

T.C
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**YAVAŞ KORONER AKIMI OLAN HASTALARDA SOL
VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ VE MİYOKARD
PERFORMANS İNDEKSİNİN (Teİ İNDEKSİ)
KONVANSİYONEL VE DOKU DOPPLER
EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mehmet GÜLCAN

**UZMANLIK TEZİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ercan VAROL**

ISPARTA - 2011

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanmasında ve tamamlanmasında bana yardımcı olan sayın hocam Doç. Dr. Ercan Varol'e uzmanlık eğitimim boyunca her türlü desteği veren bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen, bana yol gösteren değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Altınbaş'a, Prof. Dr. Abdullah Doğan'a, Prof. Dr. Mehmet Özaydın'a, Doç. Dr. Doğan Erdoğan'a ve Yrd. Doç. Dr. Süleyman Murat Aslan'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma çok teşekkür ederim. Özverileri ile kardiyoloji kliniğinde iyi bir çalışma ortamı sağlayan tüm kardiyoloji hemşire ve personeline ayrıca çok teşekkür ederim.

Beni yetiştiren ve emeği geçen başta annem ve babam olmak üzere, tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çok sevdiğim hayatta olmayan babaannemi saygı ve sevgi ile anıyorum.

Dr. Mehmet GÜLCAN
2010-İSPARTA

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMALAR DİZİNİ	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 Endotelyal Kontrolü.....	5
2.1.3. Kan Damarlarının Nöronal Kontrolü.....	6
2.2. Koroner Arter Fizyolojisi	7
2.2.1. Fiziksel Faktörler	7
2.2.2. Humoral Faktörler	9
2.2.3. Nöronal Faktörler.....	10
2.2.4. Koroner Refleksler.....	11
2.2.5. Koroner Kollateral Dolaşım	11
2.2.6. Koroner Kan Akımının Dağılımı	12
2.3. Kardiyak Sendrom X.....	12
2.4. Yavaş Koroner Akım.....	14
2.4.1. Giriş ve Etyoloji.....	14
2.4.2. Klinik	17
2.4.3. Yavaş Koroner Akım Tanısı.....	18
2.4.4. Yavaş Koroner Akım Tedavi.....	19
2.5. Düzeltilmiş TIMI Frame Sayısı ve Sayma Yöntemleri.....	19
2.6. Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Belirlenmesinde Ekokardiyografi.....	22
2.6.1. Tanım.....	22
2.6.2. Diyastolik Fazlar.....	24
2.6.3. Sol Ventrikül Fonksiyonunun Konvansiyonel Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi	26
2.6.3.1. Diyastolik Disfonksiyon.....	26

2.6.4. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonunun Doku Doppler Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi	30
2.6.4.1. Giriş.....	30
2.6.4.2. Renkli Doku Doppler Görüntüleme (RDDG).....	31
2.6.4.3. Pulsed Wave Doku Doppler Görüntüleme (PW-DDG).....	31
2.6.4.3.1. Normal Pulsed Wave Doku Doppler Paterni.....	32
2.6.4.3.2. Pulsed Wave Doku Doppler Görüntüleme ile Diyastolik Disfonksiyon.....	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	38
3.1. Dışlanma Kriterleri.....	38
3.2. Efor Stres Testi.....	39
3.3. Koroner Anjiyografi	39
3.4. Ekokardiyografik İnceleme	39
3.4.1. Sistolik Fonksiyonlar	40
3.4.2. Diyastolik Fonksiyonlar.....	40
3.4.3. Diyastolik Fonksiyon Parametreleri	40
3.4.4. Doku Doppler İnceleme.....	41
3.5. İstatiksel Analiz.....	41
4. BULGULAR.....	42
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	47
6. SONUÇ.....	54
7. ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI.....	55
ÖZET.....	56
SUMMARY	58
KAYNAKLAR	60

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. TIMI akım derecelendirmesi	19
Tablo 2. Çalışmaya katılanların Temel klinik özellikleri	42
Tablo 3. YKA ve kontrol grubunun TIMI kare sayıları	42
Tablo 4. Çalışma grubunun konvansiyonel ekokardiyografik değerleri	44
Tablo 5. Mitral annulusun apikal dört boşluk septal görüntülerden alınan kesintili doku Doppler değerleri	45
Tablo 6. Mitral annulusun apikal dört boşluk lateral görüntülerden alınan kesintili doku Doppler değerleri,	46

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Damar yatağı ve rijid tüpteki akım üzerine perfüzyon basıncının etkisi	4
Şekil 2. Sağ ve sol koroner arterlerdeki fazik koroner kan akımının karşılaştırılması	8
Şekil 3. TIMI kare sayı metodu. İlk ve son kare tanımlaması ve distal belirleyici noktalar. Anjiyografik görüntüler.	20
Şekil 4. İlk TIMI karesinin belirlenmesi.....	21
Şekil 5. Her koroner arterin distal markırları.....	21
Şekil 6. Konvansiyonel Doppler ile yazdırılan mitral diyastolik akım ve eşzamanlı EKG, Pulmoner ven akımı traseleri, sol ventrikül ve atriyum içi basınç traseleri ..	24
Şekil 7. Farklı diyastolik fonksiyon derecelerinde transmitral akımlarının karşılaştırılması	27
Şekil 8. Apikal 4 boşluktan, posterior septum, bazal segmentine ait normal PWDD	29
Şekil 9. Normalden restriksiyona kadar olan diyastolik fonksiyon bozukluğu evrelerinin mitral akım Doppler görüntüleri ile mitral anulus doku Doppler görüntüleri.	30
Şekil 10. Doku Doppler ile yazdırılan miyokardiyal velositelerin şematizasyonu ve eş zamanlı EKG trasesi	32
Şekil 11. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografi ile derecelendirilmesi	37

KISALTMALAR DİZİNİ

YKA	: Yavaş Koroner Akım
SCF	: Slow Coronary Flow
NCF	: Normal Coronary Flow
DDG	: Doku Doppler Görüntüleme
PW-DDG	: Pulse wave doku Doppler görüntüleme
DDE	: Doku Doppler Ekokardiyografi
A-V	: Arteriyo-Venöz
ΔP	: İki Nokta Arasındaki Basınç Farkı
F	: İki nokta arasındaki kan akımı
I	: İletkenlik
NE	: Norepinefrin
E	: Epinefrin
Ach	: Asetil kolin
NO	: Nitrik oksit
EDRF	: Endotelial derived relaxing factor
CGMP	: Siklik guanozin mono fosfat
AMP, ADP, ATP	: Adenozin mono-di-tri fosfat
EDCF	: Endotelial derived constrictor factor
Ag II	: Anjiotensinojen II
ADH	: Anti diüretik hormon
TGF-β	: Transforming growth factor beta
KKA	: Koroner kan akımı
RV, SV	: Sağ ve sol ventrikül
Tx A₂	: Trombaksan A ₂
PG E₂, PGF	: Prostaglandin E ve F
VIP	: Vasoaktif intestinal polipeptid
TIMI	: Thrombolysis in myocardial infarction
IVUS	: İnvaziv Ultrasonografi
FFR	: Fraksiyone akım rezervi
USAP	: Stabil olmayan anjina pectoris

LAD	: Left anterior decending artery
CX	: Sirkumflex arter
RCA	: Right coronary artery
CTFC	: Corrected TIMI frame count
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
MPI	: Miyokard performans indeksi
SVSSÇ	: Sol ventrikül sistol sonu çap
SVDSC	: Sol ventrikül diyastol sonu çap
İVS	: İnterventriküler septum
PD	: Posterior duvar
SADÇ	: Sol atrium diyastol sonu çap
SASÇ	: Sol atrium sistol sonu çap
Pvd	: Pulmoner ven diyastolik dalgası
Pvs	: Pulmoner ven sistolik dalgası
PVF	: Pulmoner ven akımı
MVF	: Mitral valv akımı
VTİ	: Velocity-time integral
DZ	: Deselerasyon zamanı
EZ	: Ejeksiyon zamanı
IVGZ	: İzovolümetrik gevşeme zamanı
İVKT	: İzovolümetrik kontraksiyon zamanı
bIVGZ	: Bölgesel izovolümetrik gevşeme zamanı
bIVKZ	: Bölgesel izovolümetrik kontraksiyon zamanı
bET	: Bölgesel ejeksiyon zamanı
Em	: Erken diyastolik Miyokardiyal E dalgası
Am	: Geç diyastolik Miyokardiyal A dalgası
Sm	: Miyokardiyal sistolik hareket
PAB	: Pulmoner arter basıncı
DT	: Deselerasyon Time
PW	: Pulse wave
İVRT	: İzovolümik relaksasyon time
İVKT	: İzovolümetrik kontraksiyon time

TTE	: Transtorasik ekokardiyografi
PAP	: Pulmoner arter pressure
PCWP	: Pulmoner kapiller wedge pressure
SLE	: Sistemik Lupus Eritematöz

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 nedeniyle koroner anjiyografi yapılan ve koroner arterleri normal tespit edilen hastaların efor testinde ve miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi tespit edilmesi, araştırmacılar tarafından bir hastalık olarak değerlendirilmiştir. Bu hastalığı da 'kardiyak sendrom X' olarak isimlendirilmişler (1). Yapılan çalışmalarda, semptomları ve laboratuvar bulgularını açıklayacak mekanizma olarak koroner akım rezervinde yetersizlik olduğu, sonuçta mikrovasküler rezistansın arttığı tespit edilmiştir (2,3). Papaverin, pacing ile miyokardiyal stres, asetilkolin, dipiridamol ve adenozin gibi mikrovasküler vazodilatörlerle yapılan çalışmalarla bu hastalarda koroner akım rezervinin kısıtlı olduğu bildirilmiştir (2-5). Sendrom X'in bir alt grubu olarak tanımlanan yavaş koroner akım (YKA), önemli epikardiyal koroner hastalık olmaksızın distal damar görüntülemesinde gecikmeyle karakterize anjiyografik bir bulgudur (6-8).

Koroner anjiyografide normal koroner anatomiye rağmen opak maddenin koronerlerin distaline daha geç ulaştığı durumlar, YKA ya da Yavaş Koroner Akım Fenomeni (YKAF) olarak isimlendirilmiştir (9). Bu anjiyografik bulgunun nedeni tam olarak belirlenememekle birlikte, yapılan çalışmalarda altta yatan fizyopatolojik neden olarak, endotel disfonksiyonu, vazomotor disfonksiyon, mikrovasküler bozukluk veya diffüz okluzif hastalık olabileceği gösterilmiştir (9-13). Son yıllarda yapılan çalışmalarda, YKA hastalarının önemli bir kısmında koroner arterlerde intimal kalınlaşma, yaygın kalsifikasyon ve lümen düzensizliği yapmayan aterom plakları olduğu saptanmıştır (14-16). Bunlara dayanarak daha önceleri kardiyak sendrom X'in bir alt grubu olarak değerlendirilen YKA'ı, koroner arter hastalığı (KAH) olarak değerlendirmek daha doğru olacaktır (7).

Ekokardiyografi, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kolay uygulanabilen, noninvaziv ve nispeten ucuz bir tekniktir. Ekokardiyografi ile tespit edilen diyastolik disfonksiyon koroner arter hastalığının erken bir bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir (17). Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, otonomik nöropati, mikroanjyopati, dislipidemi ve insülin rezistansı

diyastolik disfonksiyonun olası nedenleri arasındadır (18). 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 pulse 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 kullanılabilecek kolay uygulanabilir ve noninvaziv bir tekniktir. Doku Doppler yöntemi ön yük ile kalp hızından daha az etkilenen bir yöntemdir (19). Mitral annulustan alınan pulse doku Doppler indekslerinin konvansiyonel Doppler metodlarından daha duyarlı olduğu ve dolum basınçlarından daha az etkilendiği bildirilmiştir (20-22).

İskemik kalp hastalığında sol ventrikül diyastolik fonksiyonu sistolik fonksiyondan daha önce bozulur ve bu fonksiyon bozukluğu globalden ziyade bölgeseldir. YKA'nın sol ventrikül fonksiyonları üzerine olan etkisi yeterince bilinmemektedir.

Bu çalışmada YKA olan hastalarda sol ventrikül fonksiyonlarının ve miyokard performans indeksinin (TeI indeksi) konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirmeyi 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. Yemek yeme, emosyonel stres ve egzersiz gibi birçok durumda, arteriyovenöz (A-V) basınç farkının değişmesine rağmen kan akımı dağılımındaki değişikliklerin çoğu organın vasküler direncindeki değişimler ile belirlenir (23). Vasküler direnci belirleyen majör mekanizmalar damar çapında değişim ve yeni vasküler kanalların açılmasıdır. Vasküler direncin çoğu küçük arter ve arteriyoller seviyesinde belirlenir ve kan akımına karşı olan direnç (Resistance): $R=80 \times \text{İki nokta arasındaki ortalama basınç farkı } (\Delta P) / \text{İki nokta arasındaki ortalama kan akımı } (F)$ formülü ile hesaplanır ve birimi dyn.sn.cm^{-5} tir(24). 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.

İletkenlik (I) =1/ direnç (R)

İletkenlik damar çapı ile doğru orantılı olarak belirgin biçimde artar (iletkenlik $\propto r^4$). Damar içinde laminer akım vardır. Bu, uzun, düz bir damardan sabit bir hızda akış olarak tanımlanır. Damara değen tabakadaki sıvı molekülleri, çeperle arasındaki adezyon kuvveti nedeniyle zor hareket ederken ortadaki sıvı daha hızlı hareket eder, çünkü orta bölümle 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;

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

Formülü ile hesaplanır.

ΔP , basınç farkı (mmHg); r, damar yarıçapı; n, viskozite (poise); I, damar uzunluğunu göstermektedir.

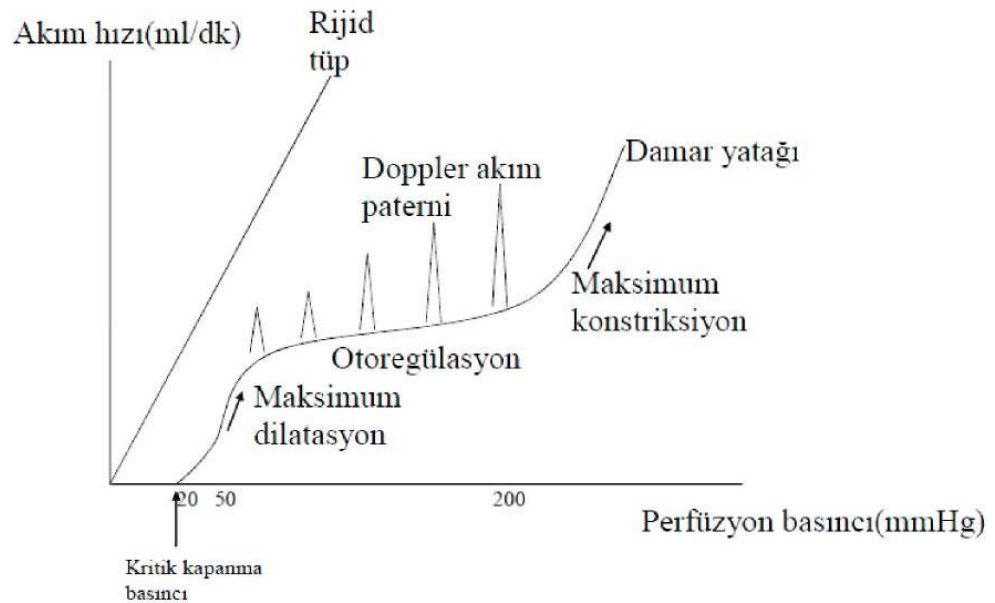
Yine buradan yola çıkarak, belli bir zamandaki kan akımı miktarı (Q), hızın (v), enine kesit alanı (πr^2) ile çarpımına eşit olduğu bulunur.

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

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 kesili, bu nokta kritik kapanma basıncı ya da kritik akım basıncı olarak adlandırılır. Genişleyebilme miktarı, damarın sertlik (stiffness) ve intraluminal-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 otonöregülasyonunda önemli rol oynar.



Şekil 1. Damar yatağı ve rijid tüpteki akım üzerine perfüzyon basıncının etkisi (25).

Vasküler tonusun regülasyonu, vasomotion (damar dinamiği) olarak adlandırılır (25). Bu regülasyonda rol alan majör faktörler:

- a. Metabolik, kimyasal ve hormonal maddeler (kanda taşınan ve lokal olarak yapılan)
- b. Basınç (duvar gerilimi)
- c. Akım (shear) stresi
- d. Kan damarlarını innerve eden otonom sinir sistemi ve lokal olarak salınan norepinefrin (NE) ve asetilkolin (Ach)'dir (26).

Çoğu sistemik arterde ve olasılıkla venlerde, hipoksiye ve/veya parsiyel karbondioksit basıncı (P_{CO_2}) 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 (Endothelium derived relaxing factor) (EDRF) (27), endotelin (28), nöropeptidler ve diğer vasoaktif peptidler, prostaglandinler, laktik asid, histamin ve bilinmeyen bazı metabolik ürünler damar dinamiğinin lokal kontrolünde çok önemlidir. Beyin damarları P_{CO_2} 'ye, koroner damarlar ise parsiyel oksijen basıncına (P_{O_2}) daha duyarlıdır (29). Hipoksi çok aşırı olmadığı müddetçe, hipoksiye olan vasodilatör yanıt, direkt P_{O_2} etkisinden ziyade metabolit adenzin aracılığı ile olur. Bu metabolik etkenler, çoğu dokuda otonom sinir sistemi ile sinerjistik olarak çalışırlar (30).

2.1.2. Kan Damarlarının Endotelial Kontrolü

Endotel, arteriyel ve arterioller tonusun modülasyonunda aktif bir rol oynar. NO, siklik GMP (cGMP) aracılığı ile hücre içi serbest kalsiyumu (Ca^{++}) azaltarak vazodilatasyona neden olur (31). NO, Ach, AMP, ADP, ATP (adenozin mono-di-tri fosfat), Substans P, histamin, bradikinin ve serotonin gibi birçok vazoaktif maddeye olan lokal vasküler cavabın önemli bir modülatörüdür. Çoğu damar yatağında artmış akımla oluşan sıyrıma (shear) stresine cevap olarak endotelden NO salınır ve vazodilatasyona sebep olur.

Prostasiklin (PGI_2) endotelde vazodilatasyona ve aynı zamanda trombosit adhezyonunun inhibisyonuna neden olur. Nitratlar, sodyum nitroprussid, hidrojen

iyonları, adenozin, CO₂ ve K⁺ damar düz kaslarına direkt etki ederler; etkileri endotel aracılı değildir.

