

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

KARDİYOLOJİ SAMSUN

YAVAŞ KORONER AKIM FENOMENİ'NİN
KAROTİS ARTER İNTİMA MEDIA KALINLIĞI, AKIM HIZLARI VE REZİİSTANS
İNDEKSLERİ İLE İLİŞKİSİ

DR. CANAN UĞUR
Kardiyoloji Uzmanlık Tezi
2008

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MAHMUT ŞAHİN

Teşekkür

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince anlayış ve desteğini esirgemeyen tez hocam Prof. Dr Mahmut Şahin 'e ve değerli hocalarım Prof. Dr Cahit Kocakavak 'a, Prof. Dr Osman Yeşildağ, Prof. Dr Özcan Yılmaz, Yard.. Doç. Dr Okan Gülel, Yard. Doç. Dr Sabri Demircan, Yard. Doç. Dr Kenan Durna, Yard. Doç. Dr Mustafa Yazıcı' ya tez çalışmamın planlanmasında ve tamamlanmasında yardım ve katkılarından dolayı Radyoloji bölümünden Doç. Dr İlkay Bayrak'a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr Canan Uğur

İÇİNDEKİLER

Giriş ve Hipotez	4
Genel Bilgiler	6
Birinci Bölüm: Kan Akımının Dinamiği	6
Laminer Akım	7
Kan Damarlarının Endotelial Kontrolü	9
Kan Damarlarının Nöronal Kontrolü	10
İkinci Bölüm: Koroner Dolaşımın Fizyolojisi	11
Koroner Kan Akımını Etkileyen Fiziksel Faktörler	11
Koroner Kan Akımını Etkileyen Hormonal Faktörler	13
Koroner Kan Akımını Etkileyen Nöronal Faktörler	14
Koroner Kollateral Dolaşım	14
Koroner Kan Akımının Dağılımı	15
Üçüncü Bölüm: Yavaş Koroner Akım Fenomeni	15
Giriş ve Etiyopatogenez	15
Klinik	17
Tanı	17
Tedavi	18
Arterlerin Yapısı	19
Arteriosklerozda Rol oynayan Hücreler	20
Endotel	20
Materyal Metod	22
Çalışma Grubu	23
Doppler ultrasonografik değerlendirme	23
Koroner anjio	25
İstatistiksel analiz	25
Bulgular	26
Tartışma	30
Kaynaklar	34

GİRİŞ VE HİPOTEZ

Ateroskleroz, erken çocukluk döneminden itibaren başlayan, multifaktöriyel ve progressif bir süreçtir. Ateroskleroz ve buna bağlı ortaya çıkan komplikasyonlar, tüm dünyada en önde gelen ölüm nedenidir .(1) Majör risk faktörleriyle aterosklerozun varlığı ve ciddiyeti arasında pozitif bir ilişki olmasına rağmen, bu risk faktörlerine sahip bazı kişilerin klinik açıdan asemptomatik olması, aterosklerotik hastalıklar açısından risk sınıflamasının yapılmasında ve subklinik aterosklerozun tespitinde zorluklar oluşturmaktadır.

Göğüs ağrısı ile başvuran hastaların bazıları, bir dizi işlemler sonucu yapılan elemeler ile koroner anjiyografiye yönlendirilir. Anjiyografi yapılan bu hastaların bir kısmında ciddi darlığa neden olan ya da olmayan koroner arter hastalığı (KAH) tespit edilir. Diğer kısmında ise normal koroner anatomik yapıya rağmen opak maddenin daha yavaş ilerlediği görülmüş ve bu durum farklı kategoride değerlendirilerek “Yavaş Koroner Akım Fenomeni” (YKAF) olarak adlandırılmıştır. (2)

Bu anjiyografik bulgunun nedeni tam olarak belirlenememekle birlikte bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Altta yatan fizyopatolojik neden olarak mikrovasküler, endotelial ve vazomotor disfonksiyon, okluzif hastalık gösterilmiştir. (2–6)

Koroner kan akımındaki yavaşlama, birçok çalışmada tanımlanmasına rağmen, halen net bir klinik antite değildir ve Sendrom X'in bir alt grubu olabileceği öne sürülmektedir (7–8). Etiyopatogenezinde Sendrom X'te olduğu gibi oksijen hemoglobin uygunsuzluğu, vazomotor ve endotel disfonksiyonu suçlanmakta ve hastalığın mikrovasküler düzeyde olduğu düşünüldükçe "mikrovasküler angina" adı verilmektedir (9 10). Uzun süreli takiplerde, YKAF olan hastalarda tekrarlayan iskemi ve miyokard infarktüsü gelişme sıklığının, sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğunun bildirilmesine karşın, hastalardaki göğüs ağrısının nedeni ve miyokard iskemisinin varlığı devam eden bir tartışma konusudur (11 – 13)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, (14–16) KYA hastalarının önemli bir kısmında, koroner arterlerde intimal kalınlaşma, yaygın kalsifikasyon ve lümen düzensizliği yapmayan aterosklerotik plakları olduğu gösterilmiştir. Bunlara dayanarak daha önceleri Kardiyak Sendrom X'in bir alt grubu olarak değerlendirilen (17) YKAF'yi, koroner arter

Hastalığı olarak değerlendirmek daha doğru olacaktır. Ateroskleroz, sadece koroner arterlerle sınırlı olmayan yaygın ve sistemik bir hastalıktır. Büyük arterleri orta boy arterlerden daha önce etkilemeye başlar (18). Yüzeysel büyük arterlerden (femoral, karotis, brakiyal) ultrasonografik yöntemlerle, aterosklerotik süreci asemptomatik dönemde tespit eden bir yöntem olarak, intima-media kalınlık ölçümü, hem endotel disfonksiyonunu, hem de erken dönem yaygın ateroskleroza gösteren non invaziv, kolay uygulanır, düşük maliyetli ve tekrarlanabilir bir tekniktir (19, 20).

Çalışmamızda bu yaklaşımdan yola çıkarak, koroner yavaş akımı olanlarda, karotislerde intimal kalınlaşma olacağı öngörülmüş bunun karotis arter intima media kalınlığı, akım hızları ve resistans indeksleri üzerine etkisi araştırılmıştır.

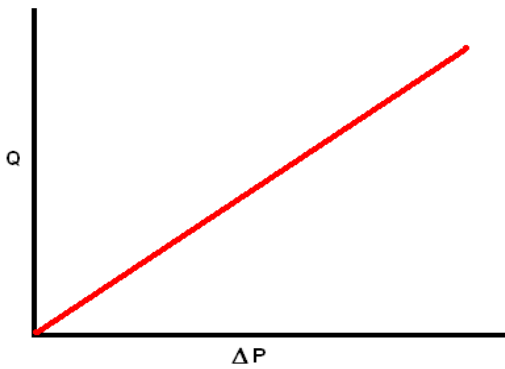
GENEL BİLGİLER

Kan Akımı Dinamiği

Vucutta bir organa akan kan miktarı, ihtiyaç-sunu ilişkisi üzerinden belirlenir. Egzersiz, yemek yeme ve emosyonel stres gibi birçok durumda, arteriyovenöz(A-V) basınç farkının değişmesine rağmen, kan akımı dağılımındaki değişikliklerin çoğu, organın vasküler direncindeki değişimler ile belirlenir (21, 22). Organa giden kan akımının miktarı, arteriyel ve venöz basınç farkı ve organdaki vasküler direnç ile ilişkilidir.

