient with variant angina: Possible role of the parasympathetic nerve system in the pathogenesis of coronary artery spasm. Circulation 1986; 74:955-963
43. O'Rourke ST, Vanhoutte PM. Vascular Pharmacology. In: Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, eds. Vascular Medicine: A Textbook of Vascular Biology and Diseases. Boston: Little, Brown; 1992: 133-135
44. Franco-Cereceda A, Lundberg JM, Dahlof J. Neuropeptide Y and sympathetic control of heart contractility and coronary vascular tone. Acta Physiol Scand. 1985; 124: 361- 365
45. Needleman P, Marshall GR, Sobel PE. Hormone interactions in the isolated rabbit heart: Synthesis and coronary vasomotor effects of prostaglandine, angiotensine, and bradykinin. Circ Res 1975; 37: 802-808
46. Stiles GL, Lefkowitz RJ. Cardiac adrenergic receptors. Annu Rev Med 1984;35: 149- 165
47. Armour JA. Anatomy and function of intrathoracic neurons regulating the mammalian heart. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AM, Morgan HE, eds. The Heart and Cardiovascular System, 2d ed. New York: Raven; 1991: 1-37
48. Schaper W. Collateral Circulation. In: Schaper W, ed. The Paraphysiology of Myocardial Perfusion. Amsterdam .Elsevier/North-Holland; 1979: 1-76
49. Hoffman JI. Transmural myocardial perfusion. Prog Cardiovasc Dis 1987; 29: 429- 464
50. Gupta MP, Zoneraich S, Zeitlin W, et. al. Scleroderma heart disease with slow flow velocity in coronary arteries. Chest 1975; 67(1): 116-9

51. Tebbe U, Neuhaus KL, Kreuzer H. Slow flow in the coronary artery system and ST elevation in the ECG in the left atrium catheterization. *Z Kardiol* 1984; 73(12): 789- 91
52. Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, et. all. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with “slow dye progression” in the coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 23(2): 117-20
53. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37(4): 375-81
54. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, et. all. The angiographic benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *JACC* 2004;44(1): 57-62
55. Nakatani S, Yamagishi M, Tavaai J, et al. Assesment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound application of simulataneous measurement of luminal area and pressure. *Circulation* 1995; 91:2904-10
56. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et. all. High prevalance of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenager and young adults: evidence from intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 2705-10
57. Kern MJ, Deligonul U, P Tatineni S, et. all, Hilton TC. intravenous adenosine continuous infusion and low dose bolus administration for determination of coronary vasodilator reserve in patients with and without coronary artery disease. *JACC* 1991; 18: 718-29
58. Pijls NH, Gelder VB, Van Der Voort P, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995; 92: 3183-93
59. Camsari A, Pekdemir H, Cicek D, et al. Endothelin -1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circulation* 2003; 67: 1022-28
60. Pekdemir H, Cicek D, Camsari A, et al. The relationship between plasma endothelin-1, nitric oxide leveles, and heart rate variability in patients with coronary slow flow. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004, 9(1): 24-33
61. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid rate atrial pacing in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2004; 97(1): 35-41

62. Yaymaci B, Dagdelen S, Bozbuga N, et. all. The response of the myocardial metabolism to atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol* 2001; 78(2): 151-6
63. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J* 2003; 146(1):84-90
64. Turkmen M, Barutcu I, Esen AM, et. all. Comparison of exercise QRS amplitude changes in patients with slow coronary flow versus significant coronary stenosis. *Jpn Heart J* 2004; 45: 419-428
65. Cesar LA, Ramires JA, Serrana Junior CV, Meneghetti JC, et al. Slow coronary runoff in patient with angina pectoris: clinical significance and thalium-201 scintigraphic study. *Braz Med Biol Res.* 1996; 29(5): 605-13
66. Demirkol MO, Yaymaci B, Mutlu B. Dypridamol myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patient with slow coronary flow. *Coron Artery Dis.* 2002;13(4): 223-9
67. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JB. The coronary slow flow phenomenon –a new coronary microvascular disorder. *Cardiology.* 2002; 97(4): 197-202
68. Burckhart BA, Mukerji V, Alpert MA. Coronary artery slow flow associated with angina pectoris and hypertension—a case report. *Angiology.* 1998;49(6); 483-7
69. Kapoor A, Goel PK, Gupta S. Slow coronary flow—a cause for angina with ST elevation and normal coronary arteries. A case report. *Int J Cardiol.* 1998; 67(3): 257-61
70. Tebbe U, Neuhaus KL, Kreuzer H. Slow flow in the coronary system and ST elevation in the ECG in left atrium catheterization. *Z kardiol.* 1984; 73(12): 789-91
71. Atak R, Turhan H, SEzgin AT; et al. Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003; 8(2): 107-11
72. Yazıcı M, Demircan S, Aksakal E, ve arkadaşları. Yavaş koroner akımlı hastalarda plazma insülin, glukoz, lipid düzeyleri ve düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile ilişkisi. *Anadolu Kardiol Derg* 2003; 3: 222-6
73. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial. *N Eng J Med.* 1985;312: 932-36

74. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Eng J Med.* 1993; 329: 673-82
75. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tPA, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after myocardial infarction. *N Eng J Med.* 1993; 329: 1615-1622
76. Van De Werf F. Discrepancies between the effects of coronary reperfusion on survival and left ventricular function. *Lancet.* 1989; 1: 1367-69
77. Vogt A; von Essen, Tebbe U, et al. Impact of early reperfusion status of the infarct related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21: 1391-95
78. Karagonius L, Sorensen SG, Menlove RL, et. all, for the TEAM-2 Investigators. Does thrombolysis in myocardial infarction perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 study. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19: 1-10
79. Anderson JL, Karagoinus LA, et al, for the TEAM-3 Investigators. TIMI perfusion grade not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for mocardial infarction: ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 study. *Circulation.* 1993;87:1829-39
80. Cannon CP, McCabe CH, et al and the TIMI-4 Investigators. Comparison of ront loaded recom. tPA, anistreplase, and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction.: results of TIMI-4 trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1602-10
81. Gibson CM, Cannon CP; Daley WL, et al. TIMI frame count: A quantitative method of assesing coronary artery flow. *Circulation.* 1996; 93: 879-88
82. Li JJ, Zheng X, Li J. Statins may be beneficial for patients with slow coronary flow syndrome due to its anti-inflammatory property. *Med Hypotheses.* 2007;69:333-7
83. Litwin SE, Grossman w. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(Supple A) :49A-55A.
84. Lnihhan DJ, Gerson MC, Hoit BD, Walsh RA. Mechanisms, diagnosis and treatment of diastolic heart failure. *Am Heart J* 1995;130:153-166.

85. Brunnazzi MC, Chirillo F, Pasquillani M, et al. Estimation of left ventricular diastolic pressures from precordial pulsed wave doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. *Am Heart Jour.* 1994 ;128 ;293.
86. Nishimura RA, Abel MD, Hatle HK, Tajik J. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal doppler echocardiography; Effect of different loading condition *Circ.* 1990 ;81;1488
87. Isaz K, Thompson A, Ethevenot G, et. all. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989; 64: 66-75.
88. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 441-58.
89. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon LN. Color Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992; 18: 651-4.
90. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1143-52.
91. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 81:609-14
92. Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, et. all. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 85- 96.
93. Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, et. all. New modalities of regional and global left ventricular functional analysis: state of the art. *Am J Cardiol* 1998;81(Suppl):49G-57G.
94. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-80.
95. Palka P, Lange A, Fleming AD, et al. Age-related transmural peak mean velocities and peak velocity gradients by Doppler myocardial imaging in normal subjects. *Eur Heart J* 1996; 17: 940-50.

96. Choong CY, Abascal VM, Thomas JD, et. all. Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation* 1998; 78: 672-83.
97. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. *Physics and physiology. Circulation* 1991; 84: 977-99.
98. Farias C, Rodriguez L, Garcia M, et. all. Assesment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: Comparison with Standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 609-17.
99. Oki T, Tabata T, Yamada H, et al. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997; 79: 921-8.
100. Sohn DW, Song JM, Zo JH, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 927-31.
101. Dağdelen S, Eren N, Karabulut H ve ark. Sol ventrikül hipertrofisi ile diyastolik fonksiyonları arasındaki ilişkinin yeni ekokardiyografik yaklaşımlarla değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 173-80.
102. Oğuzhan A, Abacı A, Eryol NK ve ark. Doku Doppler görüntülemesi: sol ventrikül diyastol sonu basıncının tahmininde noninvazif bir teknik. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000; 28: 82-7.
103. Stengel SM, Allemann Y, Zimmerli M, et al. Doppler tissue imaging for assessing left ventricular diastolic dysfunction in heart transplant rejection. *Heart* 2001; 86: 432-7.
104. Urheim S, Edvardsen T, Torp H et. all. Myocardial strain by Doppler echocardiography validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation* 2000; 102: 1158-64.
105. MM et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in community. *JAMA* 2003; 289: 194-202.
106. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography: recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.

107. Chambers J, Bass C. Chest pain with normal coronary anatomy: A review of natural history and possible aetiological factors. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 33: 161-84.
108. Voelker W, Euchner U, Dittmann H, Karsch KR. Longterm clinical course of patients with anjina and angiographically normal coronary arteries. *Clin Cardiol* 1991; 14: 307-11.
109. Przybojewski JZ, Becker PH. Anjina pectoris and acute myocardial infarction due to "slow flow phenomenon" in non-atherosclerotic coronary arteries: a case report. *Angiology* 1986; 37: 751-61.
110. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 8-18.
111. Tekin ve arkadaşları. Yavaş Koroner Akımı Olan Hastalarda Sol ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi: Bir Doku Doppler Çalışması. *MN Cardiology* 2007; 14: 230-35.
112. Massimo Fineschi, Achille Bravi , Tommaso Gori. The "slow coronary flow" phenomenon: Evidence of preserved coronary flow reserve despite increased resting microvascular resistances. *International Journal of Cardiology*. 2007.06.07