Endotel vazokonstriksiyona neden olan endotelin ve endotel kaynaklı kasıcı faktör (endothelium derived constricting factor) (EDCF) salgılar. Anjiotensin II (Ag II), epinefrin, antidiüretik hormon (ADH), trombin gibi koagülasyon ürünleri, sitokinler, serbest oksijen (O₂) radikalleri ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta (transforming growth factor-beta) (TGF- β) gibi aktive trombosit ürünleri ile endotelin salınması artar (32).

2.1.3. Kan Damarlarının Nöronal Kontrolü

Kan damarlarının kontrolünde 3 ana sinir lifi önemlidir:

a-Sempatik vazokonstriktör lifler

b-Sempatik vazodilatör lifler

c-Parasempatik vazodilatör lifler

Sempatik vazokonstriktör lifler, tüm arter ve venlerde bulunurken kapillerde 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, karotid sinüs ve aortik arkus gerim reseptörleri, karotid kemoreseptörler, intratorasik vasküler yatağın düşük basınç alanlarındaki gerim reseptörleri aracılığı ile olan refleks değişiklikler için majör yol oluşturur (33).

Sempatik vazodilatör lifler, Ach aracılığı ile egzersiz sırasında iskelet kaslarının damarlarında vazodilatasyona neden olur. Parasempatik vazodilatör lifler, dil, tükürük 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 Arter Fizyolojisi

Normal koroner dolaşım, kalbe O₂ sağlamakla görevlidir ve akımı ihtiyaç halinde 5-6 kat arttırabilir (34). Koroner dolaşımın miyokarda, ilave oksijenli kan sağlama kapasitesine □koroner vasküler rezerv□ denir. Koroner kan akımı (KKA) 70-90 ml/100gr/dk, O₂ tüketimi 8-10ml/100gr/dk'dır. Koroner sinüs O₂ içeriği 5 ml/100 ml kan, O₂ satürasyonu %30, Po₂ 18-20 mmHg'dır. O₂ isteğindeki artış KKA artışıyla karşılanır (35).

Koroner arterlerde kan akımını belirleyen iki faktör; sistemin iki ucu arasındaki basınç farkı ve akıma karşı olan dirençtir. Koroner yatakta sistemin bir ucunda aort, diğer ucunda ise koroner akımın koroner sinüs aracılığı ile drene olduğu sağ atrium vardır. Bu iki uç arasındaki basınç farkı koroner perfüzyon basıncı olarak bilinir (36).

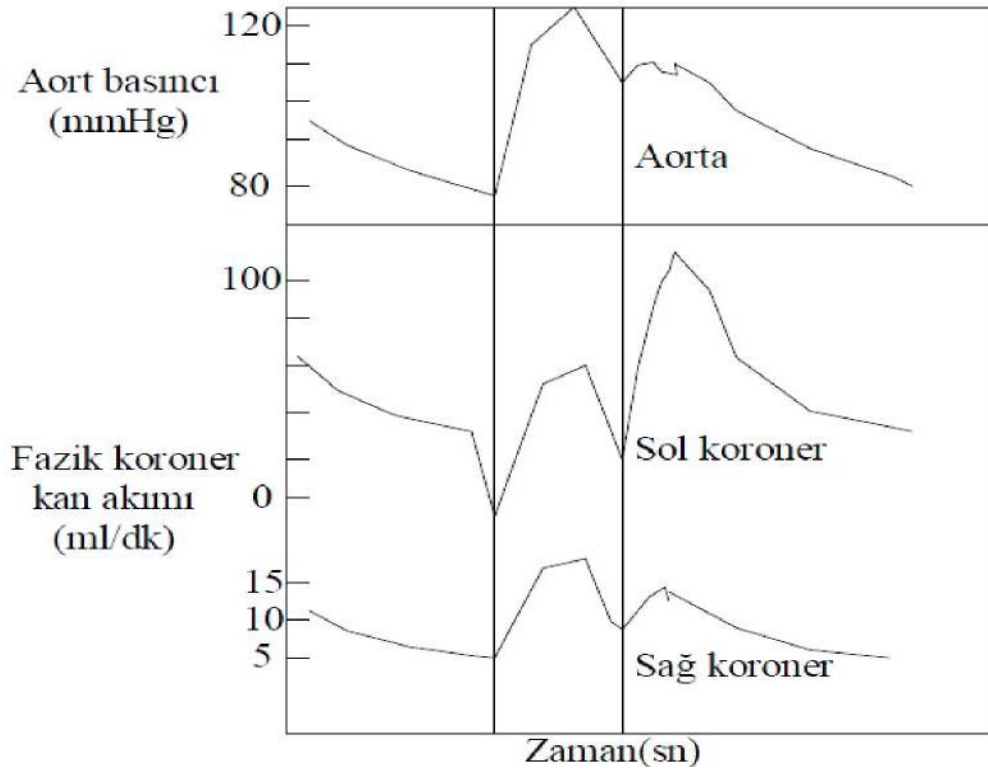
Koroner perfüzyon basıncındaki değişikliklere rağmen miyokardın bölgesel kan akımı sabit seviyede tutulabilmektedir. KKA'nın otoregülasyonu denen bu fenomen, arterioller ve prekapillerin vazodilatasyonu tarafından sağlanır (37).

2.2.1. Fiziksel Faktörler

KKA'nın majör belirleyicileri arteriyel basınç gradiyenti (aortik-sol ventrikül basınç farkı) ve diyastol süresidir. Bununla birlikte aşırı yüksek diyastolik 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 ilişkilidir (38). 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 azaltılabilir (39).

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 oluşur (40). Sistol sırasında koroner damarların kıvrılma hareketi yapması (twisting) ile oluşan sıyrılmaya (shear) stresinin artışı ile de KKA engellenir (41).

Bunların sonucunda SV, kan akımının çoğunluğunu diyastolde alır, oysa sağ ventrikül (RV) sistol ve diyastolde hemen hemen eşit derecede kanlanır (şekil-2).



Şekil 2. Sağ ve sol koroner arterlerdeki fazik koroner kan akımının karşılaştırılması (40).

Doku basıncı ve özellikle SV diyastolik basıncı koroner kan akımını etkiler ve azaltabilir. Özellikle SV fonksiyonu bozulmuş ve beraberinde arteriyel hipertansiyonu olan hastalarda subendokardiyal kan akımı azalabilir. Koroner sinüs veya sağ atrium basıncının yükselmesi de KKA'nı etkileyebilir ancak koroner arter hastalığı olmayanlarda belirgin bir etkisi yoktur. Kan viskozitesi de KKA'nı etkileyebilen fiziksel faktörlerden birisidir (42). Metabolik otonöregülasyondan bazı metabolik vazodilatörler ve mediatörler sorumludur. AMP 'un yıkım ürünü ve güçlü vazodilatör özelliği olan adozin koroner direncin metabolik kontrolünde majör rol oynar (43). Diğer potansiyel mediatörler, diğer nükleotidler, CO₂, EDRF ve pH konsantrasyonudur (35). Koroner dolaşımın normal kontrolünde mediatör olarak K⁺, Ca⁺⁺ veya osmolalite rol almaz. Po₂'nin düşmesi, koronerlere direkt etkiden ziyade diğer mediatörlerinin salınımını etkileyerek koroner rezistansı etkiler. Lokal olarak üretilen Ag II, inotropik ve kronotropik etkilerinin yanında koroner akımı da regüle

eder (44). Endotel, NO ve endotelin gibi maddeleri salarak koroner tonusun modülasyonunda önemli rol alır (45). Çoğu prostaglandinler koroner vazodilatasyon yapmalarına rağmen koroner dolaşımın normal kontrolünde bir rolleri olup olmadığı bilinmemektedir. Tromboksan A₂ (TxA₂), serotonin ve vazopresin vazokonstriktör etki yaparlar (45). Lokal ateroskleroz, bu vazokonstriktör etkileri arttırabilir (46). Lokal olarak endotel veya endotel fonksiyonu kaybı EDRF mekanizmasını bozar, bu durumda Ach paradoks etkiyle vazokonstriksiyon yapar (47).

2.2.2. Humoral Faktörler

KKA'nı etkileyen birçok humoral faktör vardır. Katekolaminlerden NE ve epinefrin (E) koroner damarlardaki alfa reseptörleri uyarırlar ve direkt koroner vazokonstriksiyon, inotropi ve kronotropiyi artırarak indirekt etkiyle de vazodilatasyon yapar. Fakat artan miyokardiyal kontraktilite ve oksijen tüketimine bağlı olarak, NE ve E'nin dolaşım üzerine etkisi kana salınan dozla değişiklik gösterir. İsoproterenol beta adrenerjik vazodilatör reseptörleri uyarır ve hayvanlarda koroner venöz oksijen saturasyonunda artışa neden olur. Dopaminin etkileri doza bağlı olarak değişir, genelde hafif vazodilatasyon yapar.

Ag II direkt vazokonstriktör etki gösterirken, aynı zamanda sistemik basıncı, SV duvar stresini, kalp hızını ve miyokardiyal kontraktiliteyi artırarak miyokardiyal O₂ tüketimin artırır. Ayrıca koroner vazodilatasyon oluşturan protaglandin E₂ (PG E₂) ve PGF salınımında neden olur. Vazopressinin yüksek konsantrasyonları direk koroner vazokonstriksiyon oluşturur (48).

Tiroid hormonu kontraktilite ve kalp hızı artışına bağlı olarak O₂ tüketimini artırır ve bunun sonucu olarak indirek koroner vazodilatasyon oluşturur. Adrenal steroidler, sistemik hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi oluşturarak koroner rezistansı ve kan akımını olumsuz etkilerler. Glukagon kalp hızı ve kontraktilite artışına bağlı sekonder koroner vazodilatasyon yapar (48).

Adenozin ve Ach belirgin koroner vazodilatasyon oluşturur. Koroner aterosklerozlu ve endotel disfonksiyonlu hastalarda Ach paradoksal olarak koroner vazokonstriksiyon oluşturabilir. Histamin hem direk ve hem de indirek olarak

koroner vazodilatasyon oluşturur. Serotonin ise esas olarak direk, kısmen indirek olarak koroner vazodilatasyon oluşturur.

Muhtemelen polipeptidlerde KKA regülasyonunda önemlidir. Bradikinin prostaglandinler aracılığı ile KKA'nı artırır (49). □Substance P" orta derecede endotel bağımlı koroner vazodilatasyon oluşturur, fakat KKA düzenlenmesindeki rolü bilinmemektedir. Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) direk olarak yada dolaylı olarak koroner vazodilatasyona neden olabilmektedir (50). Nöropeptid Tirozin Y, koroner damarlarındaki sinir hücreleride dahil olmak üzere periferik sinir hücrelerinde NE ile birlikte bulunan oldukça yaygın bir maddedir. Bu madde koroner spazmda önemli rol oynar.

Prostaglandinlerin çoğu özellikle endotelial hücreler tarafından sentez edilen PG I₂ koroner vazodilatasyon oluşturur, ayrıca PG I₂ platelet agregasyonunu da inhibe etmektedir (51). Tx A₂ plateletlerden salınan güçlü bir vazokonstriktördür ve ataklar şeklinde vazospazm yaparak koroner kan akımının azalmasına neden olabilir.

2.2.3. Nöronal Faktörler

Kalp ve koroner damarların sempatik innervasyonu son üç servikal ve ilk dört torakal sempatik ganglionsdan kaynaklanır. Sempatik adrenerjik lifler hem epikardiyal hem de intramural arter ve venleri innerve eder. Büyük koroner damarlarda alfa ve beta reseptörlerin her ikisi de bulunurken, küçük damarlarda esas olarak beta-2 reseptörler daha fazladır. Koroner damarlarda beta-1 adrenerjik reseptör yoktur (48).

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 içermezler (52). Sempatik sinirlerin uyarılması direkt vazokonstriktör etki gösterir, ancak bu etkileri pozitif inotropik ve kronotropik etkiyle oluşan miyokard metabolizma artışına sekonder vazodilatasyonla yok edilir (53). Deneysel olarak parasempatik liflerin uyarılması Ach aracılı vazodilatasyon oluşturmasına rağmen intak organizmada negatif inotropik ve kronotropik etkiyle sekonder vazokonstriksiyona neden olur. Ancak vasküler parasempatik innervasyon çok az olduğu için bu etkisi de çok küçüktür (53).

2.2.4. Koroner Refleksler

Koroner vasküler rezistans primer olarak metabolik otonöregülasyonla sağlanmasına rağmen, sinüs karoticus'taki baroreseptörler tarafından algılanan arteriyel basınç değişikliklerine yanıt olarak sempatik sinir sistemi tarafından da kısmen ayarlanır. Karotis reseptörleri asidoz, hipoksi veya hiperkapni durumunda uyarılırlar ve koroner direnci de etkilerler. Predominant etkisi vagal sistem aracılığıyla olan vazodilatasyondur. Ayrıca sempatik sinir sistemi aracılığıyla olan ve ancak vagal refleks bloke olduğunda ortaya çıkan hafif vazokonstriksiyon etkisi de vardır. Bezold-Jarish refleksi oluşturan veratridin, Na kanallarını tıkayan ve sinirsel iletiyi engeller bir lokal anesteziiktir. Veratridinin intrakoroner verilmesiyle Bezold-Jarish refleksi sonucu bradikardi ve hipotansiyon oluşur. Bazı hastalarda koroner arterin tıkanmasını takiben bazı periferik vasküler yataklarda vazodilatasyon olurken aynı zamanda kalp hızı ve kontraktilitesinde de değişiklikler olur (54). Diğer taraftan gastrit ve kolesistit gibi kalp dışı hastalıkların refleks koroner vazokonstriksiyon oluşturduğu iddia edilmiş olmasına rağmen bu konuda çok az delil vardır. Santral solunum sistemi kontrolünün refleks inhibisyonlarından en iyi bilineni Hering-Breuer pulmoner inflasyon refleksidir. Derin inspiriyum yapmak bu refleksi aktive ederek solunum uyarısının bir süre için oluşmamasına neden olur. Bu refleks koroner vazodilatasyon oluşturan bir refleksdir ve sempatik tonusun kısmen azalmasına neden olur (55). Kalpte bulunan kardiyak mekanoreseptörlerin koroner vasküler regülasyondan sorumlu olduğuna dair görüşler bulunmasına rağmen bu teoriler henüz kesinlik kazanmamıştır.

2.2.5. Koroner Kollateral Dolaşım

Koroner kollateral dolaşımın gelişiminin mekanizması ve uyarıcıları kesin olarak bilinmemektedir (56, 57). Hipoksinin major bir rolü olduğu sanılmaktadır. 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 işlemi ve konstrikte ve dilate edici ajanlara cevap verebilen düz kas hücrelerine sahip geniş lümenli, kalın duvarlı damarların gelişmesiyle takip edilir. Bu yapılanmayla kollateraller konstriktör ve dilatör uyarılara yanıt verebilir durumdadır (58). Fibroblast uyarıcı faktör, bu

kollateral akımı arttırıcı etki gösterir. Önceden hipoksi ile oluşan kollateraller, sonradan akımda yeterli düzelme olsa bile devam edebilirler. Primer akım kaynakları yeterli duruma geldiğinde kollateraller belirginliğini kaybeder fakat bazen kapanmayıp dolaşımına devam edebilir.

2.2.6. 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 aldığı gösterilmiştir (59). 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. Kardiyak Sendrom X

İlk kez 1973 yılında Kemp tarafından tanımlanan Sendrom X, tipik egzersiz anginası ve pozitif egzersiz testi olup, koroner anjiyografisi normal olan ve koroner spazm bulgusu olmayan hastalar grubundan oluşmaktadır (60-62). Sendrom X'li bazı hastalarda koroner anjiyografide epikardiyal arterlerde yavaş akım gözlenmiştir ve bu hastalık YKA olarak adlandırılmıştır (63).

Sendrom X tanısı konulan hastaların yaklaşık %70'i kadın olup ortalama yaş 50 civarındadır. Göğüs ağrısı şikayeti koroner hastalığı olan hastalara benzemekle beraber genelde atipik karakterdedir ve şikayet oluşturacak egzersiz düzeyi de değişkendir. Sendrom X tanısı alan ve talyum perfüzyon anormalliği olan hastalarda egzersize anormal ventriküler yanıt yani ejeksiyon fraksiyonunda azalma, bölgesel duvar hareket anormalliği olasılığı artmıştır (64). Single foton emisyon sintigrafisiyle (SPECT) hastalarda %13 ile %98 oranında miyokardiyal perfüzyon anormallikleri bildirilmiş ve bu farklılık hasta seçimindeki hassasiyetsizlikten olabileceği düşünülmüştür (65-67). Rosano ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada %17 geri dönüşümlü talyum-201 heterojen perfüzyon defekti bildirmişlerdir (68).

Sendrom X'in patogenezinin ağırlıklı olarak mikrovasküler disfonksiyon, daha az sıklıkla anormal kardiyak ağrı sensitivitesi sorumlu tutulmaktadır (69). Sendrom X'deki mikrovasküler disfonksiyon, tüm hastalarda aynı olması gerekmeyen, birden çok mekanizmaya bağlı olabilir. Bunlar arasında;

- Fibröz ve mediyal hipertrofi gibi yapısal bozukluklar
- Endotel bağımlı veya endotelden bağımsız vazodilatasyonda bozukluk
- Membran Na-H değiştirici kanal aktivitesinde artışa bağlı düz kas hücrelerinde konstriktör cevabın artması
- Endotelin ve anjiotensin gibi lokal vazokonstriktör maddelerin daha fazla salınması
- Anormal nöral uyarılar
- Kardiyak sempatik disfonksiyon sayılabilir (69).

Varsayılan bu mekanizmaların her biri farklı prearteriyel damarı etkileyebilir. Dolayısıyla mikrovasküler disfonksiyonun oldukça küçük alanlarda kalması veya tüm küçük koroner damarlardaki değişikliklerin bir araya eklenmesi ile büyük alanların etkilenmesi söz konusu olabilir.