Basınç hacim ilişkisi

Q=Akım Δp =Basınç farkı



Şekil 1. Basınç – hacim ilişkisi

Vasküler direnci belirleyen major mekanizmalar, damar çapında değişim ve yeni vasküler kanalların açılmasıdır. Vasküler direncin çoğu, küçük arter ve arteriyoller seviyesinde belirlenir ve kan akımına karşı olan direnç aşağıdaki formülle hesaplanır:

R= Direnç (rezistans)

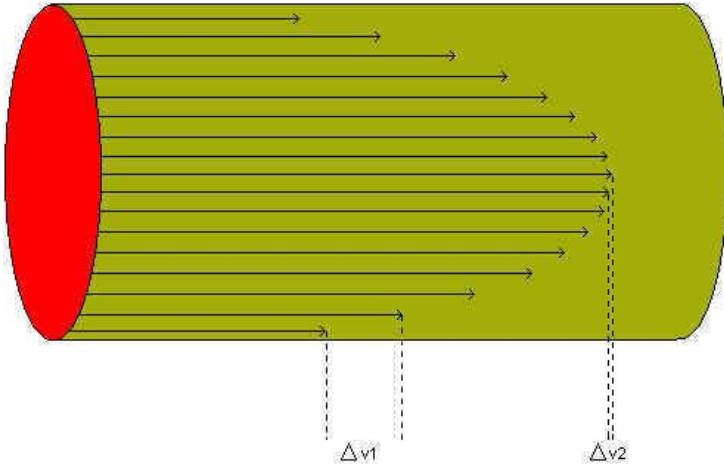
R=İki nokta arasındaki ortalama basınç farkı (ΔP) / İki nokta arasındaki ortalama kan akımı (F)

Birimi dyn. sn.cm^{-5} 'tir (23). 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 damar çapı ile doğru orantılı olarak belirgin biçimde artar. (İletkenlik $\propto r^4$)

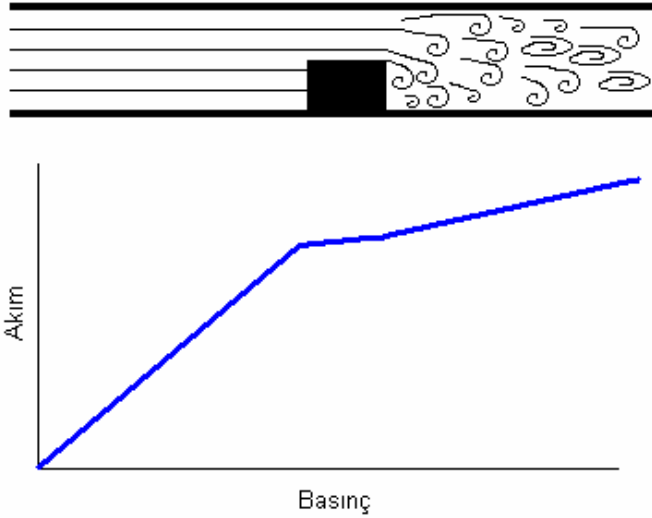
Damar içinde laminer akım vardır. Yani lümen ile temastaki kan molekülleri yavaş, ortadan seyreden kan molekülleri hızlı seyreder. Bunun sebebi damara değen tabakadaki sıvı molekülleri ile çeperarasındaki adhezyon kuvvetidir. Küçük damarlarda hemen bütün kan kitlesi çepere yakın olduğu için çok yavaş akar, orta kesimde hızlı akış yoktur.



Şekil 2.

Laminer Akım Dinamiği

Okların uzunluğu ile kan akım hızı doğru orantılıdır. Merkezdeki akım daha hızlı, çepere yakın olanlar daha yavaştır. Diğer bir husus da çepere yaklaşıldıkça, birbirine komşu tabakalar arasındaki hız farkının giderek artmasıdır; yani, kayma hızı, tabakalar arası hız farkı (gradiyenti) borunun çeperine yaklaştıkça artar, borunun merkezinde ise en düşük değerine ulaşır.



Bir hidrolik sistemde, akım karakteri de akım direncine etki eden faktörler arasındadır. Türbülansın olduğu akım bölgesinde (şekildeki borunun sağ tarafında) basınç-akım eğrisinin eğiminin sol taraftaki lineer akım bölgesinden farklıdır.

Şekil 3. Türbülans akımda basınç hacim ilişkisi

Damar içi total kan akımının ortalama hızı;

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

ΔP , basınç farkı (mmHg);

r, damar yarıçapı;

η , viskozite (poise);

l, damar uzunluğunu göstermektedir.

Belli bir zamandaki kan akımı miktarının, damar lümeninden birim zamanda geçen kan miktarı olduğu düşünülürse;

(v), enine kesit alan (πr^2) ile çarpımına eşit olduğu bulunur,

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

ki bu, Poiseulle yasası olarak bilinen eşitliği verir.

Görüldüğü gibi, kan akım hızının en önemli belirleyicisi, damar yarıçapıdır. Normal kan damarlarının tümü, bir miktar genişleyebilme özelliğine sahiptir. Artan intralüminal basınç, damar duvarındaki transmural basıncı ve damar çapını artırır. Sertlik (stiffness) damarın geometrisi ve damar duvarının mekanik özelliklerine bağlıdır. Damarın gerilmesine bağlı olarak düz kasların kasılmasına, “miyojenik tonus” denir. Bu kan akımının lokal otoregülasyonunda önemli rol oynar.

Vasküler tonusun regülasyonu, (vasomotion) (damar dinamiği) olarak adlandırılır (24). Bu regülasyonda rol alan major faktörler:

- a-Basınç(duvar gerilimi)
- b-Metabolik, kimyasal ve hormonal maddeler
- c- Otonom sinir sistemi ve lokal olarak salınan
- d-nörepinefrin (NE) ve asetil kolin (Ach) (25)
- e-Akım (aşındırıcı baskı (shear) stresi)'dir.

Çoğu sistemik arterde ve olasılıkla venlerde, hipoksiye ve/veya parsiyel karbondioksit basıncı(pCO₂) artışına, vasodilatasyon ile cevap verilir.

Nitrik oksit(NO) olarak da bilinen, endotel kaynaklı gevşetici faktör (Endothelium derived relaxing factor) (EDRF) (26), endotelin(27) nöropeptidler, ve diğer vasoaktif peptidler, prostaglandinler, laktik asid, histamin ve bilinmeyen bazı metabolik ürünler damar dinamiğinin lokal kontrolünde çok önemlidir. Beyindamarları pCO₂'ye, koroner damarlar ise parsiyel oksijen basıncına(pO₂) daha duyarlıdır.(28) Hipoksi çok aşırı olmadığı müddetçe, hipoksiye olan vasodilatör yanıt, direkt pO₂ etkisinden ziyade metabolit adenosin aracılığı ile olur. Bu metabolik etkenler, çoğu dokuda otonom sinir sistemi ile sinerjistik olarak çalışırlar (29).

Kan Damarlarının Endotelyal Kontrolü

Endotel arteryel ve arterioler tonusun modülasyonunda aktif bir rol oynar. NO, siklik GMP(cGMP) aracılığı ile hücre içi serbest kalsiyumu(Ca⁺⁺) azaltarak vazodilatasyona neden olur (30). NO Ach AMP ADP ATP Substans P histamin bradikinin serotonin gibi birçok vazoaktif maddenin önemli bir modülatörüdür. Çoğu damar yatağında artmış akımla oluşan aşındırıcı baskı (shear) stresine cevaben endotelden NO salınır ve vazodilatasyona sebep olur.

Endotel, prostasiklin (PGI₂) oluşturarak da 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, aynı zamanda 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 koagulasyon ürünleri, sitokinler, serbest oksijen(O₂) radikalleri ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta(transformig growth factor-beta)(TGF- β) gibi aktive trombosit ürünleri ile endotelin salınımı artar (31).

Kan Damarlarının Nöronal Kontrolü

Kan damarlarının kontrolünde 3 ana sinir lifi önemlidir:

- 1-Sempatik vazokonstriktör lifler
- 2-Sempatik vazodilatör lifler
- 3-Parasempatik vasodilatör lifler

Sempatik vazokonstriktör lifler, tüm arterler ve venlerde bulunurken kapillerlerde bulunmaz. NE, α -1 reseptörlere bağlanarak vazokonstriksiyona neden olur. Bu lifler lokal kontrolde çok önemlidir. Egzersiz esnasında, çalışan kaslar vevital organlara kanakımını yönlendirmek için, çalışmayan kaslarda, bu liflerin etkisiyle vazokonstriksiyon olur. Ek olarak bu lifler, karotid sinüs ve aortik ark gerim reseptörleri, karotid kemoreseptörler, intratorasik vasküler yatağın düşük basınç alanlarındaki gerim reseptörleri aracılığı ile olan refleks değişiklikler için major yol oluşturur (32). Bu liflerin etkileri, serebral ve koroner damarlarda çok hafiftir.