Maseri ve ark tarafından, sendrom X, geniş epikardiyal arterler ve arterioller arasındaki prearteriollerde (100-500 mikron çapında) mikrovasküler disfonksiyon şeklinde tanımlanmıştır. Mikrovasküler disfonksiyon nedeniyle, prearterioller dilatasyonda bozukluk veya uygunsuz kontraksiyon cevabı sonucu, küçük miyokardiyal alanlarda iskemi oluşmaktadır. Bu iskemik bölgeler normal alanları kuşatmıştır. Normal bölgelerdeki miyokard, kontraktilitede kompensatuar artış yapmakla beraber, bölgesel kontraktilite anormalliği oluşmaktadır. Ayrıca küçük miyokardiyal alanlarda iskemi sonucu oluşan metabolik markırlar salınmakta (prearterioller disfonksiyon olan bölge) fakat bu maddeler normal miyokardiyal alanlardaki kan akımı tarafından dilüe edilmektedir. Geleneksel teknikler ile bu markırlar tesbit edilememektedir (70).

Prearteriollerde uygunsuz kontraksiyon sonucu miyokarddan kompensatuar olarak adenosin salınımı ile yeterli kan akımı elde edilmeye çalışılır. Adenosin, kardiyak A1 ağrı reseptörüne etki ederek göğüs ağrısı, miyokardiyal fibriler yapıdaki

A1 reseptör stimülasyonu nedeniyle ST segment değişikliklerine ve çalma mekanizması nedeniyle de subendokardiyal iskemiye neden olabilir (70).

Yapılan çalışmalarda normal koroner arterlere sahip anginal hastalarda göğüs ağrısı algılamasında artış olduğu gösterilmiştir. Bu ağrının genel bir ağrı mı veya kalpten kaynaklanan bir ağrı mı olduğu kesinlik kazanmamıştır.

Anginası olup normal koroner arterlere sahip hastalarda çoğu zaman anginal semptomlar dirençli ve kötüleşir vasıfta olmasına rağmen prognoz iyidir. Bu hastalarda amaç, anginal semptomları kontrol altına almak, yaşam kalitesini yükseltmeye çalışmaktır. Genellikle Beta blokerler adrenarjik tonusun artmış olduğu bu hastalarda ilk basamak tedaviyi oluşturmaktadır (71).

2.4. Yavaş Koroner Akım

2.4.1. Giriş ve Etyoloji

Angina pectoris nedeniyle koroner anjiyografi yapılan bazı hastalarda, tıkayıcı epikardiyal koroner arter lezyonu olmadığı halde verilen opak maddenin distal vasküler yapılara geç ulaşması nadir olmayan bir durumdur. İlk kez 1972 yılında Tambe ve arkadaşları tarafından normal koroner anatomiye rağmen kontrast maddenin koroner arterler içinde yavaş ilerlediği fark edilmiş, bu durum YKA olarak isimlendirilmiştir. Bunun koroner mikrosirkülasyondaki anormalliklere bağlı olabileceği öne sürülmüştür (9). Küçük damarları tutan, skleroderması olan bir hastada yavaş akımın görülmesi bu durumu desteklemiştir (72). Sendrom X tanısı konulmuş hastalarla yapılan çalışmalarda koroner yavaş akım tesbit edilmiş ve bu da YKA'ın, sendrom X'in bir alt grubu olup olmadığını tartışmaya açmıştır (73). Tebbe ve arkadaşları, transseptal sol atriyum kateterizasyonu esnasında anjina ve ST elevasyonu gelişen bir hastaya yaptıkları anjiyografide YKA tespit etmişler ve mevcut durumu refleks arteriyoler rezistans artışına bağlamışlardır (74). Ancak Van Lierde ve arkadaşları, YKA 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 atmışlardır (75). Bu hastalıkta TIMI kare sayma yöntemi ile incelendiğinde, koroner arterlerin opak maddeden temizlenme süresi uzamaktadır (9). Günümüzde etyopatogeneze

üzerinde durulan esas mekanizma mikrovasküler rezerv anormalliği olup, endotelial fonksiyonlarda bozukluk, vazokonstriktör yanıtın artması (76), endotelinin fazla salınması (77, 78), NO seviyesinin azalması (78) intrinsek faktör bozuklukları veya adrenerjik hiperaktivasyonda ileri sürülen diğer mekanizmalardır.

YKA sekonder olarak da gelişebilmektedir. Akut koroner sendromlar, trombolitik tedavi ve perkütan koroner girişimler sonucu ortaya çıkabilir. Bu durum, distal mikrovasküler embolizasyona ve mikrovasküler inflamasyona bağlanmaktadır (79). Akut koroner sendrom tanısıyla (sıklıkla anstabil angina), koroner anjiyografi yapılan hastaların %1'inde YKA gözlenmektedir (80). TIMI-III (Thrombolysis In Myocardial Infarction) çalışmasında anstabil angina pectoris tanısıyla koroner anjiyografi yapılan hastaların %4'ünde koroner arterleri normal ve/veya önemsiz koroner arter hastalığı tesbit edilmişti. Bu hasta grubunun anjiyografik doluşları anlamlı bir şekilde yavaş gözlenmiştir (81).

Cannon ve arkadaşları tarafından vazodilatör rezervin azalmasından SV diyastol sonu basıncının sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (82). Przybojewski ve arkadaşları YKA'lı 6 hastalık olgu sunumunda bütün hastalarda sol ventrikül diyastol sonu basıncının önemli derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (73). Ömek ve arkadaşları sol ventrikül diyastol sonu basınçları yüksek olan sendrom X'li hastaların ateroskleroz yönünden daha riskli olduklarını belirtmişlerdir (83).

YKA sigara kullanan erkeklerde daha sık gözlenmektedir (84, 85). YKA olan hastalarda Sendrom X'in aksine göğüs ağrısı daha çok kararsız angina özelliğindedir. YKA'lı hastalar sıklıkla istirahat sırasında olan göğüs ağrısı ile kliniğe başvururlar. YKA'lı hastalarda Sendrom X'ten farklı olarak efor testinde iskemik ST depresyonu ve efor anginası her zaman kliniğe eşlik etmeyebilir. Normal koroner akıma sahip hastalar ile karşılaştırıldığında ise YKA'lı hastalarda anormal EKG bulguları ve pozitif eforlu EKG görülmektedir.

Hastaların %30-75 oranında miyokard perfüzyon sintigrafisinde reversibl perfüzyon anormallikleri görülmüştür (86). YKA'lı hastalarda miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi tesbit edilebilirken metabolik düzeyde iskemi olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır. Arteriovenöz oksijen farkı ve laktat birikimi miyokardiyal iskeminin biyokimyasal yanıtlardır ve yapılan bir çalışmada, YKA olan hastalarda

atrial pacing yöntemi ile pacing öncesi ve sonrasında laktat seviyesine ve arteriovenöz oksijen içeriğine bakılmıştır. Sonuç olarak sadece hastaların %17'sinde metabolik olarak iskemi bulgusu saptanmıştır (87). Davutoğlu ve ark. YKA saptanan hastalarda koroner sinüste laktat düzeylerini incelemiş ve hesaplanan laktat düzeyi, istirahat ve maksimum kalp hızında anlamlı bir fark göstermemiştir. Bu da YKA'nın metabolik açıdan miyokard iskemisi ile ilişkili olmadığını göstermektedir (88). Dağdelen ve ark. YKA saptanan hastalarda, TIMI kare sayısı ile miyokardiyal iskemi arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını intrakoroner ultrason ile incelemişlerdir. Bu çalışmada YKA olan olgularda koroner lümen değişiminin azaldığı gösterilmiştir. Ancak YKA olup koroner iskemisi olanlar ile YKA olup koroner iskemisi olmayan hastaların koroner lümen değişimi yönüyle her iki grup arasında farklılık tesbit etmemişlerdir. Çalışmanın sonucu olarak YKA olanlarda iskeminin koroner alan ve akım değişikliği ile ilgili olmadığı, temel patolojinin mikrovasküler seviyede olduğu ve mikrovasküler dolaşım bozukluğunun iskemiye yol açtığı düşünülmüştür (89).

YKA ile ilgili yapılan çalışmalar, hasta sayısı az, küçük çaplı çalışmalar olduğundan hastalığın tedavisi ve prognozu hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda semptomların tekrarladığı fakat prognozun iyi olduğu yönündedir. Fakat yine de miyokard infarktüsü gelişme olasılığının sağlıklı bireylere nazaran daha fazla olduğu bildirilmiştir (90).

YKA'lı hastalar için kesinleşmiş bir tedavi protokolü yoktur. Klasik antianginal ilaçların bu hastaların tedavisindeki değeri sınırlıdır (91). Genellikle ilaçlar ile yapılmış küçük çaplı yayınlar mevcuttur. Mangieri ve ark'nın (12) yaptığı bir çalışma YKA'nın intrakoroner dipiridamol infüzyonu ile normale döndüğünü göstermiştir. Bu çalışmada nitrogliserinin ise koroner yavaş akımı düzeltmediği gösterilmiştir. Bunun nedeni nitrogliserin ancak 200 mikrondan büyük çaplı koroner arterleri dilate etmesidir. Oysa dipiridamol 200 mikrondan küçük arteriollere etki edebilmektedir. Bu bulgular YKA'lı hasta grubunda patolojinin mikrovasküler düzeyde olduğunu ve mikrovasküler direncin artmış olduğunu desteklemektedir. Kurtoğlu ve ark. (13) yaptıkları bir çalışmada, 25 YKA'lı hastaya uygulanan oral dipiridamol tedavisinin yavaş akımı belirgin derecede düzelttiğini ve hastaların 2/3'ünde semptomların tamamen geçtiğini, 1/3'lük geri kalanların ise şikayetlerinin azaldığını gözlemlemişlerdir. Bu çalışma dipiridamolün oral olarak tedavi amacıyla

kullanılabileceğini göstermektedir. Dipiridamol YKA'lı hastalarda fonksiyonel bir düzelme sağlasa da mikrovasküler seviyedeki histopatolojik değişiklikleri düzeltmemektedir. Beltrame ve ark'nın (92) yaptığı bir çalışmada dipiridamol verilen YKA'lı hastaların tekrarlanan koroner anjiyografilerinde TIMI kare sayısında azalma gözlenmiş fakat kontrol grubuna göre anlamlı derecede gecikmenin devam ettiği gözlenmiştir. Stabil angina tedavisi için kullanılan kalsiyum T-kanal antagonisti mibefradil ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Mibefradil kullanımı ile koroner akım hızında belirgin düzelme elde edilmiştir. Ayrıca bu ilacın uzun dönem kullanımıyla anginada azalma sağladığı gözlenmiştir (91).

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 (93, 94). Bu bağlamda, YKA'lı olan hastalarda yapılan araştırmalarda epikardiyal koroner arterlerde, boylu boyunca, lümeni daraltmayan yaygın kalsifikasyon, diffüz intimal kalınlaşma ve damar duvarında aterom plakları olduğu saptanmıştır (14-16). 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 (95, 96). Sonuçta, bu çalışmalar ile YKA'ın *küçük ve büyük damarları tutan ve mikrovasküler dirençte artışa sebep olan aterosklerotik bir süreç* olduğu kanaatine varılmıştır.

2.4.2. Klinik

Tıkaçıcı koroner arter hastalarında olduğu gibi YKA'lı hastalar, efor anginası (16, 86, 87, 93, 97-99), stabil olmayan anjina pectoris (USAP), ST elevasyonsuz MI (84) ve ST elevasyonlu MI (100, 101) şeklinde prezente olabilirler. Bazen de kateterizasyon işlemi esnasında refleks yollarla oluşabilir. Bu hastalar genellikle verilen antiiskemik tedaviye iyi yanıt verirler. Hastaların %84'ünde 2 yıl içinde göğüs ağrısı tekrarlar (84). Bu hastalarda QT dispersiyonu anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen kardiyak mortalitenin düşük olduğu görülmüştür (102). Bu hastaların genel

demografik özellikleri hakkında yeterli bilgi yoktur. Yazıcı ve arkadaşları, 46 kişilik çalışma grubunda kontrole göre anlamlı fark bulamamışlardır (6). Bu konu hakkında daha kapsamlı bir çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.4.3. Yavaş Koroner Akım Tanısı

Anjiyografik olarak koroner akımın değerlendirilmesi, önceleri, koroner arterlerin tamamen dolması için geçen sürenin kaç kalp atımı kadar olduğuna bakılarak yapılırdı (100). 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) (83). Trombolitik ajanın etkinliği ve kötü sonuçlar açısından yüksek riskli olan hastaları tespit etmek için bu derecelendirme kullanılmıştır (103-108). 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 geliştirilmiştir (109). Sonrasında, Gibson ve arkadaşları, objektif ya da kantitatif olarak değerlendirilecek şekilde bunu düzenlemişlerdir (110). 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.

Tablo 1. TIMI akım derecelendirmesi

TIMI 0: Perfüzyon yok; oklüzyon noktasının distaline antegrad akım yok

TIMI 1: Perfüzyon olmadan penetrasyon, kontrast madde obstrüksiyonun ötesine geçer, fakat sine çekimi sırasında 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 anterograd akım ve temizlenme hızı, proksimal akım ve diğer koronerler kadar çabuk olur.

2.4.4. Yavaş Koroner Akım Tedavi

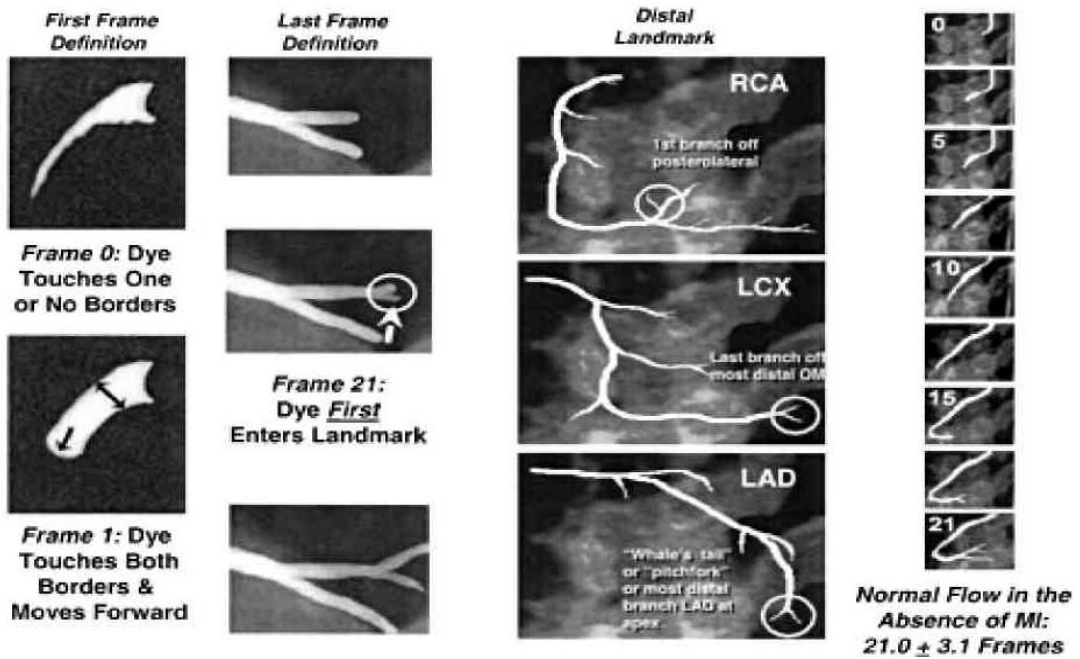
YKA için oturmuş bir tedavi protokolü yoktur. Kurtoğlu ve arkadaşları (13), oral dipridamol tedavisinin hastaların yakınmalarını etkili bir şekilde azalttığı ve anjiyografik düzelmeye sağladığını göstermişlerdir. Demirkol ve arkadaşları ise egzersiz MPS’de iskemik olarak değerlendirilen YKA’lı hastalara dipridamol ile MPS yapmışlar ve 17 kişinin hepsinde de perfüzyonunun düzeldiğini göstermişlerdir (111). Vazodilatör özelliğe sahip bir T-tipi kalsiyum kanal blokörü olan mibefradil, anjiyografi esnasında çığnendikten 30 dakika sonra koroner akımı düzeltmiş, oral kullanımında ise angina sıklığını azaltarak hayat kalitesini arttırmıştır (91). Bu hastalarda rutin onaylanmış bir tedavi olmamasına rağmen, antiiskemik tedaviye ilaveten statinler, antiinflamatuvar ve antitrombotik pleotropik etkileri nedeni ile endotel fonksiyonlarını düzeltmek amacıyla verilebilir (112).

2.5. Düzeltilmiş TIMI Frame Sayısı ve Sayma Yöntemleri

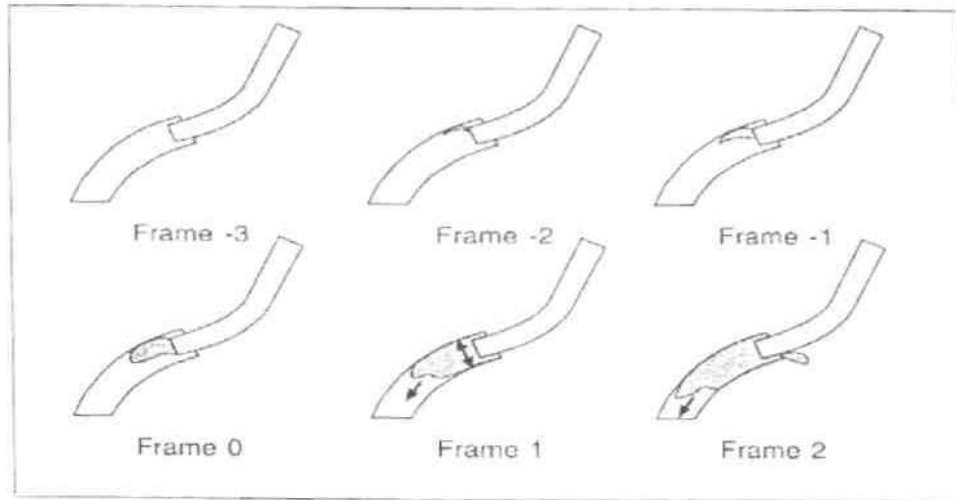
1985 yılında TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infaction) çalışma grubu TIMI akım derecelendirme yöntemini yayınladı (83). Yayımlanan bu TIMI akım derecelendirme yöntemi birçok yönden yetersizdir. Bu yöntem kişiler arası değişkenlikten etkilenmektedir. Bu değişkenlikleri önlemek için Gibson ve ark (110) düzeltilmiş TIMI kare sayısı (corrected TIMI frame count-CTFC) metodunu

tanımladılar. CTFC metodu TIMI akım derecelerinin standardizasyonunu sağlamaktadır. Bu yöntemle kişiler arası değerlendirme değişkenliğinin üstesinden gelinmiş ve koroner akım derecelendirilmesinde kantitatif ve standardize bir aşamaya ulaşılmıştır. Özellikle uygulanabilirliği çok kolay olan bu yöntem zaman zaman daha invaziv bir yöntem olan intrakoroner Doppler ölçümleri kadar güvenilir bulunmuştur (113). CTFC metodunda amaç, koronere verilen kontrast maddenin önceden belirlenen distal sınıra ulaşana kadar geçen film karesi sayısını hesaplamaktır. İlk karenin belirlenmesinde koroner ostiumunun boya ile dolduğu döneme uyan kare kullanılır. İlk TIMI karesini belirlemede 3 kriter kullanılır. Bunlar:

- Koroner arter ostiumunun kontrast boya ile tam olarak dolması gereklidir.
- Kontrast madde arter ostiumunun her iki kenarına tam olarak temas etmelidir.
- Kontrast madde distale doğru harekete başlamalıdır (Şekil-3 ve Şekil- 4).



Şekil 3. TIMI kare sayı metodu. İlk ve son kare tanımlaması ve distal belirleyici noktalar (110). Anjiyografik görüntüler.



Şekil 4. İlk TIMI karesinin belirlenmesi (-3,-2, ve -1. Karelerde koroner ostiumu tam doldurmamıştır. Kare 0 da yine tam dolmuş bir koroner ostium yokken kare 1 de ostiumun kontrastla dolduğu ve kontrastın ileri doğru harekete başladığı görülmektedir. Kare 1 başlangıç karesi olarak seçilir.

İlk karenin belirlenmesinden sonra kontrast maddenin kriterlere göre belirlenmiş distal dala ulaşması için geçen TIMI kare sayısı hesaplanır. Distaldeki dalın kontrast madde ile tam olarak dolması gerekli değildir. Kontrast maddenin ulaşması beklenen distal dallar;

- Sol ön inen arter (LAD)'in distal çatalı
- Sirkumfleks (Cx) arterde en uzun segmentinin distal çatalı
- Sağ koroner arter (RCA)'de posterolateral arterin ilk dalı (Şekil-5).



Şekil 5. Her koroner arterin distal markırları.

LAD ve Cx de TIMI kare sayısını belirlemek için kaudal açılı sağ ve sol anterior oblik görüntüler, RCA da ise hafif kraniyal açılı sol anterior oblik görüntü en uygun olanıdır.

Gibson ve arkadaşları akut miyokard infarktüsü (MI) olmayan 78 hastada TIMI kare sayılarını hesaplamışlar ve RCA ($20,4\pm 3,0$ kare) ile Cx ($22,2\pm 4,1$ kare) arasında TIMI kare sayılarını birbirine benzer bulmuşlardır. LAD'de proksimalden distal çatala kadar olan mesafe diğer koroner arterlerden daha uzun olduğundan LAD TIMI kare sayısı RCA ve Cx'in TIMI kare sayısından anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Bu nedenle diğer koroner arterlerle birlikte standardize edilebilmesi amacıyla bir sabit katsayı ile düzeltilmesi gereği olmuştur. Tüm koroner arterlerin standardize edilmesi için Gibson, LAD kare sayısını Cx ve RCA'den elde edilen kare sayılarının ortalamasına bölmüş sonuç olarak 1.7 sabit sayısını elde etmiştir. LAD kare sayısını 1.7 ile böldüğümüzde elde edilen sayı düzeltilmiş TIMI kare sayısıdır (110).

2.6. Sol Ventrikül Fonksiyonlarının Belirlenmesinde Ekokardiyografi

2.6.1. Tanım

Ekokardiyografi klinik kardioloji de kolay uygulanabilir, tekrar edilebilir, hastaya acı vermeyen, ucuz, teşhis ve takipte hızla sonuca götüren non-invaziv bir tanı yöntemidir. Sistolik fonksiyonların belirlenmesinde daha çok M-mode ve iki boyutlu, diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde ise pulse-wave (PW) Doppler kullanılır.

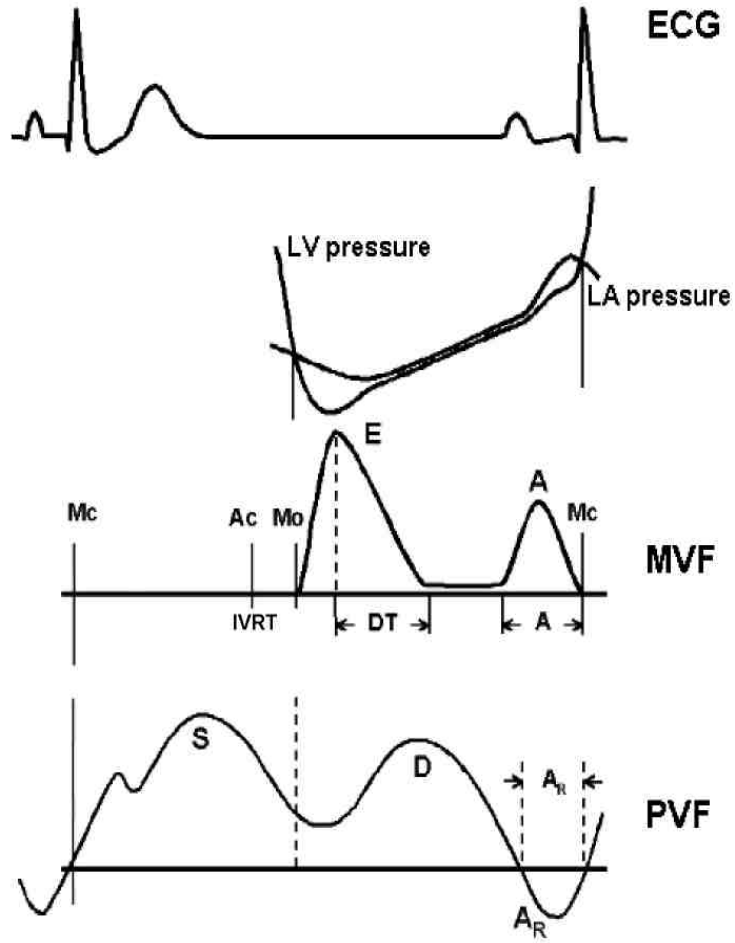
Sistolik fonksiyonların belirlenmesinde kantitatif değerlendirme: Sol ventrikül sistolik fonksiyonları sistol sonu ve diyastol sonu endokardiyal sınırlar belirlenerek bir ya da birden fazla tomografik planda değerlendirilebilir. Bu hesaplamada modifiye Simpson tekniği en çok kullanılan tekniklerden biridir. Bu tekniklerle diyastol sonu ve sistol sonu volümler hesaplanarak atım volümü (ejeksiyon fraksiyonu) bulunabilir. Deneyimli bir araştırmacı ejeksiyon fraksiyonunu (EF) diğer kantitatif değerlendirme teknikleriyle uyumlu olarak hesaplayabilir (114).

Son zamanlarda ventriküler fonksiyonu değerlendirmede miyokard performans indeksi (MPI) ya da Tei indeksi denilen Doppler ölçümlerine dayalı

kolay ve kullanışlı bir teknik geliştirilmiştir. Tei indeksi kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını birlikte değerlendirerek ventrikülün global fonksiyonu hakkında bilgi vermektedir (115). Bu indeksin önyük, ard yük, kalp hızı ve triküspit kapak yetmezliği gibi değişikliklerden bağımsız olduğu da gösterilmiştir (116).

Transmitral akımın pulse wave Doppler analizi: Pulse wave Doppler mitral kapak akım paternini kaydetmek için en uygun pozisyon Doppler dalgalarına paralel düşmesi nedeniyle apikal 2-4 boşluk olup, mitral kapak bölgesinde sample volümün anüler bölgeye veya 0.5 cm altında sol atriyum içine veya anüler çizginin 0.5-1 cm üstüne yerleştirilmesiyle elde edilebilir. Anüler çizgiden sol ventrikül içine doğru gidildikçe mitral E akım hızında artış görülür. Mitral kapakçık uçlarından alınan trasede E akım hızının daha fazla olması kapakçık uçlarından geçen kesitte diyastolik gevşeme ve emme gücünün en fazla olmasıyla açıklanabilir.

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 tanımlanır (117, 118) (Şekil-6).



Şekil 6. Konvansiyonel Doppler ile yazdırılan mitral diyastolik akım ve eşzamanlı EKG, Pulmoner ven akımı traseleri, sol ventrikül ve atriyum içi basınç traseleri (LV: sol ventrikül, Ac: aort kapağı kapanışı, Mo: mitral kapak açılışı, Mc: mitral kapak kapanışı, IVRT: izovolumetrik relaksasyon dönemi, DT: deselerasyon süresi, MVF: mitral valv akımı, PVF: pulmoner ven akımı).

2.6.2. 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.

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 dolum 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 sol atrium ile SV'ün yarı açık olmasını 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.

2.6.3. Sol Ventrikül Fonksiyonunun Konvansiyonel Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

2.6.3.1. Diyastolik Disfonksiyon

Diyastolik disfonksiyon için değişik tanımlamalar vardır.

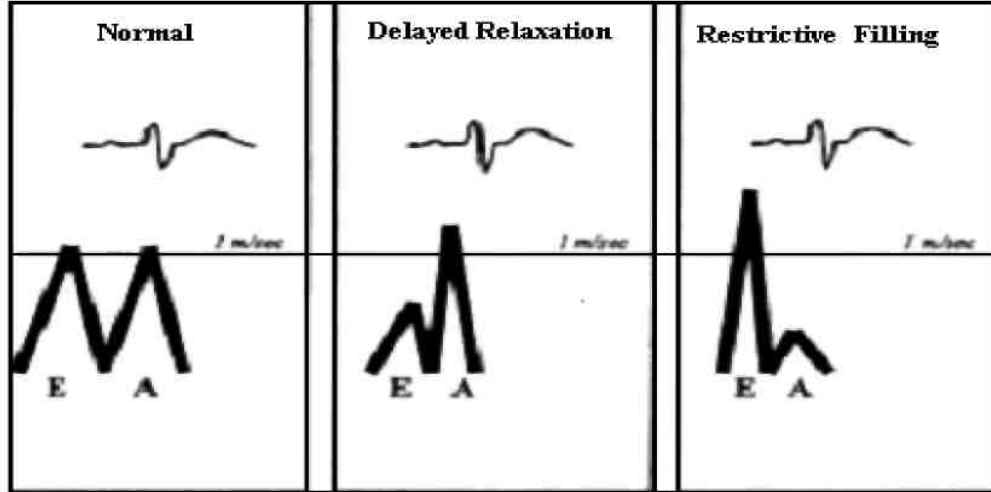
- a) Ventrikülün doluş kapasitesinin sol atriyum basıncında kompensatuar artış olmadan sağlanamaması.
- b) Ortalama pulmoner kapiller basıncının 12 mmHg'nın altında olması durumunda ventrikül doluşunun bozulmasına bağı kardiyak debide azalma.
- c) Bir veya her iki ventrikülün doluşuna rezistans varlığı ile birlikte basınç-volüm eğrisinin yukarıya doğru kayması (aynı volümün dolması için daha yüksek basıncın gerekmesi).

Bu tanımlamaların ortak özelliğı, 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 olmaktadır (119).

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 izovolumetrik gevşeme zamanı (İVGZ) ve deselerasyon zamanı (DZ) uzar. E hızında azalma A hızında artma olur ve E/A oranı 1 den küçük olur (Şekil-7). A hızındaki artma atriyum katkısının arttığıının 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.

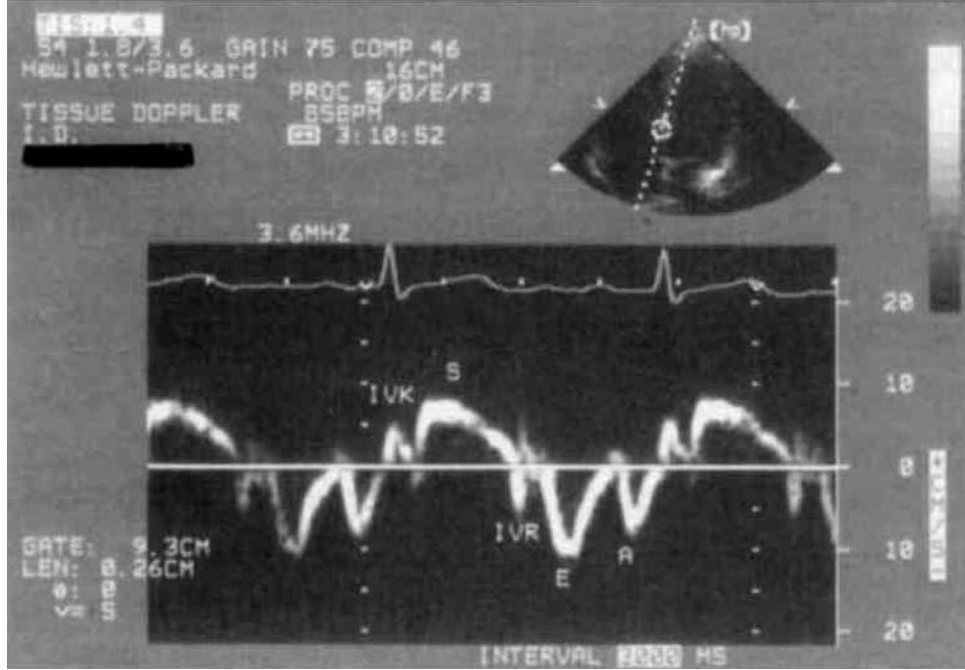


Şekil 7. Farklı diyastolik fonksiyon derecelerinde transmitral akımlarının karşılaştırılması (120). A: Geç diyastolik, E: Erken diyastolik dalga.

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 normaldir (160- 200 msn). Bu durum sol atriyum basıncındaki orta düzeyde olan artışın gevşeme bozukluğuna eklenmesi ile oluşur. Burada yalancı normal örnekte sol ventrikül (SV) doluş basıncı normalin üst sınırlarını aşmış olup genelde bu değer 15 mmHg'nin üstü olarak belirlenmiştir (120). 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

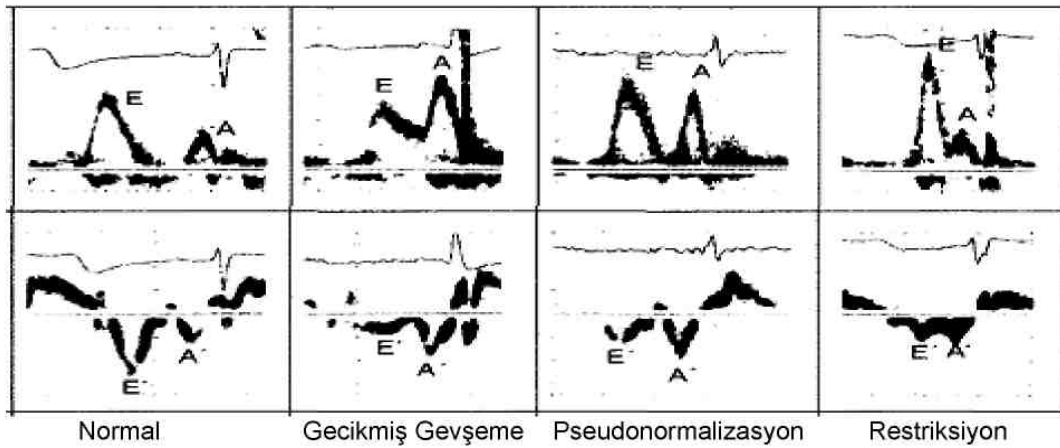
nitrogliserin, yalancı normal örnekte altta yatan sol ventrikül gevşeme bozukluğunu ortaya çıkarabilir. E hızında anlamlı derecede düşme olur, A hızında düşme olmaz veya artma vardır ve sonuçta E/A oranı < 1.0 olur. Böylece yalancı normal örnek uzamış gevşeme örneğine döner. Oysa gerçek normal örnekte E ve A hızlarında birlikte, orantılı bir düşüş meydana gelir. E/A oranı 1-2 arasında seyreder.

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, İVGZ 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'ına 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 İVGZ (< 70 msn) 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 disfonksiyon bozukluğunu gösterir (Şekil-8).



Şekil 8. Apikal 4 boşluktan, posterior septum, bazal segmentine ait normal PWDD (121).
A; Geç diyastolik hız, **E;** Erken diyastolik hız, **İVK;** İzovolumetrik kontraksiyon, **İVR;** İzovolumik relaksasyon, **S;** Sistolik hız

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 edilmiştir (121). 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 basınçlı restriktif örneği taklit eden normal örneklere rastlanabilir.



Şekil 9. Normalden restriksiyona kadar olan diyastolik fonksiyon bozukluğu evrelerinin mitral akım Doppler görüntüleri ile mitral anulus doku Doppler görüntüleri.

2.6.4. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonunun Doku Doppler Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

2.6.4.1. Giriş

Ekokardiyografi, kalbin çoğu yapısal ve fonksiyonel özelliğini değerlendirmeye yarayan noninvaziv, 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 kullanılacak bir tekniktir.

Doku Doppler görüntüleme tekniği, konvansiyonel pulse wave Doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. İlk olarak 1989'da tarif edilmiştir (118). 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 görüntülenmektedir (122). Temelde aynı prensip olmasına rağmen doku Doppler görüntüleme tekniği iki

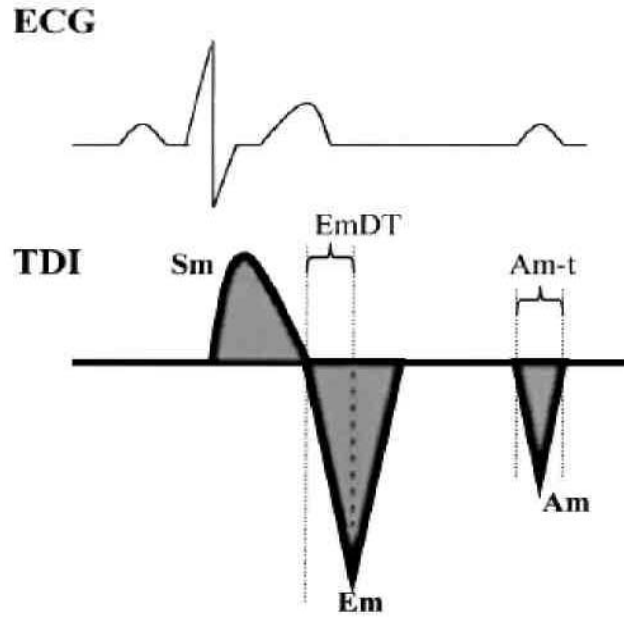
ayrı kategoride incelenir: renkli doku Doppler ve pulse wave doku Doppler görüntüleme.