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

KORONER DOLAŞIMIN FİZYOLOJİSİ

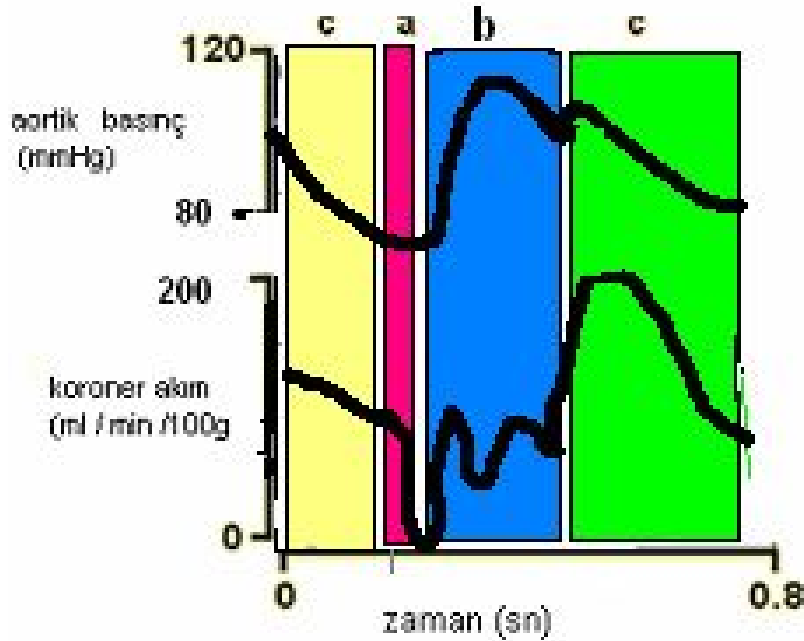
Kalp kası, semilüner kapağın hemen üstünden ayrılan sağ ve sol koroner ile beslenir. Koroner dolaşımın asıl belirleyicisi, aorta – sağ atrium arası ritmik basınç farkıdır. Akımını ihtiyaç halinde 5–6 kat arttırabilir (33). Koroner dolaşımın miyokarda ek oksijenli kan sağlama kapasitesine koroner vasküler rezerv denir.

Koroner kan akımı (KKA) (Coronary Blood Flow) (CBF) 70–90 ml/100gr/dk, O₂ tüketimi 8-10 ml/100g/dk'dır.

Koroner Kan Akımını Etkileyen Fiziksel Faktörler

Her kalp vurusunda, koronere gelen kan miktarı, diyastol süresi ve Ao-LV arası diyastolik basınç farkı ile belirlenir. Yani diyastol süresi ne kadar uzunsa, koroner kanlanma o oranda yüksektir. Oto-regülasyon mekanizması ile aşırı yüksek diyastolik basınç farkı gereksiz perfüzyona sebep olmaz. Diğer bir deyişle, perfüzyon basıncı çok düşük olduğu zaman, koroner dolaşım maksimal dilatedir ve KKA doğrusal olarak perfüzyon basıncı ile ilişkilidir (34). KKA, miyojenik değişikliklerle sağlanan oto-regülasyon ile oldukça geniş bir perfüzyon basıncı aralığında devam eder. KKA, ateroskleroz, konjenital anomaliler, tromboz, vevazokonstriksiyon gibi efektif perfüzyon basıncını azaltan bazı faktörlerle azalabilir (35).

Ventrikül sistolü sırasında, sol ventrikül (LV) intramiyokardiyal basıncı, LV kavite basıncını veya sistolik aort basıncını aşar ve miyokard içine penetre olan damarlar belirgin şekilde kompresyona uğrarlar. İleri akım engellenir; hatta bazen geri akım oluşur (36). Sistol sırasında koroner damarların kıvrılma hareketi yapması (twisting) ile oluşan sıyrılma (shear) stresinin artışı ile de KKA engellenir (37). Bunların sonucunda LV, kan akımının çoğunluğunu diyastolde alır; oysa sağ ventrikül (RV) sistol ve diyastolde hemen hemen eşit derecede kan alır.



Şekil4. Normal dolaşımında koronerlerin kanlanması

a.:İzovolümetril kontraksiyon fazı

b.:Ejeksiyon fazı

c.:Diyastole fazı

Kalp kasılması, özellikle sol ventrikül duvarında güçlü bir baskıya neden olur. Bu baskı, özellikle subendokardiyal koroner damarlarda belirgin bir daralma ile kan akımını azaltır. Sistolde koroner kan akımını azaltan diğer faktör, aort kapağının açılmasıyla, aort yapraklarını koroner arterleri kısmen kapatmasıdır. Bu metabolik oteregülasyondan bazı metabolik vazodilatörler ve medyatörler sorumludur. AMP'nin yıkım ürünü ve güçlü vazodilatör özelliği olan adenozin, koroner direncin(rezistans) metabolik kontrolünde major rol oynar(.38) Diğer potansiyel medyatörler, diğer nükleotidler, CO₂, EDRF ve pH konsantrasyonudur.(39) Koroner dolaşımın normal kontrolünde medyatör olarak K⁺, Ca⁺⁺ veya osmolalite rol almaz. pO₂'nin düşmesi, koronerlere direkt etkiden ziyade diğer medyatörlerinin salınımını etkileyerek koroner rezistansı etkiler.

Lokal olarak üretilen Ag II, inotropik ve koronotropik etkilerinin yanında koroner akımı da modüle eder.(40) Endotel, NO ve endotelin gibi maddeleri salarak koroner tonusun modülasyonunda önemli rol alır (30).

Çoğu prastaglandinler koroner vazodilatasyon yapmalarına rağmen koroner dolaşımın normal kontrolünde bir rolleri olup olmadığı bilinmemektedir.

Tromboksan A₂(TXA₂), serotonin ve vazopresin vazokonstriktör etki yaparlar (41). Lokal ateroskleroz, bu vazokonstriktör etkileri arttırabilir (42). Lokal olarak endotel kaybı veya endotel fonksiyonu kaybı EDRF mekanizmasını bozar; bu durumda Ach paradoks etkiyle vazokstriksiyon yapar (43).

Koroner Kan Akımını Etkileyen Humoral Faktörler

Koroner kan akımı kontrolü, başlıca otonom sinir sistami (OSS) üzerinden olmaktadır. Bu da etkisini Norepinefrin (NE) ve Epinefrin (E) ile gösterir. NE ve E, direkt etkiyle vazokonstriksiyon, inotropi ve kronotropiyi arttırarak, indirekt etkiyle vazodilatasyon yapar; dopaminin ekileri doza bağlı olarak değişir, genelde hafif vazodilatasyon yapar. Ag II direkt vazokonstriktör etki gösterirken protaglandin (PG) E₂ ve F salınımını arttırarak bu ekisini bir miktar azaltır. Vazopresinin yüksek konsantrasyonları, direkt koroner vazokonstriksiyon yaparken, tiroid hormonları ve glukagon indirekt etkiyle vazodilatasyon yaparlar (44).

—Adenozin ve asetilkolin belirgin koroner vazodilatasyon yaparlar.

—Polipeptidler de olasılıkla KKA regülasyonunda önemlidirler. Bradikinin, Substans P ve vazointestinal peptid(VIP) vazodilatör etkiyle akımı arttırırlar.

Nöropeptid tirozin Y, sinir uçlarından NE ile birlikte salınır; bazı durumlarda koroner spazmda önemli rol oynar. Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), endotel bağımlı vazodilatasyon yapar; ancak bu peptidin rolü tam olarak bilinmemektedir.

—ProstaglandinlerdenTXA₂ vazokonstriksiyon yaparken, prostasiklin (PGI₂) vazodilatasyon yapar (45).

Koroner Kan Akımını Etkileyen Nöronal Faktörler

Kalp, otonom sinirlerle innerve edilir. Kalbin siniri, plexus kardiyakustur. Sempatikler kalbin fizyolojik özellikleri üzerine pozitif etkir. Parasempatikler kalbe negatif etki gösterir. OSS sempatik ve parasempatik etki ile direk damar çapı ve damar içi basınç üzerine etkilidir Sinirler yaygın olarak koroner arter ve venlerde sonlanırlar.

Sempatik sinirler, yaygın olarak korone arter ve venlerde sonlanırlar. Büyükdamarlarda α ve β_2 , küçük damarlarda dominant olarak β_2 adrenerjik reseptörler vardır. Bu damarlar β_1 reseptör içermezler (46). Sempatik sinirlerin uyarılması direkt vazokonstriktör etki gösterir; ancak bu etkileri pozitif inotropik ve kronotropik etkiyle oluşan miyokard metabolizma artışına sekonder vazodilatasyonla yok edilir (47).

Deneysel olarak parasempatik uyarı Ach aracılı vazodilatasyon oluşturmalarına rağmen intakt organizmada negatif inotropik ve kronotropik etkiyle sekonder vazokonstriksiyona neden olur. Ancak vasküler parasempatik innervasyon çok az olduğu için bu etkisi de çok küçüktür (48).

Koroner Kollateral Dolaşım

Sağlıklı insan kalbinde, koroner kolleteral dolaşım sağlayan damarlar 40 μ m çapında olup standart angiografi ile görülememektedir (49). Koroner arterlerde darlık oluştuğunda ise kolleteral damarlar, artan basınç gradienti ile daha fazla kan taşımakta ve görünür hale gelmektedir (50).

Koroner kollateral dolaşımın, gelişiminin mekanizması ve uyarıcıları kesin olarak bilinmemektedir (51). Hipoksinin major etkisi vardır. Hipoksi, vazodilatör metabolitlerin salınımına yol açar. Önceden var olan, düz kas içermeyen, mikroskopik kollateral damarlarda duvar stresi ve basınç artar ve damar duvarında hasar meydana gelir. Bu başlangıç hasar, onarım süreçleri ve konstriktör ve dilate edici ajanlara cevap verebilen düz kas hücrelerine sahip geniş lümenli, kalın duvarlı damarların gelişmesiyle takip edilir. Fibroblast uyarıcı faktör, bu kollateral akımı artırıcı etki gösterir. Önceden hipoksi ile oluşan kollateraller, sonradan akımda yeterli düzelme olsa bile devam edebilirler.

Koroner Kan Akımının Dağılımı

Son kanıtlar, LV'ye 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 49. 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.

YAVAŞ KORONER AKIM FENOMENİ

Giriş ve Etyopatogenez

Göğüs ağrısı ile başvuran ve koroner arter hastalığı düşündüren, koroner yavaş akımlı hastaların klinik olarak tanımlanması zordur. Normal koroner anatomiye rağmen kontrast maddenin koroner arterler içinde yavaş ilerlediği farkedilmiş ve bu durum Tambe ve ark (2) tarafından yavaş koroner akım (YKA) olarak adlandırılmıştır. Mekanizmasının ise mikrosirkülasyondaki değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmüştür. Koroner yavaş akımın, küçük damarları tutan sklerodermada da görülmesi bu durumu desteklemektedir.

Tambe ve ark (52) transseptal sol atrium kateterizasyonu esnasında anjina ve ST elevasyonu gelişen bir hastaya yaptıkları anjiyografide YKAF tespit etmişler ve bu durumu refleks arterioller rezistans artışına bağlamışlardır. Ancak Van Lierde ve ark. (53), YKA olan bir hastada ektazik koroner arterler ve normal koroner akım rezervi saptamışlar ve her hastada mikrosirkülasyonda bozukluk olmadığı, trombozis gibi faktörlerin de bu duruma yol açabileceği fikrini ortaya atmışlardır. Mangieri ve ark (54), tespit ettikleri 20 YKA hastasından yaptıkları LV endomiyokardiyum biyopsisi sonucunda lümen boyutunda azalmaya neden olan damar duvarı kalınlaşması, mitekondriyel anormallikler ve glikojen içeriğinde azalma tespit etmişler; aynı hastalarda akım yavaşlamasının nitrogliserin ile düzelmediğini, dipridamol ile tüm etkilenen damarlarda akımın normalize olduğunu görmüşlerdir. Yine, mikrovasküler vazodilatör özelliği olan ve

bir T-tipi kalsiyum kanal blokeri olarak bilinen mibefradil, YKAF'li hastalarda koroner akımı belirgin ölçüde düzeltmiştir (55). Bu çalışmalar ile mikrosirkülasyondaki bozukluk açık olarak ortaya çıkarılmıştır. Bu bulgulardan yola çıkarak, sonraları, YKA'nın yine, patogenezinde mikrovasküler bir bozukluk olduğu düşünülen Kardiyak Sendrom X'in bir alt grubu olduğu fikri öne sürülmüştür (17)

Gelişen teknoloji ile (intravasküler ultrasonografi-fraksiyone akım rezervi –intra koroner basınç gibi) normal koroner arter anatomisi olarak yorumlanan vakaların bazılarının gerçekte lümen daralması ve düzensizliğine yol açmayan koroner arter hastaları olduğu gösterilmiş (56, 57). Bu bağlamda, YKAF'si olan hastalarda yapılan araştırmalarda (14–16)epikardiyal koroner arterlerde, boylu boyunca, lümeni daraltmayan yaygın kalsifikasyon, diffüz intimal kalınlaşma ve damar duvarında aterom plakları olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmalarda, mikro sirkülasyondaki direnç artışını gösteren proksimal-distal koroner arter basıncı arasında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptandı (58). Sonuçta, bu çalışmalar ile YKAF'nin küçük ve büyük damarları tutan ve mikrovasküler dirençte artışa sebep olan gerçek lümen daralması ve düzensizliğine yol açmayan aterosklerotik bir süreç olduğu kanaatine varılmıştır (58 -60). Bilindiği üzere (30, 38-40) koroner dolaşımın düzenlenmesinde, daha çok küçükarter ve arteriyoller düzeyinde olan, endotel aracılı metabolik otheregölasyon çokönemlidir ve bu regülasyonun en önemli araçları NO ve endotelindir. Koroner arter endotel fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Bu düşünceden yola çıkarak Sezgin ve ark (3) yaptığı çalışmada brakial arterde akım aracılı dilatasyonun YKAF'li hastalarda kontrol grubuna göre belirgin biçimde bozuk ve nitrogliserine olan dilatör yanıtın azalmış ve bu disfonksiyonun akımın yavaşlama derecesi ile direkt ilişkili olduğu bulunmuştur.

Pekdemir, Çamsarı ve ark (14, 60), istirahatte ve gerek atrial “pacing” gerekse egzersiz ile oluşturulan stres sonrasında, periferik kan ve koroner sinüste endotelin-1 (ET-1) konsantrasyonlarını yüksek, NO konsantrasyonlarını düşük bulmuşlar ve endotel fonksiyonlarının bozulduğunu desteklemişlerdir (60- 62). YKAF'li hastalarda, tüm bu patogenetik olayların gösterdiği gibi, iskeminin ve bunun klinik yansıması olan anjina pektorisin olması kaçınılmazdır. Miyokardiyal laktat oluşumu ve O₂ kullanımı gibi metabolik süreçler (63,64) egzersiz EKG'si (58, 60, 61, 65), Talyum-201 ile yapılan

myokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) (16, 63, 66, 67) ile bu hastaların %30-80'inde iskeminin varlığı kanıtlanmıştır.

Klinik

Bu hastaların, genel demografik özellikleri hakkında yeterli bilgi yoktur. Koroner yavaş akımlı hastalar, KAH'nın tüm şekillerinde prezente olabilirler. Efor anginası (16, 58, 60, 63, 65, 66) kararsız anjina pectoris (USAP) ve ST yükselmesiz Mİ (Non-Q MI) (66), ST yükselmeli Mİ (STEMI) (67, 68), şeklinde ortaya çıkabilirler. Bazen de kateterizasyon işlemi esnasında refleks yollarla oluşabilir (68). Bu hastalar, genelde, verilen antiiskemik tedaviye iyi yanıt verirler. Hastaların %84'ünde 2 yıl içinde göğüs ağrısı tekrarlar; ancak, bu hastalarda QT dispersiyonu anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen, kardiyak mortalitenin düşük olduğu görülmüştür (69).

M. Yazıcı ve ark. (70) tarafından yapılan çalışmada hipertansiyon %58, sigara içme oranı %80, ailede KAH öyküsü %45, dislipidemi %45, diyabetes mellitus (DM) %22 oranında saptanmıştır. Bu hastaların demografik özellikleri hakkında daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tanı

Gibson ve ark (71) koroner akımı objektif ya da kantitatif olarak değerlendirebilecek şekilde (The TIMI Frame count, TIMI 4) çalışmasını geliştirmiş ve sine-kare sayısını bulmuşlardır. Bir koroner arterin, kontrastla dolmaya başlamasından, distalde belirlenmiş bir noktaya ulaşması için gereken zaman sine-kare sayısı (cine-frame) olarak hesaplanmıştır. İlk 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 çıktığı yer son nokta olarak alınmıştır.