2.6.4.2. 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 değerlendirilir (123). Renkli M-mod doku Doppler özellikle endokardiyal ve epikardiyal hızların farklılığını ortaya koymada kullanım alanı bulmuştur (124).

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

Sample volüm miyokarda incelenecek segment üzerine konarak 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 değerlendirilebilir (124) (Şekil 10).



Şekil 10. Doku Doppler ile yazdırılan miyokardiyal velositelerin şematizasyonu ve eş zamanlı EKG trasesi **EKG:** Elektrokardiyografi, **TDI:** Doku Doppler, **Sm:** miyokardiyal sistolik hareket, **Em:** miyokardiyal E dalgası, **Am:** miyokardiyal A dalgası, **EmDT:** miyokardiyal deselerasyon time

2.6.4.3.1. 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, açı 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 olmamaktadır (125). Şekil 8’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 izovolumik kontraksiyon fazında ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır;

1-İzovolumik kontraksiyon (İVK) fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Bu dalga kalbin rotasyonel hareketi ile izah edilmektedir. Çünkü izovolumik kontraksiyon sırasında ventrikül volümü sabit olup, miyokard uzun eksen veya kısa eksen boyunca hareket etmemektedir. Bu fazda ventrikül içi basınç artarken kalp rotasyonel hareket eder (126). İzovolumik 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- İzovolumik 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 İVGZ, mitral akımdan ölçülen global İVGZ’den daha kısadır (127). Çünkü erken diyastolde SV doluşu pasif olmayıp aktif miyokardiyal relaksasyon sayesinde başlatılır. İzovolumik relaksasyonu takiben, sol ventrikül doluşunu başlatan erken diyastolik miyokardiyal relaksasyon hareketi, transmitral erken akımdan daha önce başladığından dolayı bölgesel İVGZ global İVGZ’den daha kısadır. Sağlıklı kişilerde bölgesel İVGZ farklı miyokard segmentlerinde farklı bulunmuştur. Bu da sol ventrikülde erken diyastolik asenkroni varlığını göstermektedir (127).

2- Erken diyastolik doluşla birlikte izlenen dalga (Em) apikal incelemede negatiftir. İzovolumik 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 (128).

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 ventrikülden yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır (125). 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 düşüktür (124).

2.6.4.3.2. 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'nın küçüldüğü, bölgesel İVGZ'nın uzadığı gösterilmiştir (129). 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 değeril, aynı zamanda ön yük, sistol sonu volüm ve sol ventrikül diyastol sonu minimal basıncıdır. Bu sebeple E ve E/A değerlerindeki değerşiklikler sadece sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki değerşikliklere bağlı değerildir. 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 (130). Pulse 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 küçülür (131). 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 gelmektedir (132). Em hızı, atriyal fibrilasyon varlığında dahi sol ventrikülün diyastolik fonksiyon bozukluğunun tespit edilmesinde değerli bulunmuştur (133).

Sol ventrikül hipertrofisinde diyastolik disfonksiyon geliştiiği, klasik yöntemlerle daha önceden yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ancak, PWDD ile

elde edilen diyastolik fonksiyon parametreleri, sol ventrikül kütle indeksi ile daha kuvvetli korelasyon göstermiştir (134). 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 bulunmuştur (135).

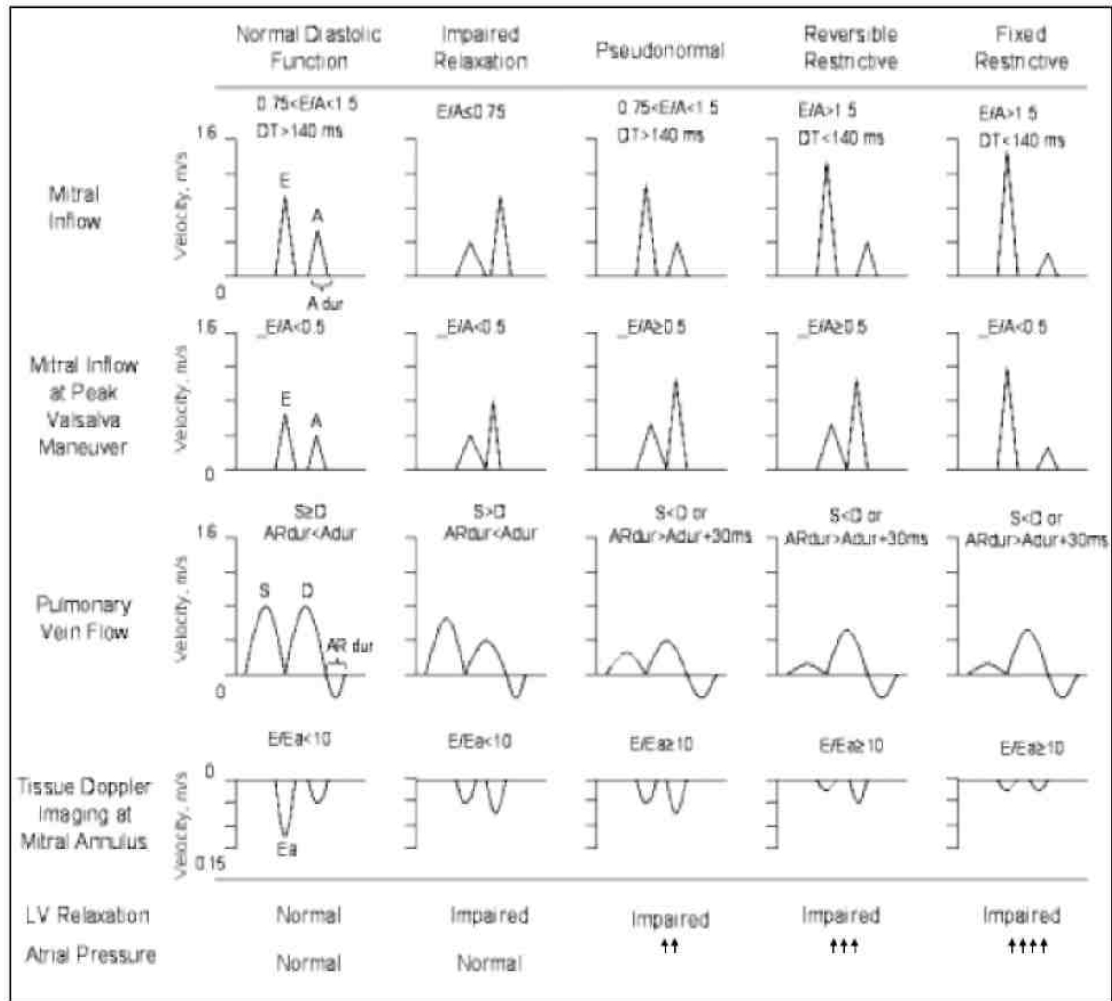
Kalp transplant alıcılarının rejeksiyon açısından takibinde de PW-DDG yönteminden yararlanılmıştır. Orta dereceli rejeksiyonda mitral annuler hız, özellikle diyastolde olmak üzere sistolde de etkilenmiştir. Akut rejeksiyonda diyastolik relaksasyon zamanlarında önemli oranda uzama olmuştur. Em hızı önemli oranda azalmış olarak bulunmuştur (136).

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 çalışılmaktadır (137). 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.11'de 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.

SV diyastolik disfonksiyonunun ekokardiyografik değerlendirmesi şekil-11'de gösterilmiştir.



Şekil 11. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografi ile derecelendirilmesi (138). **A:** Transmitral geç diyastolik velosite, **Adur:** A dalgasının süresi, **ARdur:** Atrial geri akımın süresi, **E:** Transmitral erken diyastolik velosite, **Ea:** mitral annulusun erken diyastolik miyokardiyal velositesi, **D:** pik diyastolik pulmoner ven velositesi, **DZ:** deselasyon zamanı, **SV:** sol ventrikül, **S:** pik sistolik pulmoner ven velositesi

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı ile başvuran, tanı için uygulanan efor stres testi pozitif olan hastalara yapılan koroner anjiyografide TIMI frame count (TFC) yöntemiyle koroner yavaş akım tespit edilen 40-70 yaş arası gönüllü 51 hasta dahil edilmiştir. Karşılaştırma için aynı demografik özelliklere sahip anjiyografisi, normal koroner akımı olan 40 kişi ile de kontrol grubu oluşturulmuştur. Tüm hastalardan ve kontrol grubu olgularından aydınlatılmış onam belgesi alınmıştır. Bu çalışmada amacımız, YKA olan hastalar ile normal koroner akımı olan bireylerin sol ventrikül sitolik ve diyastolik fonksiyonları ile MPI (yada TeI indeksi)'ni konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi ile incelemeyi düşündük.

3.1. Dışlanma Kriterleri

Diyabetes mellitus,

Akut koroner sendromlar,

Periferik arter hastalığı,

Sol ventrikül disfonksiyonu ($EF < 50\%$),

Sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ,

Orta-ciddi kalp kapak hastalıkları,

Obstrüktif koroner arter hastalığı (KAH) ($\geq 30\%$),

Hipertrofik kardiyomiyopati,

Kontrolsüz hipertansiyon ($> 180/110$ mmHg),

Renal yetmezlik (kreatinin $> 1,8$),

Ciddi hepatik yetmezlik, hipertiroidi, hipotiroidi,

Herhangi bir kronik inflamatuvar-otoimmün hastalık (kronik osteomyelit, kronik hepatit, SLE ...),

Tıbbi tedavi gerektiren psikiyatrik hastalığı bulunanlar ve kognitif fonksiyonları bozuk olan hastalar.

Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi ve Koroner Anjiyografi laboratuvarlarında gerçekleştirilmiştir.

3.2. Efor Stres Testi

Bruce protokolü ile “treadmill” egzersiz testi yapılan hastalarda tipik anjinal yakınması olanlar ve J noktasından 80 msn sonra ≥ 1 mm horizontal veya “downslopping” (aşağı eğimli) ST depresyonu ve anlamlı ST elevasyonu olanların efor testi pozitif kabul edilmiştir.

3.3. Koroner Anjiyografi

Hastaların koroner anjiyografileri Shimadzu Digitex 2400 cihazı ile yapıldı. Anjiyografi femoral arter ponksiyonu ile standart 6F Judkins sağ ve sol kateterler kullanılarak yapıldı. Radyo-opak olarak İopamidol (İopamiro 370 flakon) kullanıldı. Koroner arterler sağ ve sol oblik planda, kranial ve kaudal açılarda 35-mm cine film saniyede 25 kare hızda (25 fps) görüntülenmiştir. Koroner kan akımının kantitatif ölçümü için TIMI kare sayısı metodu kullanılmıştır (138). Daha önce tanımlandığı gibi, her bir koroner arter için distal belirleyici noktalara kontrastın ulaşması için geçen zaman kare sayısı olarak ifade edilmiştir. Başlangıç noktası olarak, kontrast maddenin arterin her iki kenarına deyip ilerlemeye başladığı an, son nokta olarak, kontrast maddenin LAD için moustache (bıyık) denilen distal dallanma noktasına ulaştığı an, RCA için posterolateral arterin ilk yan dalını verdiği an, Cx için en uzun dalın distal bifurkasyonu görüntülediği an alınmıştır. LAD diğerlerinden daha uzun seyirli olduğu için bulunan değer 1.7'ye bölünerek standardize edilmiştir. 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, YKA olarak belirlendi.

3.4. Ekokardiyografik İnceleme

Tüm ekokardiyografik incelemeler transtorasik ekokardiyografi (TTE) işlemi 3.5MHz transduser ve GE Vingmed System V (Horten, Norway) ekokardiyografi sistemi ile yapıldı. Standart M Mode, 2D ve doku Doppler ekokardiyografi kullanılarak sol lateral dekübit pozisyonunda yatırılan hastalarda yapılmıştır. Önce

standart M-mode ve iki boyutlu görüntüleme ile kapak hastaları ve duvar hareket kusuru olan hastalar saptanarak çalışmada dışında bırakılmıştır.

3.4.1. Sistolik Fonksiyonlar

Hastaların ejeksiyon fraksiyon (EF)'ları apikal 4 boşluk kesitlerde modifiye Simpson yöntemi kullanarak yapılmış ayrıca Doppler görüntüleme ile sample volüm mitral kapakçık uçlarına gelecek şekilde yerleştirildikten sonra transducer SV çıkış yoluna doğru yönlendirilerek izovolumetrik gevşeme zamanı (IVGZ), izovolumetrik kontraksiyon (IVKZ) ve ejeksiyon zamanı (EZ) ölçümleri ve bu ölçümler alınarak da MPI: $IVGZ+IVKZ / EZ$ formülü ile Tei indeksi hesaplanmıştır.

3.4.2. Diyastolik Fonksiyonlar

Diyastolik fonksiyonların saptanması aşamasında PW Doppler kursorü apikal dört boşluk kesitlerde mitral anüler çizginin 1cm üstüne konularak transmitral akım örnekleri 100 mm/s hızında yazdırılmıştır. Ekspiryum sonundaki en az 3 farklı akım örneklerinin ortalaması alınarak ölçümler yapılmıştır.

3.4.3. Diyastolik Fonksiyon Parametreleri

E-velosite, A velosite, E/A oranı, EZ, DZ, IVGZ ve IVKZ alınmıştır. Mitral kapak E ve A akım velositelerinin en yüksek değerleri tespit edilerek E/A oranı hesaplandı. E-area adı verilen ve erken diyastolik doluş dalgasının altında kalan alan velocity-time integral (VTİ) olarak cihazın elektronik planimetresi ile ölçülmüş A-area'da yine aynı yöntemle A-dalgasının altında kalan alan olarak ölçülmüştür. Akselerasyon zamanı erken diyastolik doluşun başlangıcı ile peak yaptığı nokta (E dalga) arasında kalan zaman olarak ve DZ peak E dalga noktası ile erken doluşun sonlandığı nokta arasında kalan zaman aralıklarında m/s olarak ölçülmüştür. Aort ve mitral kapağın aynı anda dual olarak yazdırılan görüntülerinden IVGZ hesaplamaları yapılmıştır. IVGZ: Aort Doppler akımı görüldüğünde aort akımının bittiği nokta ile mitral akımın başladığı nokta arası ölçülerek hesaplanmıştır.

Diyastolik dolumun sınıflanmasındaki parametrelerden IVGZ ve DZ'in normal değeri ise şöyledir. IVGZ 70-90 msn ve E/A:1-2, DZ 160-240 msn (ancak

özellikle genç bireylerde daha düşük olabilir) ise normal diyastolik dolumu gösterir (139).

3.4.4. Doku Doppler İnceleme

Cihaz TDI moduna çevrilerek apikal 4 boşluk kesitlerde ‘transducer’a paralel gelecek şekilde uygun açılanma sağlanarak sample volüm mitral anulus-lateral duvar köşesine getirilmiştir. Aynı kardiyak siklusta bölgesel izovolumetrik kontraksiyon zamanı (bIVKZ), bölgesel ejeksiyon zamanı (bEZ), bölgesel izovolumetrik relaksasyon zamanı (bIVRZ), miyokardiyal E dalgası (Em), miyokardiyal A dalgası (Am), Em/Am PWDD kayıtları alınmıştır. Modifiye MPI indeksi için bIVGZ ile bIVKZ toplanarak bEZ zamanına bölünmüştür. Son olarak sol atriyum basıncı için prediktör olan E/Em oranları hesaplanmıştır. MPI normal değeri SV için 0.39 ± 0.05 (140) ve RV için 0.28 ± 0.04 (141).

3.5. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS 16.0 bilgisayar istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standard sapma olarak gösterilmiştir. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler student *t* testi ile analiz edildi. İstatiksel anlamlılık olarak $p<0.05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 55 ± 8 olan 51 YKA hastası (24 erkek, 27 kadın) ve kontrol grubu olarak yaş ortalaması 56 ± 5 olan normal koroner anatomiye sahip 40 hasta (19 erkek, 21 kadın) alındı. Yaş, cinsiyet, bazal kalp hızı, vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik ve diyastolik kan basıncı ve diğer klinik özellikler bakımından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışmaya katılanların Temel klinik özellikleri

	Yavaş Koroner Akım Grubu (n=51)	Normal Koroner grubu(n=40)	P Değeri
Yaş (yıl)	55 ± 8	56 ± 5	0.62
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	24(%47.1)/27(%52.9)	19(%44.2)/21(%52.5)	0.96
VKİ (kg/m ²)	29.5 ± 3.5	27.7 ± 3.2	0.61
Sistolik KB (mmHg)	130.3 ± 15.4	130.9 ± 17.5	0.85
Diyastolik KB (mmHg)	82.3 ± 10.9	82.5 ± 10.7	0.80
Nabız (vuru/dk)	78.1 ± 13.9	76.7 ± 11.1	0.60

KB: Kan Basıncı, **VKİ:** Vücut kitle indeksi

Yavaş koroner akım grubunda; her üç majör epikardiyal koroner arterdeki TIMI kare sayıları ve bunların ortalaması alınarak hesaplanan ortalama TIMI kare sayıları kontrol grubuna göre belirgin olarak daha fazlaydı (tümü $p<0,001$) (Tablo 3).

Tablo 3. YKA ve kontrol grubunun TIMI kare sayıları

	YKA (n=51)	Kontrol, (n=40)	P değeri
LAD	57 ± 14	27 ± 3	$<0,001$
CX	28 ± 10	18 ± 3	$<0,001$
RCA	21 ± 5	16 ± 2	$<0,001$
Ortalama TIMI Kare Sayısı	27 ± 6	17 ± 2	$<0,001$

LAD: Sol ön inen koroner arteri, Cx: Sirkumfleks koroner arteri, RCA: Sağ koroner arteri.