Yapılan ölçümlerde LAD'ni Cx'e göre ortalama 1,7 kat daha uzun olduğu görülmüş ve hesaplanan sayısı 1,7'ye bölünerek düzeltilmiş LAD TIMI kare sayısı

(corrected TFC) elde edilmiştir (71). Normal koroner arteri olan hastadan elde edilen ve LAD için $36,2 \pm 2,6$, Cx için $22,2 \pm 4,1$, RCA için $20,4 \pm 3,0$ kare olarak saptanan ve standart değerler olarak alınan bu değerlerin üzerinde kare sayısına sahip olan, akımda yavaşlamaya neden olabilecek darlığa sahip olmayanlar YKA olarak adlandırılmıştır.

TIMI 0: Perfüzyon yok oklüzyon noktasının ötesinde antegrad akım yok

TIMI 1: Perfüzyon olmadan penetrasyon; kontrast madde obstrüksiyonun ötesine geçer, fakat sine çekimi esnasında obstrüksiyona distal tüm koroner yatağına ulaşamaz.

TIMI 2: Parsiyel perfüzyon; kontrast madde obstrüksiyonu geçer, koroner yatak distaline ulaşır. Bununla birlikte, obstrüksiyondan distal damara kontrast maddenin girişi, ilerlemesi ve/veya distal yaktan temizlenme hızı diğer koronerlere kıyasla daha yavaştır.

TIMI 3: Komplet perfüzyon; obstrüksiyona distal antegrad akım ve temizlenme hızı, proksimal akım ve diğer koronerler kadar çabuk olur.

Tedavi

Bu hastalara klasik antiiskemik tedavi verilir; ancak oturmuş bir tedavi protokolü yoktur. Kurtoğlu ve ark (6), oral dipridamol tedavisinin etkili bir şekilde hastaların yakınmalarını azalttığı ve anjiyografik düzelme sağladığını bildirmişlerdir. Demirkol ve ark (67) MPS'de iskemik olarak değerlendirilen YKAF'li hastalara dipridamol ile miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) yapmışlar ve 17 kişinin hepsinde de perfüzyonun düzeldiğini göstermişlerdir. Vazodilatör özelliği olan bir T-tipi kalsiyum kanal blokeri mibefradil, anjiyografi esnasında, çiğnemedi 30 dakika sonra koroner akımı düzeltmiş, oral kullanımında ise angina sıklığını azaltarak hayat kalitesini arttırmıştır (55). Antiiskemik tedavi yanında endotel fonksiyonlarının düzenlemek amacıyla anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, statinler vs. verilebilir.

Sonuç olarak, koroner akım yavaşlamasının primer ve elektif perkütan translüminal koroner anjioplasti (PTCA) sırasında ve ciddi darlığa sahip olanlarda, kardiyak yapılarıdaki hasara refleks yanıt olarak mikrovasküler direnç artışı ile trombolitik yapılmış hastalarda, koroner arter ektazilerinde görülebildiği göz önüne alındığında,

YKAF'nin koroner dolaşımı etkileyen patolojik bir sürecin sonucu olduğu düşünülebilir. Bu yüzden YKAF'yi ayrı bir klinik ve patolojik durum olarak mı, yoksa aterosklerotik sürecin ve mikrovasküler metabolik regülasyonun bir sonucu olarak mı değerlendirmenin doğru olduğu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

ARTERLERİN YAPISI

Arterler 3 ayrı histolojik tabakaya sahiptir:

İntima

Media

Adventisya

Arter duvarı vazovazomurlardan kanlanır. Arterler ya elastik (aorta, karotis, iliak arterler gibi büyük damarlar) ya da müsküler (koroner, brakial, femoral arterler gibi orta boyutlu damarlar) olarak sınıflandırılır.

İntima: Endotelium ile internal elastik lamina arasındadır. Media tabakasını koruyan elastin lifler içerir.

Media: Düz kas hücrelerinden oluşur. Büyüme ve gelişme sırasında bu hücreler yoğun golgi aparatıve endoplazmik retikulum içerirler. Böylece protein, kollagen, elastin, proteoglikan sentezi çok yoğun olarak gerçekleşir. Yetişkinlerde bu hücreler sessizdir. Kontraktıl flamenler olan aktin ve miyozin içerirler (72). Medianın 1/3 dış kısmı adventisya kaynaklı vaso-vasomurlardan beslenirler. İ tabakaya oksijen ve diğer ihtiyaç duyduğu maddeler; dış tabakadan diffüzyon yoluyla ve arter lümeninden geçen kan akımından doğrudan elde edilir (72). Düz kas hücrelerinin primer fonksiyonu, vasküler tonusu sürdürmek ve metabolik ihtiyaçlara göre lokal kan akımını düzenlemektedir. Sonuçta, vurgulanması gereken en önemli nokta, medianın düz kas hücrelerinin sessiz olduğu, fakat kolagen, elastin ve proteoglikan sentez yeteneklerinin de olduğudur.

Adventisya: Gevşek bir konnektif doku karışımıdır. Kollagen, proteoglikanlar, vaso-vasomurlar ve yağdan oluşur. Hem fibroblast hem de düz kas hücreleri içerirler (72).

ATEROSKLEROZDA ROL OYNAYAN HÜCRELER

Endotel: Endotel kan ve vasküler düz kas arasında yarı geçirgen engel olmaktan daha çok fonksiyona sahiptir. Endotelyal sistem ileri derece aktif bir endokrin organdır. Endotel gevşetici (relaksing) faktör gibi (EDRF) vazodilatasyon yapan maddeleri ve endotelin gibi vazokonstriksiyon yapan maddeleri salgılayarak lokal vasküler regülasyona katkıda bulunur. Salgıladığı vazodilatasyon yapıcı maddelerin anti-proliferatif özellikleri; vaso konstriktör maddelerin ise mitojenik özellikleri vardır. Endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) ve endotelin arasındaki denge, sistemik- bölgesel hemodinamik fonksiyonlarda ve hücresel proliferasyonda ana belirleyicidir (73).

Vasküler endotel hasarı, aterosklerozda kritik birinci aşamadır. Hasar bölgesinde lipidler birikir ve monositler, trombositler adhezyona uğrar. EDRF, düz kas hücrelerinin proliferasyonuna yol açar. Oksidatif stres ve serbest radikal oluşumu da önemli bir rol oynar. Hiperkolesterolemi ve hipertansiyon gibi risk faktörleri, serbest oksijen radikallerine yol açarak vasküler inflamatuvar cevaba katkıda bulunurlar.

Endotelin ailesi, üç farklı 21-aminöasitlik zincir peptitlerinden oluşur ve endotelin-1, endotelin-2, endotelin-3 olarak adlandırılır. Spesifik reseptörlere bağlandıktan sonra, endotelin fosfolipazı ve diaçilgliserolü aktive eder. Bu aktivasyon sonucu, intraselüler depolardan Ca ++ çıkışı gerçekleşir. Böylece endotelin vazokonstriktör etkide bulunur. Endotelin vazokonstriktör etkilerine ek olarak, mitojenik özelliklere de sahiptir. Vasküler düz kas hücrelerinde DNA sentezini stimule eder. Endotelin normalde insan plazmasında bulunur.

Bazı araştırmacılar; vazodilatör bir madde olan asetilkoline endotel cevabının, aterosklerozun en erken belirleyicisi olduğunu ileri sürmektedir. Bu cevabın kaybı; hasarlı endotelyumdan vazokonstriktör maddelerin salgılanmasından, EDRF'nin yıkımının artmasından ve NO üretiminin azalmasından sorumlu olabilir.

Endotelyum hücrelerinin yüzeylerinde birçok farklı molekülün reseptörü bulunur. (Örneğin LDL ve büyüme faktörlerinin reseptörleri gibi). LDL endotelyal LDL reseptörlerine bağlanarak okside edilir ve endotelyumdan intimaya geçişi sağlar.

Endotelyum normalde non-trombojenik yapıya sahiptir. Bunun nedeni PGI 2 salgılanması ve PGI 2'nin trombosit agregasyonunu inhibe etmesidir (74).

MATERYAL VE METOD

Karotis arter intima –media kalınlığı (İMK) ve genişleyebilirliği, yapısal ve fonksiyonel damar duvar özelliklerinin göstergeleridir (75–77). Yüksek rezolüsyonlu B-mode ultrasonografi karotis ve femoral arter gibi arterlerin duvar kalınlıklarını ve aterosklerotik plaklarını ortaya çıkarmak için kullanılabilir.