Hastaların anjiyografilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen TIMI kare sayısı, beklendiği gibi YKA grubunda belirgin olarak daha fazlaydı. Hastaların konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri Tablo 4'de gösterilmiştir. Sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSÇ), sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ), interventriküler

septum (İVS) kalınlığı, posterior duvar (PD) kalınlığı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ve pulmoner arter basıncı (PAB) değerleri açısından, YKA grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Hastaların konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinden sol atrium diyastol sonu çapı (SADÇ) ve sol atrium sistol sonu çapı (SASÇ) değerleri YKA grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla 29.9 ± 3.4 vs. 28.2 ± 3.2 ; $p < 0.05$ ve 34.8 ± 3.2 vs. 32.8 ± 3.8 ; $p < 0.05$). Transmitral Doppler indekslerinden, mitral E ve A dalgası, mitral E/A, İVGZ, İVKZ, DZ, EZ değerleri, YKA grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak bir farklılık göstermiyordu. YKA ve kontrol grubunda E/A < 1 idi (sırasıyla 0.82 ± 0.21 ve 0.85 ± 0.24). YKA grubunda ve kontrol grubunda İVGZ > 90 ms idi (sırasıyla 117.9 ± 14.9 ve 112.2 ± 14.2). Transmitral Doppler indekslerinde YKA grubunda daha fazla olmak üzere, her iki grupta mitral E/A ve İVGZ değerleri evre 1 diyastolik disfonksiyon ile uyumlu idi. SV'ün global olarak sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendiren MPI veya Teİ indeksi normal değeri (SV için 0.39 ± 0.05), konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile yapılan ölçümler de YKA ile kontrol grubunda normal değerlerden daha yüksek idi (sırasıyla 0.62 ± 0.90 ve 0.59 ± 0.61). Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bizim çalışmamızda, MPI'nin normalden daha yüksek çıkması, YKA'nın SV fonksiyonlarını etkilediğini düşündürmektedir. Kontrol grubunda da yüksek olmasını bu grubun yaş ortalamasının yüksek olmasına bağladık.

Tablo 4. Çalışma grubunun konvansiyonel ekokardiyografik değerleri

	Yavaş Koroner Akım Grubu (n=51)	Normal Koroner grubu (n=40)	P Değeri
SVSSÇ (mm)	26.9±2.7	25.9±2.8	0.94
SVDSÇ (mm)	46.1±3.3	45.0±3.7	0.17
IVS (mm)	11.4±1.2	11.2±0.92	0.47
PD (mm)	10.3±1.0	10.3±0.7	0.85
SADÇ (mm)	29.9±3.4	28.2±3.2	0.01
SASÇ (mm)	34.8±3.2	32.8± 3.8	0.01
AOSS (mm)	31.9±2.6	39.0±4.8	0.29
AODD (mm)	30.5±2.7	30.2±2.7	0.54
SVEF(%)	65.8±3.1	65.0±2.5	0.19
PAB	23.6±8.2	22.8±8.1	0.62
Mitral E dalgası (cm/sn)	75.9±18.1	76.6±20.9	0.86
Mitral A dalgası (cm/sn)	91.7±20.2	91.3±17.5	0.90
Mitral E/A	0.82±0.21	0.85±0.24	0.55
IVGZ (m/sn)	117.9±14.9	112.2±14.2	0.06
IVKZ (m/sn)	59.9±5.9	59.6±7.4	0.84
EZ (m/sn)	290.1±30.9	289.6±27.5	0.93
DZ (m/sn)	202.3±47.8	207.6±45.6	0.59
Konvansiyonel MPI (%)	0.62±0.90	0.59±0.61	0.15

SVSSÇ: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çap, **SVDSÇ:** Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çap, **IVS:** İnterventriküler Septum, **PD:** Posterior Duvar, **SADÇ:** Sol Atrium Diyastol sonu çap, **SASÇ:** Sol Atrium Sistol sonu çap, **EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu, **PAB:** Pulmoner Arter Basıncı, **IVGZ:** İzovolumetrik Gevşeme Zamanı, **IVKZ:** İzovolumetrik Kontraksiyon Zamanı, **EZ:** Ejeksiyon Zamanı, **DZ:** Deselerasyon Zamanı, **MPI:** Miyokard Performans İndeksi.

Tablo 5. Mitral annulusun apikal dört boşluk septal görüntülerden alınan kesintili doku Doppler değerleri

	Yavaş Koroner Akım Grubu (n=51)	Normal Koroner grubu(n=40)	P değeri
Septal S (cm/sn)	7.43±1.20	7.60±1.60	0.55
Septal Em (cm/sn)	7.43±1.92	8.10±2.06	0.11
Septal Am (cm/sn)	10.41±2.18	10.65±1.96	0.59
Septal Em/Am	0.75±0.25	0.78±0.24	0.58
Septal IVGZ(m/sn)	107.3±13.05	106.9±14.97	0.89
Septal İVKZ(m/sn)	55.7±6.04	59.1±8.26	0.02
Septal EZ(m/sn)	295.7±28.71	292.7±25.93	0.60
Septal E/Em	10.4±2.7	9.7±2.7	0.22
Septal MPİ	0.55±0.08	0.57±0.08	0.24

Am: Geç diyastolik miyokardiyal velosite, **Em:** Erken diyastolik miyokardiyal velosite, **IVGZ:** İzovolumetrik Gevşeme Zamanı, **İVKZ:** İzovolumetrik Kontraksiyon Zamanı, **EZ:** Ejeksiyon Zamanı, **MPİ:** Miyokard Performans İndeksi.

Hastaların SV apikal dört boşluk görüntüden, doku Doppler ile mitral annuler septal bazal duvardan elde edilen doku Doppler ekokardiyografik parametreleri Tablo-5'te gösterilmiştir. Doku Doppler ile mitral annuler septal bazal duvarlarından elde edilen, septal S dalgası, septal Em ve Am velositesi, septal Em/Am, septal IVGZ, septal EZ değerleri, YKA ile kontrol grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı değildi. YKA ve kontrol grubunda septal Em/Am < 1 idi (sırasıyla 0.75±0.25 ve 0.78±0.24). YKA grubunda ve kontrol grubunda septal IVGZ > 90 msn idi (sırasıyla 107.3±13.05 ve 106.9±14.97). SV doluş basınçlarının noninvaziv bir prediktörü olan E/Em oranı açısından (Doku Doppler ekokardiyografi ile mitral annuler septal bazal duvardan elde edilen değeri), YKA grubu ile kontrol grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. E/Em oranı 10'dan fazla ise sol ventrikül diyastol sonu basıncı %85 duyarlılık ve %77 özgüllükle 15 mmHg'dan büyük bulunmuştur (135, 142). Doku Doppler ekokardiyografi ile mitral annuler septal bazal duvardan elde edilen E/Em değeri YKA grubunda (10.48±2.72) idi. Doku Doppler ile mitral annuler septal bazal duvardan elde edilen MPİ, YKA grubunda, normal koroner arter grubuna göre, istatikselsel anlamlılık yoktu. Septal annulustan alınan İVKZ değerinin, YKA grubunda normal arter grubuna göre istatikselsel olarak anlamlı olarak düşük tespit edildi (55.7±6.04 vs. 59.1±8.26; p<0.05).

Tablo 6. Mitral annulusun apikal dört boşluk lateral görüntülerden alınan kesintili doku Doppler değerleri,

	Yavaş Koroner Akım Grubu (n=51)	Normal Koroner grubu(n=40)	P değeri
Lateral S (cm/sn)	7.92±1.95	7.80±1.90	0.76
Lateral Em (cm/sn)	9.08±2.42	9.28±2.03	0.68
Lateral Am (cm/sn)	10.73±2.37	9.88±2.48	0.09
Lateral Em/Am	0.88±0.35	0.97±0.28	0.20
Lateral IVGZ (m/sn)	105.6±12.54	105.6±13.33	0.95
Lateral İVKZ (m/sn)	54.22±6.83	57.15±7.09	0.04
Lateral EZ (m/sn)	297.7±30.19	292.7±28.93	0.42
Lateral E/Em	8.72±2.54	8.48±2.43	0.65
Lateral MPİ (%)	0.54±0.08	0.56±0.72	0.22

Am: Geç diyastolik miyokardiyal velosite, **Em:** Erken diyastolik miyokardiyal velosite, **IVGZ:** İzovolumetrik Gevşeme Zamanı, **İVKZ:** İzovolumetrik Kontraksiyon Zamanı, **EZ:** Ejeksiyon Zamanı, **MPİ:** Miyokard Performans İndeks.

Hastaların SV apikal dört boşluk görüntüden, doku Doppler ile mitral annuler lateral bazal duvardan elde edilen doku Doppler ekokardiyografik parametreleri Tablo 6’da gösterilmiştir. Doku Doppler ile mitral annuler lateral bazal duvarlarından elde edilen lateral S dalgası, lateral Em ve Am velositesi, Em/Am, lateral IVGZ, lateral EZ değerleri, YKA ile kontrol grubu arasında istatikselsel olarak anlamlı olacak bir farklılık yoktu. YKA ve kontrol grubunda lateral Em/Am < 1 idi (sırasıyla 0.88±0.35 ve 0.97±0.28). YKA grubunda ve kontrol grubunda lateral IVGZ > 90 msn idi (sırasıyla 105.6±12.54 ve 105.6±13.33). Lateral İVKZ değeri YKA grubunda kontrol grubundan anlamlı derecede daha düşüktü (54.22±6.83 vs. 57.15±7.09; p=0.04). Sol ventrikül doluş basınçlarının noninvazif bir prediktörü olan E/Em oranı açısından (Doku Doppler ekokardiyografi ile mitral anüler lateral bazal duvardan elde edilen değeri) YKA grubu ile kontrol grubu arasında istatikselsel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu. Doku Doppler ile mitral anüler lateral bazal duvardan elde edilen MPİ, YKA grubu ile kontrol grubu arasında istatikselsel anlamlılık yoktu. Ama her iki grupta MPİ değeri normalden yüksekti. Septal annulustan alınan İVKZ’ı gibi lateral annulustan alınan İVKZ değerinin, YKA grubunda normal arter grubuna göre istatikselsel olarak anlamlı olacak şekilde düşüktü (54.22±6.83 vs 57.15±7.09, p<0.05).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Yavaş koroner 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 edilmiştir (95). Son zamanlarda yapılan intrakoroner ultrasound çalışmalarında YKA hastalarının koronerlerinde aterosklerotik değişikliklerin olduğu, bu lezyonların lümeniden ziyade media tabakasına doğru ilerlediği ve damar duvarında yaygın kalsifikasyonların olduğu gözlenmiştir. Bu yeni bilgiler ışığında YKA'nın aterosklerotik koroner arter hastalığının erken bir proçesi olduğu kanaati doğmuştur.

YKA olan hastaların genellikle iyi bir prognoza sahip olduğu düşünölmekle birlikte semptomların devam etmesi ve akut koroner sendroma aday olabilmeleri nedeniyle çok da masum olmadıklarına inanılmaktadır (84, 143, 144). Przybojewski ve Becker koroner yavaş akımı olan hastalarda miyokard enfarktüsü gelişebileceğini bildirmişlerse de koroner yavaş akımın trombozisi artırıcı bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir (73). Literatürde YKA'nın, kararlı angina pectoris, kararsız angina pectoris, ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü, ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü gibi önemli klinik olaylara sebep olduğu vakalar gösterilmiştir (74, 101).

Koroner arter hastalığında sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozulmadan önce diyastolik fonksiyonda bozulma oluştuğu birçok çalışmada gösterilmiştir (22). Tıkayıcı koroner arter hastalığı olmasa da YKA, mikrovasküler düzeyde iskemi yaparak istenmeyen bazı kardiyak olaylara neden olmaktadır (145). Literatürde YKA'nın sol ventrikül diyastolik fonksiyonu üzerine etkileri ile ilgili yeterince veri mevcut değildir. Biz, YKA'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 ve birlikte sistolik fonksiyonlarını hem konvansiyonel hem de doku Doppler görüntüleme tekniği ile inceledik.

Araştırmamızda çalışma grupları arasında yaş, cinsiyet, sistolik ve diyastolik kan basıncı, dakikadaki nabız sayısı ve VKİ, arasında anlamlı bir fark olmaması iki grup arasındaki istatistiksel karşılaştırmaların değerini arttırması açısından önemlidir. İki grup arasında parasternal uzun aksından alınan M-mod kayıtlarında, SVSSÇ ve SVDSÇ, İVS kalınlığı, PD kalınlıkları ve EF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Parasternal uzun aks kullanılarak ölçülen SADÇ ve SASÇ istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde, YKA grubunda daha fazla ölçüldü. Bu durum YKA'nın oluşturabileceği muhtemel bir sol ventrikül diyastolik disfonksiyonuna sekonder olarak SA basıncının artmasına bağlanabilir. Daha önce az sayıda hastalarla yapılan çalışmalar da, örneğin Cannon ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, vazodilatatör rezervin azalmasından SV diyastol sonu basıncının sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (82). Yine Erdoğan ve arkadaşlarının yaptığı 25 hastadan oluşan bir çalışmada, YKA'da vazodilatatör rezervin azalmasından SV diyastol sonu basıncının sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir (147). Przybojewzki ve arkadaşları YKA'lı 6 hastalık olgu sunumunda bütün hastalarda sol ventrikül diyastol sonu basıncının önemli derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (73). Ömek ve arkadaşları sol ventrikül diyastol sonu basınçları yüksek olan sendrom X'li hastaların ateroskleroz yönünden daha riskli olduklarını belirtmişlerdir (83). Bizim çalışmamızın diğer çalışmalardan önemli bir farkı, hasta sayımızın daha önceki çalışmaların hasta sayısından fazla olmasıdır. Ayrıca biz çalışmada sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için hem konvansiyonel hem de doku Doppler ekokardiyografiyi kullandık. YKA grubunda SADÇ ve SASÇ'ı ile ilgili bu morfolojik değişikliğin fizyopatolojisini net olarak açıklayamadık, ama çalışmamızdaki YKA'lı bu hastalar SV diyastolik disfonksiyonu açısından daha yüksek riskli grupta olabilir. Bununla beraber literatürde YKA ile sol ventrikül çapları ve kitlesi ile ilgili yapılmış bir çalışma yoktur. YKA'da SV diyastolik fonksiyon bozukluğu olabileceği ile ilgili daha çok sayıda hastaların alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

DZ, SV kompliyansı azaldıkça kısılır. Ortalama sol atriyum basıncı ile DZ'ı arasında ters bir ilişki mevcuttur. Sağlıklı insanlarda normal değeri 200 ± 32 msn iken relaksasyon bozukluğunda >240 msn ve restriktif bozuklukta <160 msn'dir. Çalışmamızda, her iki grubun ortalama DZ nı normal sınırlardaydı ve her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde bir fark izlenmedi. Literatürde

Sezgin ve arkadaşlarının çalışması dışında, YKA'ı olan hastaların sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını konvansiyonel Doppler ile inceleyen başka bir çalışma bulamadık. Bu çalışmada, YKA'lı hastalarda konvansiyonel Doppler ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını bozulduğu gösterilmiştir (19). Bizim çalışmamızda, konvansiyonel Doppler ekokardiyografiye ilave olarak doku Doppler ekokardiyografi ile de SV diyastolik fonksiyonlarını değerlendirdik. Ekokardiyografik inceleme sonucunda YKA ile kontrol grubu arasında diyastolik fonksiyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi. Ama bazı bulgular her iki grupta da SV diyastolik disfonksiyonu işaret etmekteydi. Literatürde yapılan tüm çalışmalar, daha az sayıda hasta ve kontrol grubu ile yapılmıştır. Bizim çalışmamız da ise hasta ve kontrol sayısı daha fazla idi. Belki hasta ve kontrol grubu arttırılrsa idi ve yaş ortalaması daha düşük hasta ve kontrol grubu alınsa idi YKA ile kontrol grupları arasında diyastolik fonksiyonlar açısından fark çıkabilirdi.

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 DZ uzar ($DZ > 240$ msn). Bu patern bozulmuş relaksasyon veya tip 1 diyastolik bozukluk olarak bilinir ve genelde doluş basınçları normaldir (146). Bizim çalışmamızda YKA grubunda yalnızca 8 (%15.7) hastada tip 1 diyastolik disfonksiyon mevcuttu. Normal koroner arter grubunda 4 (%10) hastada tip 1 diyastolik disfonksiyona mevcuttu. Bununla birlikte YKA grubunda $E/A < 1$ olan 43 kişi (% 84.5), $DZ > 240$ msn olan 10 kişi (%19.6) mevcuttu. Normal koroner arter grubunda ise $E/A < 1$ olan 30 kişi (%75), $DZ > 240$ msn olan 6 kişi (%15) 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 dispnesiyle karşılaşır.

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 DZ ($DZ = 160-240$ msn) buna pseudonormal patern veya tip 2 diyastolik disfonksiyon denir (146). Bizim çalışmamızda YKA grubunda $E/A > 1$ olan 8 (%15.7) hasta, $DZ = 160-240$ msn arasında olan 5 (%9.8) hasta mevcuttu. Normal koroner arter

grubunda ise $E/A > 1$ olan 10 (%25) hasta, $DZ=160-240$ msn arasında olan 7 (%17.1) hasta mevcuttu. YKA olan hastalar dışında da, normal koroner arter grubunda olan kişilerde diyastolik disfonksiyonun diğer nedenleri sebebiyle Tip 2 diyastolik disfonksiyonu gelişebilir. 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. Normal miyokardiyal relaksasyonda longitudinal mitral annulus diyastolik velosite paterni, normal mitral giriş akımının ayna görüntüsüdür: Erken diyastolik velosite (E), geç diyastolik velositeden (A) yüksektir. Lateral annulus velositesi, her zaman septal E'den yüksektir. 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 E velositesi 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 anüler halkanın septal ve lateral bölgelerinden alınan Em ve Am velositeleri, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Septal bölgeden alınan kayıtlarda YKA grubunda 43 kişide (%84.3) $Em/Am < 1$ iken kontrol gurubunda 32 kişide (%80) $Em/Am < 1$ olarak tespit edildi ($p=0.587$). Literatürde iskemik kalp hastalığında diyastolik disfonksiyonun ilk olarak septal bölgede başladığı belirtilmektedir (22). Lateral bölgenin ölçümlerinde YKA grubunda 36 kişide (% 69.6) $Em/Am < 1$ iken, kontrol grubunda 25 kişide (%62.5) $Em/Am < 1$ olarak bulundu ($p; 0.201$).

Tekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, YKA'ı olan hastaların sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu doku Doppler ile araştıran literatürdeki tek çalışmadır (147). Bu çalışmada mitral annulusün sadece lateral ve septal bölgelerinden diyastolik velositeler alınmış ve bu bölgelerde YKA'nın doku düzeyinde sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda mitral annulusün sadece lateral ve septal bölgelerinden diyastolik velositeler aldık. Her iki grupta septal ve lateral bölgede ayrı ayrı olarak doku düzeyinde diyastolik fonksiyonları değerlendirdik, her iki grupta septal ve lateral bölgede doku düzeyinde diyastolik disfonksiyon olduğunu tespit ettik, ama her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulamadık. Bu durum, kontrol grubunun yaş ortalamasının yüksek olmasından dolayı bu grupta diyastolik disfonksiyon gelişmiş olabileceğinden olabilir.