Biz bu çalışmamızda, KYA fenomenine sahip grubu mümkün olduğu kadar risk faktörleri açısından eşit sayılabileceği normal koronerli hastalarla, Karotis arter intima media kalınlığı, Arteria cerebri media, Arteria cerebri anterior akım hızları pusatilitate indeks, restriktif indeks açısından karşılaştırdık. Daha önceki çalışmaların sonuçları artmış İMK'nın yaygın (jeneralize) aterosklerozun bir belirtici olduğu görüşünü desteklemektedir (80). Yaptığımız geniş çaplı literatür taramasında yavaş YKA ile karotis arter Dopler akım hızları ve restriktif indeks ile ilişkiyi araştıran bir çalışmaya rastlamadık.

Bir koroner arterin, kontrastla dolmaya başlamasından, distalde belirlenmiş bir noktaya ulaşması için gereken zaman sine-kare sayısı (cine-frame) olarak hesaplanmıştır. İlk 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 çıktığı yer son nokta olarak alınmıştır. Çalışmamızda YKA grubu: LAD için 38, Cx için 25, RCA için 24'ün üzerindeki TIMI kare sayılarına sahip hastalardan oluşturulmuştur.

Pulsalite index: Maximum akım hızı- enddiastolik akım hızı / ortalama akım hızı formülüne göre, Rezistans index ise: maximum akım hızı –enddiastolik akım hızı/ maximum akım hızı formülüne göre hesaplanmıştır.

Çalışma grubu

Ocak 2006-Ocak 2008 tarihleri arasında, kardiyoloji polikliniğine tipik angina ya da angina benzeri göğüs ağrısıyla başvuran hastalara tanı için Bruce protokolü ile maksimal efor testi uygulandı. Negatif kronotropik etkisi olan ilaçlar (B blokker, Kalsiyum kanal blokörü vs) testten üç gün öncesinde kesildi. Test başlangıcında, her bir evre geçildiğinde zirve (peak) egzersizde ve toparlanma (recovery) 1 ve 3. dakikada kalp hızı ve ritmi, kan basıncı, MET cinsinden tahmini iş gücü (MET: 1 MET 3,5 ml/kg/O₂uptake'i) kaydedildi. 220 'den yaş çıkarılması ile elde edilen hedef kalp hızının %85'ine ulaşınca ya kadar şiddetli angina, progresif aritmi, sistolik tansiyonun 10 mmHg dan daha fazla düşmesi, sistolik tansiyonun 250/120 mmHg'nın üzerine çıkması, 2 mm'den fazla ST depresyonu, Q dalgası olmayan derivasyonlarda 1 mm'den fazla ST elevasyonu, kalp hızında azalma halinde test pozitif kabul edildi. Efor testi şüpheli ya da pozitif olarak yorumlanan hastalar, koroner anjiyografiye yönlendirildi. Koronerlerinde lezyon tespit edilmeyen normal koroner akımlı 31 hasta ve koroner anjiyografisinde, sol ana koroner arter, diğer üç majör koroner arter, bunların 2 mm ve üzerindeki yan dallarında lezyon saptanmayan en az bir koroner arterinde yavaş akım tespit edilen 31 hastal alındı (The TIMI Frame Count) (71)

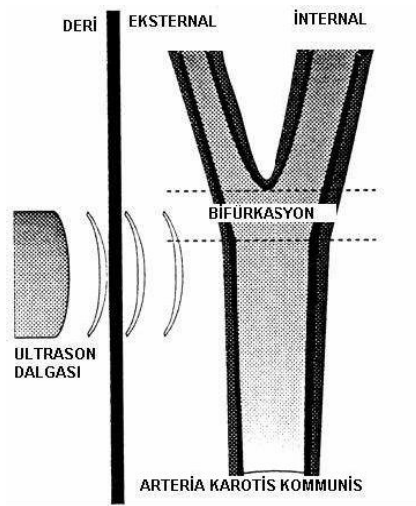
Ancak, daha önceden anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı bulunanlar ve bu nedenle cerrahi veya mekanik revaskülarizasyon uygulanmış olan, kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği olan, kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum sistemi rahatsızlığı bulunanlar, bilinen periferik arter hastalığı olanlar, konjenital kalp hastalığı olan hastalar, bilinen malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Doppler Ultrasonografik değerlendirme:

Hastalar, supin pozisyonda muayene masasına yatırıldıktan sonra, boyunları yastıkla desteklenip, başları hiperekstansiyona getirildi. Karotis intima-media ölçümü, renkli Doppler cihazı (Toshiba Aplio 80, Toshiba (Tokyo, Japan)) ile 7,5 Mhz linear prob kullanılarak gerçekleştirildi. Cihazın intima-media ölçümü yaklaşık 1 cm lik segmenti ölçen ölçek kullanılarak karotid bulbusun hemen öncesinde dondurulmuş görüntüde gerçekleştirildi. Internal karotiste hız ölçümleri de bu prob kullanılarak ilk 2 cm içerisinde gerçekleştirildi.

Transkranyal Doppler ultrason incelemesi, aynı cihazla ama 2 MHz prob kullanılarak transtemporal pencereden gerçekleştirildi

Tüm ölçümler, aynı radyolog tarafından gerçekleştirildi. Örnekleme aralığı, mümkün olduğunca tüm damar lümenini kapsayacak şekilde genişletilip, açığa göre düzeltilmiş hız ölçümleri gerçekleştirildi. İnsonasyon açısı 30° ve 60° arasında tutuldu. Hem sağ hem sol orta ve anterior serebral arterde yapılan ölçümler; max .kan akım hızı (Vmax), diastole sonu kan akım hızı (Ved), pulsallite indeksi (PI) ve resistif indeks (RI). Açısı düzeltilmiş, zamana bağımlı akım hızı 3-5 kalp siklusu boyunca olan ortalama kan akım hız grafiğinin integrali alınarak hesaplandı. Bunun damar kesit alanı ile çarpımı ile debi hesaplandı. Kesit alanı damar içerisine yerleştirilen dairesel yâda ellipsoid ölçekle hesaplandı. Vmax, Ved, PI, RI ve debi ölçümleri orta serebral ve anterior serebral arterlerle internal karotiste her iki tarafta gerçekleştirildi.



Şekil 5. Karotis intima media ölçümünün şematik görüntüsü

Koroner Anjiyografi

Çalışmaya alınan tüm hastalara, Judkins yöntemiyle koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyografi sonuçları, hastaların KİMK değerlerinden habersiz 2 gözlemci tarafından değerlendirildi. Ana koroner arter, diğer üç majör koroner arter ve bunların 2 mm ve üzerindeki yan dallarında arter lümenini daraltan anjiyografik lezyon saptanmayan hastalar çalışmaya dâhil edildi. Hastalar, dominant yavaş akımlı damara göre Tablo 1 deki gibi sınıflandırıldı.

Tablo 1: Normal ve yavaş koroner akımlı hastalarda koroner akım hızları

	YKA n=31	NKA n=31
cLAD	44	37
Cx	31	24
RCA	29	21

YKA: Yavaş koroner akım, NKA: normal koroner akım
Rakamlar TIMI kare sayısını göstermektedir.

Yavaş koroner akım fenomeni tespit edilen 31 hastadan, 14 'ünde LAD (ort TIMI kare sayısı 49), 9 'unda CX (ort TIMI kare sayısı 32), 8 'inde RCA (ort timi kare sayısı 30) lezyonu tespit edildi.

İstatistiksel Analiz

Tüm veriler ortalama \pm standart sapma olarak, sayısal olmayan veriler ise % olarak ifade edildi. Veriler, SPSS version 15,0 istatistik programına kaydedildi. KYA ve NKA grupları arasındaki sayısal verilerin karşılaştırılması, Mann-Whitney U testi ve sayısal olmayan verilerin karşılaştırılması Ki-Kare testi ile yapıldı.

Bulgular

Ocak 2006 ve Ocak 2008 tarihleri arasında, Ondouzmayis Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji servisinde yapılan anjiyografilerden, 31 YKAF ve 31 NKA hastası alınarak çalışma popülasyonu oluşturuldu. Hasta ve kontrol grupları arasında heredite, obezite ve yaş açısından fark yoktu. Sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabetli hasta sayısı YKAF grubunda fazla olmakla birlikte istatistikî anlamlılığı yoktu. Özellikle DM ve Hiperlipidemi açısından YKAF grubu daha yüksek değerlere sahip fakat istatistiki önemi yoktu.

Çalışmaya, alınan hastaların 24'ü kadın, 38'i erkekti. Yaş ortalaması, NKA grubunda 52, YKA grubunda 48 bulundu (p değeri: 0,61). Sigara içme oranı, NKA grubunda 15 (%48), YKA grubunda 19 kişi (0,61) olarak çıktı (p:0,44). Obezite, NKA grubunda 7 (%23), YKA grubunda 8 kişi (%24) olduğu görüldü (p:0,64). Hiperlipidemi (HL), NKA grubunda 18 (%58), YKA grubunda 19 (%62) kişide tespit edildi (p:0,64). Diabet (DM), NKA grubunda 18 (%58), YKA grubunda 19 (%62) kişide vardı (p:0,64). Hipertansiyon (HT), NKA grubunda 20 (%67), YKA grubunda 23 (%71) kişide bulunuyordu (p:0,43). Son olarak heredite ise, NKA grubunda 10 (%31), YKA grubunda 11 (%33) kişide tespit edildi

	NKA	YKA	P değeri
Yaş (yıl)	52	48	AD
Hipertansiyon	%67	%71	AD
Diyabet	%58	%61	AD
Heredite	%31	%33	AD
Hiperlipidemi	%58	%62	AD
Sigara	%48	%61	AD
Obezite	%23	%24	AD

Tablo 2 Hastaların demografik özellikleri ve risk faktörlerinin karşılaştırılması

NKA: Normal koroner akım; YKA: Yavaş koroner akım

	NKA (n:31)	YKA (n:31)	p değeri
Sağ Max KİMK	0,835±0,119	1,019±0,116	< 0,001
Sağ Ort KİMK	0,680±0,094	0,822±0,098	< 0,001
Sol Max KİMK	0,836±0,115	1,015±0,124	< 0,001
Sol Ort KİMK	0,688±0,092	0,815±0,086	< 0,001
Max KİMK (ort)	0,814±0,106	0,966±0,133	< 0,001
Ort KİMK (ort)	0,668±0,080	0,780±0,105	< 0,001

Tablo 3
Karotis
intima
kalınlıkları
(mm)

NKA: Normal koroner akım; YKA: Yavaş koroner akım,;

NKA ve YKA karotis değerleri sırasıyla Ort karotis intima media kalınlığı (ort KİMK) 0,668±0,08ve 0,780±0,105 max. karotis intima media kalınlığı (max.KİMK) 0,814± 0,106 ve 0,9866± 0,133 sağ ort. KİMK 0,680 ± 0,094 ve 0,82± 0,098 sağ max. KİMK 0,835± 0,119 sol ort. KİMK 0,68± 0,092 ve 0,815± 0,086 sol max. KİMK 0,836 ± 0,0115 ve 1015± 0,124 arter debisi erkek 0.54 kadın hastalarda 0.52 İCA Vmax kadın ve erkekte sırayla 0.52 ve 0.53

bulundu. Her iki cins arasında anlamlı fark yoktu. Yaş ile sağ veya sol Vmax arasında anlamlı olmayan zayıf derecede pozitif korelasyon bulundu ($p=0.11$, $p=0.23$).

Hem sağ hem sol orta ve anterior serebral arterde yapılan ölçümler; KİMK ,debi, max .kan akım hızı (Vmax), diyastol sonu kan akım hızı (Ved), pulsallite indeksi (PI) ve restriktif indeks (RI) değerleri şu şekilde idi:

Sağ İCA debisi NKA ve YKA da sırasıyla; $0,44\pm 0,043-0,46\pm 0,051$ (p değeri:0,5); Sol İCA debisi (NKA ve YKA); $0,46\pm 0,031- 0,62\pm 0,039$ (p değeri: 0,4); sağ İCA Vmax $0,56\pm 0,040- 0,52\pm 0,038$ (p değeri:0,5); sol İCA Vmax $0,55\pm 0,051- 0,54\pm 0,052$ (p değeri:0,5); sağ ACM debisi; $0,42\pm 0,039- 0,43\pm 0,041$ (p değeri:0,5), sol ACM debisi; $0,72\pm 0,063- 0,72\pm 0,071$ (p değeri:0,4), sağ İCA Rİ; $0,61\pm 0,038- 0,62\pm 0,041$ (p değeri:0,3), sol İCA Rİ; $0,58\pm 0,039- 0,59\pm 0,033$ (p değeri: 0,3) bulunmuştur.

Tablo 4: Karotis debisi, restriktif index ve akım hızlarının karşılaştırılması

	YKA	NKA	P Değeri
Sağ İCA Debisi	0,46	0,44	0,5
Sol İCA Debisi	0,62	0,46	0,4
Sağ İCA Vmax	0,52	0,56	0,5
Sol İCA Vmax	0,54	0,55	0,5
Sağ İCA Ved	0,23	0,22	0,4
Sol İCA Ved	0,23	0,23	0,9
Sağ ACM Debisi	0,43	0,42	0,5
Sol ACM Debisi	0,72	0,72	0,4
Sağ İCA Rİ	0,62	0,63	0,3
Sol İCA Rİ	0,59	0,58	0,3

ICA: İnternal karotis arter, ACM: Arteria cerebri media, RI: Restriktif indeks; Ved: Diyastol sonu akım hızı.

Çalışmaya, alınan hastaların 24'ü kadın, 38'i erkekti. Yaş ortalaması, NKA grubunda 52, YKA grubunda 48 bulundu (p değeri:0,61).Sigara içme oranı, NKA grubunda 15 (%48),YKA grubunda 19 kişi (0,61) olarak çıktı (p:0,44). Obezite, NKA grubunda 7 (%23), YKA grubunda 8 kişi (%24) olduğu görüldü (p:0,64). Hiperlipidemi (HL),NKA grubunda 18 (%58),YKA grubunda 19 (%62) kişide tespit edildi (p:0,64). Diabet (DM), NKA grubunda 18 (%58), YKA grubunda 19 (%62) kişide vardı (p:0,64). Hipertansiyon (HT), NKA grubunda 20 (%67), YKA grubunda 23 (%71) kişide bulunuyordu (p:0,43). Son olarak heredite ise, NKA grubunda 10 (%31), YKA grubunda 11 (%33) kişide tespit edildi.

TARTIŞMA

Koroner kan akımındaki yavaşlama, birçok çalışmada tanımlanmasına rağmen, halen iyi bilinen bir klinik durum değildir. Hastalığın patogenezindeki mikrovasküler disfonksiyondan, endotelyal ve nonendotelyal fonksiyonlarda bozulma, vazokonstriktör yanıtın artması, endotelin- 1 artışı, kapiller ödem ve tonus artışından kaynaklanan fonksiyonel daralma sorumlu tutulmaktadır. Koroner kan akımındaki yavaşlama, TIMI kare sayısı yöntemiyle objektif ve sayısal olarak ifade edilebilmektedir.

Visüalize edilebilen aterosklerotik lezyonlarının olmaması sebebiyle, YKAF'li hastaların koroner arter duvar yapıları normal kabul edilir. Olayın suçlusu olarak mikrovasküler direnç artışı gösterilirdi. Ancak, IVUS tekniğinin geliştirilmesi ile bu hastaların koroner arterlerinin normal olmadığı, aksine, damar duvarında yaygın ateromatöz değişiklikler ve kalsifikasyonların olduğu gözlenmiştir. Bu bulguların neticesinde, YKAF'yi KAH alt tipi olarak görmek daha doğru olacaktır.

Aterosklerozun erken evrelerinde, ilerleyici değişiklikler damar duvar içinde gerçekleşmektedir. Damar duvarında oluşan depositlerin, lümene doğru değil de dışa doğru itilmeye sebep olması, pozitif yeniden şekillenme (remodelling) olarak adlandırılmaktadır. Bundan yol çıkarak, YKAF'deki durum erken safhada saptanmış KAH şeklinde düşünülebilir. Ancak mikrovasküler yapının damar direncini artıracak şekle gelmesini tam olarak açıklayamamaktayız. Diabetik hastalarda, bu durum, mevcut hastalığın mikrovasküler yapıda oluşturduğu değişikliklerle açıklanabilir.