Yavaş koroner akım olan grupta konvansiyonel Doppler ile 43 kişide (% 84.5) $E/A < 1$ olarak bulunurken doku Doppler görüntüleme ile 43 kişide (% 84.3) $Em/Am < 1$ olarak bulundu. Bizim bu çalışmamızda YKA olan hastalarda diyastolik disfonksiyonun tespitinde konvansiyonel Doppler ile doku Dopplerin yaklaşık olarak eşit değerde tespit yaptığını gözlemledik.

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 preload değişikliklerinden daha az etkilenir. Birçok çalışmada E/Em oranı ile PCWP arasında iyi bir korelasyon gösterilmiştir. E/Em'nin sinüzoidal taşikardi, AF ve HOKMP gibi birçok klinik durumda doluş basınçlarının hesaplamasını doğru bir şekilde yaptığı gösterilmiştir. Nagueh ve arkadaşları E/Em oranının > 10 olduğunda ortalama PCWP nin > 15 mmHg olduğunu %97 sensitivite 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 doluş 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 kullanılmalıdır (21).

Bizim çalışmamızda YKA olan grupta septal E/Em değeri (10.48 ± 2.72), kontrol grubunun da ise E/Em değeri (9.79 ± 2.72) olup istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p=0.228$). Fakat E/Em değeri YKA grubunda oran > 10 idi (10.48 ± 2.72). Lateral E/Em hem YKA hemde kontrol grubunda < 10 idi. Bu sonuçlar neticesinde her iki grupta ortalama sol ventrikül doluş basıncının, ortalama sol atriyum basıncının ve dolayısı ile ortalama PCWP'nın normal sınırlarda olduğu ve YKA'nın doluş basınçlarını olumsuz yönde etkilemediğini kesin olarak söyleyemeyiz. Sol ventrikülün sistolik hem de diyastolik performansının birlikte değerlendirilmesine imkan veren MPI veya Tei indeksinin konvansiyonel Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirmede her iki grupta normal değerden daha yüksek çıktı, ama her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Yine bu durum da her iki grubun yaş ortalamasının yüksek olmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir. YKA grubundaki global disfonksiyonun ileri yaştan mı yoksa YKA dan dolayı mı olduğunu söylemek mümkün değildir.

Tebbe ve arkadaşları, transseptal sol atriyum kateterizasyonu esnasında anjina ve ST elevasyonu gelişen bir hastaya yaptıkları anjiografide YKA tespit etmişler ve mevcut durumu refleks arteriyoler rezistans artışına bağlamışlardır (74). Ancak Van Lierde ve arkadaşları, YKA 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 atmışlardır (75). Bizim çalışmamız da YKA ile kontrol grubu arasında diyastolik fonksiyon parametreleri arasında fark bulamadık. Ama doku Doppler ekokardiyografide mitral annulus septal ve lateral bazal duvarından alınan IVKZ değerleri, YKA'da kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha düşüktü ($p < 0.05$). Fakat diyastolik parametreleri tek tek incelediğimizde belirttiğimiz bazı parametrelerin YKA da diyastolik disfonksiyon lehine olduğunu bulduk.

YKA'nın patofizyolojisi tam bilinmemekle beraber artmış mikrovasküler rezistans ve azalmış koroner rezervin yol açtığı mikrovasküler iskeminin sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu etkileyebileceğini göstermektedir. Daha önce az sayıda YKA'lı hastalarla yapılan çalışmalarda SV diyastolik disfonksiyonu olduğu gösterilmiştir, bizim çalışmamızda YKA'lı hastalarda SV diyastolik disfonksiyonun olduğunu tespit ettik. SV diyastolik disfonksiyonları açısından kontrol grubuna göre

istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmedi. Belki, daha fazla sayıda hasta ve kontrol grubu ile uzun süreli takiplerle bu gösterilebilir. Çalışmamızda YKA ile kontrol grubu arasında SV sistolik fonksiyonları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. MPI değerlendirmede pulse Dopplere, alternatif bir yöntem olarak doku Doppler ekokardiyografi gösterilmektedir (148).

6. SONUÇ

YKA'nın patofizyolojisi tam bilinmemekle beraber artmış mikrovasküler rezistans ve azalmış koroner rezervin (149) yol açtığı mikrovasküler iskeminin sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu etkileyebileceğini düşündürmektedir. Fakat yavaş koroner akımda iskeminin varlığı ve bunun sistolik fonksiyonlar üzerine etkisi konusunda yapılmış kantitatif bir çalışma yoktur. Çalışmamızda konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi ile sistolik ve diyastolik fonksiyon parametreleri değerlendirdik. Sonuçta YKA ile normal koroner arter grubu arasında ekokardiyografide diyastolik fonksiyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edemedik. Fakat tek tek diyastolik parametreleri incelediğimizde her iki grupta da diyastolik fonksiyonlarda bozulma vardı. Kontrol grubunda ileri yaş olmasından dolayı ekokardiyografide diyastolik fonksiyonlarının bozulabileceğini düşündük. YKA'da ekokardiyografide diyastolik disfonksiyonu tespit ettik (E/A, IVGZ değerleri diyastolik disfonksiyonla uyumlu idi). Ama bu diyastolik disfonksiyonun YKA'a mı bağlı olduğunu, yoksa yaş nedeni ile mi olduğunu ayırt edemedik. Bunun ayırt edilebilmesi için daha çok sayıda hastalarla konvansiyonel ekokardiyografiye ilave olarak doku Doppler ekokardiyografiye yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca daha düşük yaş ortalamasına sahip gruplarda karşılaştırma yapılması probleme açıklık getirebilir. Sistolik fonksiyonların ise her iki grupta korunduğunu gözlemledik. SV hem sistolik hem de diyastolik performansının birlikte değerlendirilmesine imkan veren Tei indeksinin veya MPI'nin konvansiyonel Doppler ve doku Doppler ile değerlendirmede her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ama Tei indeksi veya MPI, her iki grupta normal değerlerinden daha yüksek olarak tespit ettik. Yani her iki grupta global disfonksiyon vardı. Bu durumda korunmuş sistolik fonksiyonu olan hastalarda, diyastolik disfonksiyon bozukluğuna bağlı olabileceğini düşündük. Doku Doppler görüntüleme yöntemi, birçok kardiyovasküler hastalıkta olduğu gibi, YKA'da da asemptomatik sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun erken dönemde tespit edilmesinde konvansiyonel parametrelere ilaveten değerli, noninvazif ve kolay uygulanabilir bir yöntem gibi gözükmektedir. YKA'da SV diyastolik fonksiyon bozukluğu olabileceği ile ilgili daha çok sayıda hastaların alındığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI

Çalışmadaki hasta sayısı az olup, bulgular daha geniş gruplara uygulanamayabilir. Her iki grubun yaş ortalaması yüksekti. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun değerlendirilmesinde, ölçümdeki zorluğu nedeni ile pulmoner ven akımları kullanılmadı.

ÖZET

Yavaş Koroner Akımı Olan Hastalarda Sol Ventrikül Fonksiyonlarının ve Miyokard Performans İndeksinin (Teİ İndeksi) Konvansiyonel ve Doku Doppler Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

Bu çalışmada YKA hastaları ve normal koroner akım bireyleri arasında konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi ile sistolik ve diyastolik fonksiyonlar ve MPI değerlendirildi. Bu amaçla çalışmaya, göğüs ağrısı ile kardioloji polikliniğine başvuran ve tanı için yapılan efor stres testi pozitif olan hastalara yapılan koroner anjiyografide TIMI frame count (TFC) yöntemiyle koroner yavaş akım tespit edilen 35-70 yaş arası gönüllü 51 hasta dahil edilmiştir. Normal koroner arterleri olan 40 kişi de kontrol grubunu oluşturmuştur.

Tüm hastaların, sol ventrikül sistolik fonksiyonları 3.5MHz transduser ve GE Vingmed System V (Horten, Norway) ekokardiyografiyle iki boyutlu, apikal 4 boşluk pencerede modifiye Simpson yöntemi kullanılarak, diyastolik fonksiyonlar ise pulse ve doku Doppler görüntüleme kullanarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda YKA ve normal koroner akım olan hastalarda, ekokardiyografik sistolik ve diyastolik parametrelerle, MPI'ni değerlendirdik. YKA ile kontrol grubu arasında demografik özellikleri arasında bir fark yoktu. Hastaların konvansiyonel ekokardiyografi parametrelerinden SVSSÇ, SVDSC, İVS kalınlığı, PD kalınlığı, SVEF ve PAB değerleri açısından, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Ama SADÇ ve SASÇ değerleri YKA grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$). Transmitral Doppler indekslerinden, mitral E ve A dalgası, mitral E/A, IVGZ, IVKZ, DZ, EZ değerleri, YKA grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak bir farklılık göstermiyordu. YKA ve kontrol grubunda E/A < 1 idi (sırasıyla 0.82 ± 0.21 ve 0.85 ± 0.24) ve IVGZ > 90 msn idi (sırasıyla 117.9 ± 14.9 ve 112.2 ± 14.2). Transmitral Doppler indekslerinde YKA grubunda daha fazla olmak üzere, her iki grupta mitral E/A ve IVGZ değerleri evre 1 diyastolik disfonksiyon ile uyumlu idi. SV'nin global olarak sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını değerlendiren MPI veya Teİ indeksi normal değeri (SV için 0.39 ± 0.05), Konvansiyonel Doppler ekokardiyografi ile yapılan ölçümler de YKA ile kontrol grubunda normal değerlerden daha yüksek idi (sırasıyla 0.62 ± 0.90 ve 0.59 ± 0.61). Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Bizim çalışmamızda, MPI'nin normalden daha yüksek çıkması, YKA'nın SV fonksiyonlarını etkilediğini düşündürmektedir. Kontrol grubunda da yüksek olmasını bu grubun yaş ortalamasının yüksek olmasına bağladık.

Hastaların SV apikal dört boşluk görüntüden, doku Doppler ile mitral annuler saptal ve lateral bazal duvardan elde edilen doku Doppler ekokardiyografik parametrelerinden, septal ve lateral S dalgası, Em ve Am hızı, Em/Am, IVGZ, EZ değerleri, YKA ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. YKA ve kontrol grubunda septal ve lateral Em/Am < 1 idi (Septal sırasıyla 0.75 ± 0.25 ve 0.78 ± 0.24 ve lateral sırasıyla 0.88 ± 0.35 ve 0.97 ± 0.28) ve IVGZ > 90 msn idi (Septal sırasıyla 107.3 ± 13.05 ve 106.9 ± 14.97 ve lateral sırasıyla 105.6 ± 12.54 ve 105.6 ± 13.33). Septal ve lateral annulustan alınan İVKZ değerinin, YKA grubunda,

normal arter grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p<0.05$). Doku Doppler ile mitral annuler septal ve lateral bazal duvardan elde edilen MPI, YKA grubunda, normal koroner arter grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Sonuç olarak; YKA ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, sistolik ve diyastolik parametrelerle, MPI değerleri, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi.

Anahtar kelimeler: Yavaş koroner akım, diyastolik ve sistolik fonksiyon, ekokardiyografi, Miyokard performans indeksi

SUMMARY

Evaluation of Left Ventricular Functions and Myocardial Performance Index (Tei index) by Conventional and Tissue Doppler Echocardiography in Patients With Slow Coronary Flow.

The aim of the study was to evaluate echocardiographic systolo-diastolic parameters and myocard performance index (MPI) in between patients slow coronary flow (SCF) and normal coronary flow (NCF). 51 volunteers aged between 35 and 70 who had been referred to the cardiology outpatient clinic for investigation of chest pain were enrolled in the study. They all had positive treadmill stress test and coronary angiography revealing slow coronary flow assessed by TIMI frame count. 40 people with normal coronary arteries had been taken as the control group.

Their left ventricular systolic function were assessed using the Standard M-mode, two dimensional GE Vingmed System V (Horten, Norway) with a 3.5 MHz-phased-array probe echocardiography on apical four chamber view using modified Simpson method. Diastolic functions were evaluated with pulsed and tissue Doppler technics.

The aim of the study was to evaluate the systolic-diastolic parameters and MPI by echocardiography in between patients SCF and NCF. There was no difference between SCF and NCF groups in respect to demographic parameters. Left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), interventricular septum (IVS), posterior wall (PW), left ventricular ejection fraction and pulmonary artery pressure (PAP) measured with conventional echocardiography showed no significant difference between two groups. However, the values of left atrial diastolic diameter (LADD) and left atrial systolic diameter (LASD) were significantly higher among SCF groups when compared with NCF group ($p < 0.05$). Mitral E and A wave and mitral E/A, isovolumic relaxation time (IVRT), isovolumic contraction time (IVCT), deceleration time (DT), ejection time (ET) values evaluated with transmitral Doppler index showed no statistically significant difference in both groups. E/A ratio and IVRT values in transmitral Doppler index were compatible with stage I diastolic dysfunction in both groups. The results of SCF group were more compatible with stage I diastolic dysfunction. MPI or Tei index showing the left ventricular systolic and diastolic dysfunction globally which was evaluated with conventional Doppler echocardiography (normal value is 0.39 ± 0.05) was higher in SCF and control groups (0.62 ± 0.90 and 0.59 ± 0.61 respectively). There was no statistically significant difference in both groups. The higher value of MPI was considered that SCF affects the LV function. Furthermore, we thought that higher MPI in control group was due to high average age in this group.

S wave at septal and lateral wall, Em and Am velocity, Em/Am, IVRT, ET values evaluated with tissue Doppler on view of mitral annular septal and lateral basal wall showed no significant difference between SCF group and control group. Septal and lateral Em/Am < 1 in SCF and control group (septal 0.75 ± 0.25 and 0.78 ± 0.24 ; lateral 0.88 ± 0.35 and 0.97 ± 0.28 respectively) and IVRT was > 90 ms in both groups. The value IVCT in SCF groups detected from lateral and septal basal wall was statistically lower than NCF ($p < 0.05$). There was no statistically significant

difference between groups in MPI values obtained from mitral septal and lateral basal walls via the tissue Doppler.

The study was to evaluate echocardiographic systolo-diastolic parameters and MPI in between patients SCF and NCF. The patients with SCF was no statistically significant difference systolic and diastolic functions and MPI compared to the control group.

Keywords: slow coronary flow, diastolik and systolic function, echocardiography, myocardial performance index

KAYNAKLAR

1. Nikitin NP, Witte KK. Application of tissue Doppler imaging in cardiology. *Cardiology*. 2004;101(4):170-84.
2. Cannon RO, 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1983 Jun;1(6):1359-73.
3. Holdright DR, Lindsay DC, Clarke D, Fox K, Poole-Wilson PA, Collins P. Coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Br Heart J*. 1993 Dec;70(6):513-9.
4. Bortone AS, Hess OM, Eberli FR, Nonogi H, Marolf AP, Grimm J, et al. Abnormal coronary vasomotion during exercise in patients with normal coronary arteries and reduced coronary flow reserve. *Circulation*. 1989 Mar;79(3):516-27.
5. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med*. 1993 Jun 10;328(23):1659-64.
6. Yazici M, Demircan S, Aksakal E, Sahin M, Meric M, Dursun I, et al. [Plasma insulin, glucose and lipid levels, and their relations with corrected TIMI frame count in patients with slow coronary flow]. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2003 Sep;3(3):222-6.
7. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in syndrome X. *Angiology*. 2001 Aug;52(8):507-14.
8. Mubagwa K, Mullane K, Flameng W. Role of adenosine in the heart and circulation. *Cardiovasc Res*. 1996 Nov;32(5):797-813.
9. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries--a new angiographic finding. *Am Heart J*. 1972 Jul;84(1):66-71.
10. Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, Topal E, Sezgin N, Ozdemir R, et al. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis*. 2003 Apr;14(2):155-61.
11. Mosseri M, Yarom 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 Nov;74(5):964-72.
12. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavoletta M, Barilla F, Avella A, Martinotti A, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1996 Apr;37(4):375-81.
13. Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol*. 2001 Mar 15;87(6):777-9, A8.
14. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid right atrial pacing in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol*. 2004 Oct;97(1):35-41.
15. Pekdemir H, Cin VG, Cicek D, Camsari A, Akkus N, Doven O, et al. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol*. 2004 Apr;59(2):127-33.

16. Cin VG, Pekdemir H, Camsar A, Cicek D, Akkus MN, Parmaksyz T, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Jpn Heart J.* 2003 Nov;44(6):907-19.
17. Harizi RC, Bianco JA, Alpert JS. Diastolic function of the heart in clinical cardiology. *Arch Intern Med.* 1988 Jan;148(1):99-109.
18. Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Ultrasound.* 2005;3:9.
19. Sezgin AT, Topal E, Barutcu I, Ozdemir R, Gullu H, Bariskaner E, et al. Impaired left ventricle filling in slow coronary flow phenomenon: an echo-Doppler study. *Angiology.* 2005 Jul-Aug;56(4):397-401.
20. Sutherland GR, Hatle L. Pulsed Doppler myocardial imaging. A new approach to regional longitudinal function? *Eur J Echocardiogr.* 2000 Jun;1(2):81-3.
21. 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 Nov 15;30(6):1527-33.
22. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, Bermejo J, Perez-Castellano N, Puerta P, et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J.* 1999 Apr;20(7):496-505.
23. Shepherd JT, Abboud FM e. *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.
24. Nichols WW, O'Rourke MFe. *McDonald's Blood Flow in Arteries.* 3rd ed philadelphia, lea and febiger. 1990.
25. Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ e. *Vascular Medicine.* Boston: Little, Brown;. 1992: 1-1211.
26. Smiesko V, Lang DJ, Johnson PC. Dilator response of rat mesenteric arcading arterioles to increased blood flow velocity. *Am J Physiol.* 1989 Dec;257(6 Pt 2):H1958-65.
27. Parent R, Pare R, Lavallee M. Contribution of nitric oxide to dilation of resistance coronary vessels in conscious dogs. *Am J Physiol.* 1992 Jan;262(1 Pt 2):H10-6.
28. Marsden PA, Danthuluri NR, Brenner BJ ea. Endothelin action on vascular smooth muscle involves inositol triphosphate and calcium mobilization. *Biochm Biophys Res Commun.* 1988;18,58:86-93.
29. Korner P. 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- 62.
30. MJ. D. 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: :51-5.
31. Bassenge E, Busse R. Endothelial modulation of coronary tone. *Prog Cardiovasc Dis.* 1988 Mar-Apr;30(5):349-80.
32. Luscher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang ZH. Endothelium-derived contracting factors. *Hypertension.* 1992 Feb;19(2):117-30.
33. Mancia G, AL. M. Arteriel baroreceptors in human. In: Shepherd JT, Abboud FM, eds. *Handbook of physiology, sec 2.: the Cardiovascular System, vol III:Peripheral Ci society.* 1983; :755-93.

34. Bassenge E, Heusch G. Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1990;116:77-165.
35. ML. M. *The Coronary Circulation in Health and Disease* New York:. McGraw-Hill. 1983.
36. Kılıçkap M, Alpman A. Koroner dolaşım ve iskemi; Eds: Candan İ, Oral D. *Kardiyoloji. Antıp A.Ş.* 2002; :630-36.
37. Maseri A, Lanza G, Tommaso S, Rigattieri S. Coronary blood flow and myocardial ischemia. Eds: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King SB, Wellens H J J. In: *Hurst's The Heart Volume 1* Mc Graw Hill,. 2001;:1109-12.
38. 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 Jun;54(6):760-72.
39. Bevan JA. Vascular myogenic or stretch-dependent tone. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1985;7 Suppl 3:S129-36.
40. Franco-Cereceda A, Bengtsson L, Lundberg JM. Inotropic effects of calcitonin gene-related peptide, vasoactive intestinal polypeptide and somatostatin on the human right atrium in vitro. *Eur J Pharmacol.* 1987 Jan 28;134(1):69-76.
41. Bache RJ, Dymek DJ. Local and regional regulation of coronary vascular tone. *Prog Cardiovasc Dis.* 1981 Nov-Dec;24(3):191-212.
42. Wiggers CJ. The interplay of coronary vascular resistance and myocardial compression in regulating coronary flow. *Circ Res.* 1954 May;2(3):271-9.
43. Olsson R, Bunger R, Spaan J. 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: :1393-425.
44. Dzau VJ. Cardiac renin-angiotensin system. Molecular and functional aspects. *Am J Med.* 1988 Mar 11;84(3A):22-7.
45. Rose C, Goresky C. 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.
46. Yokoyoma M, Goldman M, Henry P. Supersensitivity of atherosclerotic arteries to ergonovine is partially mediated by seratonergic mechanism(abs). . *Circulation* 197, 60 (suppl 2).100-50.
47. Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, et al. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation.* 1986 Nov;74(5):955-63.
48. Schlant R, Sonnenblick E, Katz A. Normal physiology of cardiovascular system. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V.eds. *Hurt's The Heart.* 9th ed. New York. McGraw-Hill. 1998:81-124.
49. Needleman P, Marshall GR, Sobel BE. Hormone interactions in the isolated rabbit heart. Synthesis and coronary vasomotor effects of prostaglandins, angiotensin, and bradykinin. *Circ Res.* 1975 Dec;37(6):802-8.

50. Brum J, Bove A, Vanhoutte P. Participation of the endothelium in the vasodilator effects of vasoactive intestinal peptide and substance P in the coronary arteries (abstr). *Circulation*. 1985;72 (suppl III):III-83.
51. Needleman P, Kaley G. Cardiac and coronary prostaglandin synthesis and function. *N Engl J Med*. 1978 May 18;298(20):1122-8.
52. Stiles GL, Lefkowitz RJ. Cardiac adrenergic receptors. *Annu Rev Med*. 1984;35:149-64.
53. Armour J. 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.
54. Hanley HG, Costin JC, Skinner NS, Jr. Differential reflex adjustments in cutaneous and muscle vascular beds during experimental coronary artery occlusion. *Am J Cardiol*. 1971 May;27(5):513-21.
55. Vatner S, McRitchie R. Interaction of the chemoreflex and the pulmonary inflation reflex in the regulation of coronary circulation in conscious dogs. *Circ Res*. 1954; 2:271-9.
56. Gregg D, Patterson R. Functional importance of the coronary collaterals. *N Engl J Med* 1980;303:1404-6.
57. Schaper W. Collateral Circulation. In: Schaper W, ed. *The Paraphysiology of Myocardial Perfusion*. Amsterdam. Elsevier/North-Holland. 1979:1-76.
58. Gregg DE, Patterson RE. Functional importance of the coronary collaterals. *N Engl J Med*. 1980 Dec 11;303(24):1404-6.
59. Hoffman JI. Transmural myocardial perfusion. *Prog Cardiovasc Dis*. 1987 May-Jun;29(6):429-64.
60. Kemp HG, Jr., Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med*. 1973 Jun;54(6):735-42.
61. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Feb;17(2):499-506.
62. Syndrome X. *Lancet*. 1987 Nov 28;2(8570):1247-8.
63. Galassi AR, Kaski JC, Pupita G, Vejar M, Crea F, Maseri A. Lack of evidence for alpha-adrenergic receptor-mediated mechanisms in the genesis of ischemia in syndrome X. *Am J Cardiol*. 1989 Aug 1;64(5):264-9.
64. Schlant R, Alexander R. Diagnosis and management of patients with chronic ischemic heart disease. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V. eds. *Hurst's The Heart*. 9th ed. New York. McGraw-Hill. 1998:1275-305.
65. Tweddel AC, Martin W, Hutton I. Thallium scans in syndrome X. *Br Heart J*. 1992 Jul;68(1):48-50.
66. Berger HJ, Sands MJ, Davies RA, Wackers FJ, Alexander J, Lachman AS, et al. Exercise left ventricular performance in patients with chest pain, ischemic-appearing exercise electrocardiograms, and angiographically normal coronary arteries. *Ann Intern Med*. 1981 Feb;94(2):186-91.
67. Kaul S, Newell JB, Chesler DA, Pohost GM, Okada RD, Boucher CA. Quantitative thallium imaging findings in patients with normal coronary angiographic findings and in clinically normal subjects. *Am J Cardiol*. 1986 Mar 1;57(8):509-12.

68. Rosano G, Mavrogeni S, Kaski J. Reduced uptake and wash-out of thallium in patients with syndrome X. *Br Heart J*. 1994;71 (suppl) 64.
69. Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart*. 2004 Apr;90(4):457-63.
70. Buffon A, Rigattieri S, Santini SA, Ramazzotti V, Crea F, Giardina B, et al. Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 Dec;279(6):H2627-33.
71. Botker H. Microvascular angina pectoris and cardiac syndrome X. Eds: Michael H. Crawford, John P DiMarco. In: *Cardiology*, Mosby International Limited 2001:Section 2:8.1-8.6.
72. Gupta MP, Zoneraich S, Zeitlin W, Zoneraich O, D'Angelo W. Scleroderma heart disease with slow flow velocity in coronary arteries. *Chest*. 1975 Jan;67(1):116-9.
73. Przybojewski JZ, Becker PH. Angina pectoris and acute myocardial infarction due to "slow-flow phenomenon" in nonatherosclerotic coronary arteries: a case report. *Angiology*. 1986 Oct;37(10):751-61.
74. 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 Dec;73(12):789-91.
75. Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, De Geest H, Piessens J. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with "slow dye progression" in the coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1991 Jun;23(2):117-20.
76. Koren W, Koldanov R, Peleg E, Rabinowitz B, Rosenthal T. Enhanced red cell sodium-hydrogen exchange in microvascular angina. *Eur Heart J*. 1997 Aug;18(8):1296-9.
77. Yazıcı M, Balcı B, Demircan S ea. Yavaş koroner akımlı hastalarda plazma ET-1 düzeyleri ve düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2002;30: 466-72.
78. Camseri A, Pekdemir H, Cicek D, Polat G, Akkus MN ea. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circ J* 2003; 67(12):1022-8.
79. Antman E, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction. Eds: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Heart Disease: A text book of cardiovascular medicine*. Philadelphia, WB Saunders Company,. 2001:p: 1144.
80. Singh S, Kothari SS, Bahl VK. Coronary slow flow phenomenon: an angiographic curiosity. *Indian Heart J*. 2004 Nov-Dec;56(6):613-7.
81. Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, Sharaf BL, McCabe C, Thompson B, et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). *Am J Cardiol*. 1994 Sep 15;74(6):531-7.
82. Bonnar CE, Davie AP, Caruana L, Fenn L, Ogston SA, McMurray JJ, et al. QT dispersion in patients with chronic heart failure: beta blockers are associated with a reduction in QT dispersion. *Heart*. 1999 Mar;81(3):297-302.
83. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med*. 1985 Apr 4;312(14):932-6.
84. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon--a new coronary microvascular disorder. *Cardiology*. 2002;97(4):197-202.

85. Machado Cesar LA. Coronary slow flow phenomenon: revisiting a concept not so new. *Cardiology*. 2003;100(1):47.
86. Cesar LA, Ramires JA, Serrano Junior CV, Meneghetti JC, Antonelli RH, da-Luz PL, et al. Slow coronary run-off in patients with angina pectoris: clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. *Braz J Med Biol Res*. 1996 May;29(5):605-13.
87. Yaymaci B, Dagdelen S, Bozbuga N, Demirkol O, Say B, Guzelmeric F, et al. The response of the myocardial metabolism to atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol*. 2001 Apr;78(2):151-6.
88. Davutoglu V, Kurtoglu N, Dindar İ. Koroner ateryal yavaş akım saptanan hastalarda myokard iskemisinin koroner sinüs kanından bakılan laktat düzeyi tayini ile değerlendirilmesi. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2000 28 441-8.
89. Dağdelen S, Yaymacı B, İzgi A. Koroner yavaş akım ve miyokardial iskemi ilişkisinin TIMI kare sayısı ve intrakoroner ultrason ölçümleri ile değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000;28: 747-51.
90. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. *Am J Hypertens*. 1997 Nov;10(11):1201-7.
91. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Freedman SB, Horowitz JD. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Jul 7;44(1):57-62.
92. Beltrame JF, Turner SP, Horowitz JD. Persistence of the coronary slow flow phenomenon. *Am J Cardiol*. 2001 Oct 15;88(8):938.
93. Nakatani S, Yamagishi M, Tamai J, Goto Y, Umeno T, Kawaguchi A, et al. Assessment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound. Application of simultaneous measurements of luminal area and pressure. *Circulation*. 1995 Jun 15;91(12):2904-10.
94. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation*. 2001 Jun 5;103(22):2705-10.
95. Kern MJ, Deligonul U, Tatineni S, Serota H, Aguirre F, 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. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Sep;18(3):718-29.
96. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation*. 1995 Dec 1;92(11):3183-93.
97. Camsarl A, Pekdemir H, Cicek D, Polat G, Akkus MN, Doven O, et al. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circ J*. 2003 Dec;67(12):1022-8.
98. Pekdemir H, Cicek D, Camsari A, Akkus MN, Cin VG, Doven O, et al. The relationship between plasma endothelin-1, nitric oxide levels, and heart rate variability in patients with coronary slow flow. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2004 Jan;9(1):24-33.
99. Turkmen M, Barutcu I, Esen AM, Karakaya O, Esen O, Basaran Y. Comparison of exercise QRS amplitude changes in patients with slow coronary flow versus significant coronary stenosis. *Jpn Heart J*. 2004 May;45(3):419-28.

100. Burckhardt BA, Mukerji V, Alpert MA. Coronary artery slow flow associated with angina pectoris and hypotension--a case report. *Angiology*. 1998 Jun;49(6):483-7.
101. Kapoor A, Goel PK, Gupta S. Slow coronary flow--a cause for angina with ST segment elevation and normal coronary arteries. A case report. *Int J Cardiol*. 1998 Dec 31;67(3):257-61.
102. Atak R, Turhan H, Sezgin AT, Yetkin O, Senen K, Ileri M, et al. Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2003 Apr;8(2):107-11.
103. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med*. 1993 Sep 2;329(10):673-82.
104. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med*. 1993 Nov 25;329(22):1615-22.
105. Van de Werf F. Discrepancies between the effects of coronary reperfusion on survival and left ventricular function. *Lancet*. 1989 Jun 17;1(8651):1367-9.
106. Vogt A, von Essen R, Tebbe U, Feuerer W, Appel KF, Neuhaus KL. Impact of early perfusion 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 May;21(6):1391-5.
107. Karagounis L, Sorensen SG, Menlove RL, Moreno F, Anderson JL. Does thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 study. Second Multicenter Thrombolysis Trial of Eminase in Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1992 Jan;19(1):1-10.
108. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG, Menlove RL. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 Study. *Circulation*. 1993 Jun;87(6):1829-39.
109. Cannon CP, McCabe CH, Diver DJ, Herson S, Greene RM, Shah PK, et al. Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *J Am Coll Cardiol*. 1994 Dec;24(7):1602-10.
110. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Jr., Alexander B, Jr., Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):879-88.
111. Demirkol MO, Yaymaci B, Mutlu B. Dipyridamole myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis*. 2002 Jun;13(4):223-9.
112. 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(2):333-7.
113. Manginas A, Gatzov P, Chasikidis C, Voudris V, Pavlides G, Cokkinos DV. Estimation of coronary flow reserve using the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) frame count method. *Am J Cardiol*. 1999 Jun 1;83(11):1562-5, A7.

114. Tei C new non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J. Cardiol* 1995;26: 396-404.
115. Lax J, Bermann A, Cianciulli TF et al. Estimation of the ejection fraction in patients with myocardial infarction obtained from the combined index of systolic and diastolic left ventricular function: a new method. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13: 116-23.
116. Tokushima T, Reid C, Gardin J. Left ventricular diastolic function in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol.* 2001 Jan-Feb; 10(1): 20-9. Review.
117. Litwin SE, Grossman W. Diastolic dysfunction as a cause of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1993 Oct;22(4 Suppl A):49A-55A.
118. Isaza K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol.* 1989 Jul 1;64(1):66-75.
119. Lenihan DJ, Gerson MC, Hoit BD, Walsh RA. Mechanisms, diagnosis, and treatment of diastolic heart failure. *Am Heart J.* 1995 Jul;130(1):153-66.
120. Brunazzi MC, Chirillo F, Pasqualini M, Gemelli M, Franceschini-Grisolia E, Longhini C, et al. Estimation of left ventricular diastolic pressures from precordial pulsed-Doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. *Am Heart J.* 1994 Aug;128(2):293-300.
121. Nishimura R, Abel M, Hatle H, Tajik J. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography; Effect of different loading condition *Circ.* 1990 81;1488.
122. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1994 Sep-Oct;7(5):441-58.
123. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, Gordon LN. Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol.* 1992;18(6-7):651-4.
124. 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 Dec;14(12):1143-52.
125. 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 Mar 1;81(5):609-14.
126. Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. 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 Feb;14(2):85-96.
127. Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, De Castro S, Cacciotti L. New modalities of regional and global left ventricular function analysis: state of the art. *Am J Cardiol.* 1998 Jun 18;81(12A):49G-57G.
128. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Aug;30(2):474-80.
129. Palka P, Lange A, Fleming AD, Fenn LN, Bouki KP, Shaw TR, et al. Age-related transmural peak mean velocities and peak velocity gradients by Doppler myocardial imaging in normal subjects. *Eur Heart J.* 1996 Jun;17(6):940-50.

130. Thomas JD, Weyman AE. Echocardiographic Doppler evaluation of left ventricular diastolic function. *Physics and physiology. Circulation.* 1991 Sep;84(3):977-90.
131. Farias CA, Rodriguez L, Garcia MJ, Sun JP, Klein AL, Thomas JD. Assessment of diastolic function by tissue Doppler echocardiography: comparison with standard transmitral and pulmonary venous flow. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999 Aug;12(8):609-17.
132. Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, et al. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol.* 1997 Apr 1;79(7):921-8.
133. Sohn DW, Song JM, Zo JH, Chai IH, Kim HS, Chun HG, et al. Mitral annulus velocity in the evaluation of left ventricular diastolic function in atrial fibrillation. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999 Nov;12(11):927-31.
134. Dagdelen S, Eren N, Karabulut H, Akdemir I, Ergelen M, Saglam M, et al. Estimation of left ventricular end-diastolic pressure by color M-mode Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2001 Oct;14(10):951-8.
135. Oğuzhan A, Abacı A, ark. ENv. Doku Doppler görüntülemesi: sol ventrikül diyastol sonu basıncının tahmininde noninvazif bir teknik. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000;28: 82-7.
136. Stengel SM, Allemann Y, Zimmerli M, Lipp E, Kucher N, Mohacsi P, et al. Doppler tissue imaging for assessing left ventricular diastolic dysfunction in heart transplant rejection. *Heart.* 2001 Oct;86(4):432-7.
137. Urheim S, Edvardsen T, Torp H, Angelsen B, Smiseth OA. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function. *Circulation.* 2000 Sep 5;102(10):1158-64.
138. Gibson C, Cannon C, Daley W, JT; D, Alexander BJ, Marble S. et al TIMI frame count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation.* 1996; 93:879-88.
139. Munagala VK, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Rodeheffer RJ, Bailey KR, Redfield MM. Association of newer diastolic function parameters with age in healthy subjects: a population-based study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003 Oct;16(10):1049-56.
140. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol.* 1995 Dec;26(6):357-66.
141. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr.* 1996 Nov-Dec;9(6):838-47.
142. Oğuzhan A, Abacı AaE. Doku Doppler görüntülemesi: sol ventrikül diyastol sonu basıncının tahmininde noninvazif bir teknik. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2000;28: 82-7.
143. Chambers J, Bass C. Chest pain with normal coronary anatomy: a review of natural history and possible etiologic factors. *Prog Cardiovasc Dis.* 1990 Nov-Dec;33(3):161-84.
144. Voelker W, Euchner U, Dittmann H, Karsch KR. Long-term clinical course of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *Clin Cardiol.* 1991 Apr;14(4):307-11.

145. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J.* 2003 Jul;146(1):84-90.
146. 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 Jul;30(1):8-18.
147. arkadaşları Tv. Yavaş Koroner Akımı Olan Hastalarda Sol ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi: Bir Doku Doppler Çalışması. *MN Cardiology* 2007;14: 230-35.
148. Harada K, Tamura M, Toyono M, Oyama K, Takada G. Assessment of global left ventricular function by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol.* 2001 Oct 15;88(8):927-32, A9.
149. Erdogan D, Caliskan M, Gullu H, Sezgin AT, Yildirir A, Muderrisoğlu H. Coronary flow reserve is impaired in patients with slow coronary flow. *Atherosclerosis.* 2007 Mar;191(1):168-74.