Arter duvarındaki aterosklerotik değişiklikler düz kas hücre poliferasyonu, lipid birikimini de içermektedir. Kollajen / elastin oranı arteryel duvarın elastikiyetini belirlemektedir. Bu oranın azalması arter duvarının katılığını (stiffnes) artırır. Bu bilgilerden hareketle karotid aterosklerozun, söz konusu oranın bozulmasına yol açarak duvar katılığını ve dolayısıyla rizastans indeksini artırdığı ileri sürülebilir. Bu verilerle uyumlu olarak Hirai ve ark. (78) KAH olanlarda ve özellikle iki ve üç damar hastalığı saptananlarda karotid duvar katılık indeksinin (stiffnes index) anlamlı olarak daha fazla olduğunu göstermiştir.

Ülgen ve Ark. (79) yaptığı çalışmada akım hızları KAH grubunda daha düşük bulunurken sadece minimal akım hızları arasındaki fark anlamlı idi. RI değerleri ise KAH grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. En yüksek akım hızları normal grupta, en düşük akım hızları ise 3 DH grubunda saptanırken RI değerlerinde bunun tam tersi sonuçlar saptandı (normal grupta en düşük, 3DH grubunda ise en yüksek).YKAF, KAH 'nın erken evresi olarak kabul edilirse karotis akım hızlarının erken evrede etkilenmemiş ya da ölçülemeyek kadar minimal etkilenmiş olması düşünülebilir.

Arteryel Doppler akım hızları kardiyak output, aort kapak hastalığı, arteryel kompians ve arteryel daralmanın derecesinden etkilenir (80).Yine Ülgen ve ark. (79) yaptığı çalışmada arterlerin maksimal akımları ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile anlamlı korelasyon göstermekteydi. Bu nedenle EF düşüklüğünün akım hızlarını azalttığı düşünülebilir. Ancak bu azalmanın tek nedeni EF düşüklüğü müdür?.Veya en azından karotis aterosklerozunun buna katkısı olabilir mi? bu sorunun cevabı bilinmemektedir. Biz çalışmamızda hastaların ekokardiografik değerlendirmelerini almadık Hastalar arasında EF düşük olanlarında olması verilerin anlamlı çıkmamasına sebep olabilir. Bu bilgileri net olarak doğrulayacağımız bir literatür bilgisine de rastlamadık.

İnsan arterleri farklı uyaranlara yapılarını ve büyüklüklerini modelleyerek yanıt veren dinamik konduitlerdir. Arterlerin yaş, kan akımı ve kalp boyutu ile genişledikleri gösterilmiştir..Arterlerin yaş, kan akımı ve kalp boyutu ile genişledikleri gösterilmiştir (81). Aterosklerozun ve aterosklerotik risk faktörlerinin arter çapı ile ilişkisi iyi bilinir (82) ve son çalışmalarda arteryel "remodelling"ın hassas plaklarla ilişkisi öne sürülmüştür (83). Aterosklerotik arterlerin genişlemesi postmortem spesimenlerin patolojik çalışmalarında (83) karotid arterlerin duplex taranmasında da gösterilmiştir (84). Bu

çalışmaların çoğu orta ve geniş aterosklerotik plaklı arter kesimlerini inceledi böylece bu aşamada veya aterosklerozun erken evresi kabul edilen YKAF'de kompensatuvar değişikliklerin başlayıp başlamadığı bilinmemektedir.

Çalışmamızda damar lümeninin maksimum renk ile dolduğu anda akım hızı ve İMK Ölçmemize rağmen, EKG monitorizasyonu ile R dalgası sırasında ölçüm yapmak daha faydalı olabilirdi.

Vasküler yaşlanma farklı temel yapısal ve fonksiyonel değişikliklerle ilişkilidir; intima-media kalınlaşması, arteryel dilatasyon ve vasküler sertleşmeyle duvar elastisitesinin kaybı (85). Tüm bunların vasküler kan akımı ve damar fonksiyon yapısı ve/veya sistemik hemodinamik etkileşme etkisi vardır. Akım hızlarında yaşla beraber görülen azalmanın diğer bir önemli nedeni azalmış kardiyak outputtur Yapılan bir çalışmada(86) KİMK akım hızlarının tamamındaki yaşa bağlı azalma tespit edilmiştir. Biz çalışmamızda yaşla akım hızlarında azalma tespit edemedik. Bunun olası sebebi seçilen hasta grubunun ortalama yaşının daha genç olması düşünülebilir.

Çalışmalarda KİMK ölçümünde bazı teknik farklılıklar olabilmektedir. Ölçümler genellikle karotis arter bifurkasyonu, ana veya internal karotis arterlerden yapılmaktadır ve henüz bir standardizasyon yoktur. İki taraflı olarak toplam 12 segmentin ortalaması alınarak KİMK ölçülebildiği gibi, sadece her iki ana karotis arterin ortalamalarının alınmasıyla da ölçülebilmektedir (87). İnternal karotis arterin ve bifurkasyonun görüntülenmesinde teknik sorunlar daha sık olduğundan, ana karotis arterden KİMK ölçümü diğerlerine göre daha pratik ve tekrarlanabilir (88). Önemli bir teknik konu da KİMK ölçümünün yakın veya uzak duvardan yapılmasıdır. Yakın duvarda intima, media ve adventisya geçiş hatlarının belirlenmesinin zor olması ve iyi görüntülense bile, görüntülerin kazanç (gain) bağımlı olmasından dolayı, genel kabul gören görüş KİMK ölçümlerinde uzak duvar yönteminin kullanılmasıdır (89). Ayrıca, ölçümlerin noktadan noktaya en yüksek KİMK ya da 1 cm'lik segment boyunca en yüksek ve ortalama KİMK ölçümü şeklinde yapılması arasında ölçüm değerleri açısından anlamlı farklılık olmasa da, ikinci durumda KİMK ölçümlerinin daha tekrarlanabilir olduğu belirlenmiştir (88). Çalışmamızda uzak kenar ölçüm yöntemiyle ana karotis arterden KİMK ölçümü tercih edilmiştir

Sonuç olarak, bu alışma YKAF'nin KAH alt grubu olarak değerlendirilmesi gerektiğini ve KİMK artışının bunun öngörücüsü olduğunu kanıtlamaktadır. Çalışmanın daha fazla kontrol ve hasta grubuyla yapılması halinde daha doğru sonuçlara ulaşılacaktır.

Kaynaklar

1. World Health Organization. The world health report 1999: Making a difference. Geneva: WHO, 1996
2. 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; 84: 66-71
3. Sezgin AT, Sigirci M, Barutcu I. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 155-161
4. Masseri M, Yorom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986; 7: 964-972
5. Mangieri M, Machiarelli G, Ciavolella 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 Diag* 1996; 37: 375-381
6. Kurtoğlu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001; 87(Suppl 8A): 777-779
7. Barret E, Suarez L, Khraw KT. Ischemic heart disease risk factors after age 50. *J Chron Dis*. 1984; 12: 903-08
8. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon - A new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97: 197-202.
9. Kawakami K, Shimada T, Nakayama K, et al; Angina pectoris due to possible vasospasm of small coronary arteries
10. Opherk DZ, Weihe E. Reduced coronary dilatatory capacity and ultrastructural changes in the myocardium in patient with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulations* 1981; 63: 27-32
11. Cannon RO 3rd, Epstein SE. "Microvascular Angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338-43.
12. Kaski Jc, Rosano GM, Collins P. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 807-14.
13. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1201-7.
14. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Doven O, Katircibasi MT, Muslu N. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid rate atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol* 2004;

97(1): 35-41

15. Pekdemir H, Cin VG, Camsari A, Akkus MN, Doven O, Parmaksiz HT. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol* 2004; 59(2): 127-33

16. Cin VG, Pekdemir H, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Parmaksiz HT, Katircibasi MT, Doven O. Diffuse İntimal Thickening of Coronary Arteries in Slow Coronary Flow. *Japan Heart J.* 2003; 44: 907,919

17. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: A distinct angiographic subgroup in Syndrome X. *Angiology.* 2001; 52(8): 507-1

18. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: Mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1998; 18: 199-207.

19. Mukherjee D. Carotid artery intima-media thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002; 144: 753-918

20. Mayet J. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis? *J Cardiovasc Risk* 2002; 9: 77- 81.

21. Shepherd JT, Abboud FM, eds. Handbook of physiology, sec 2. the cardiovascular system, vol III: Peripheral Circulation and Organ Blood Flow, parts 1 and 2. Bethesda, MD: American Physiological Society; 1984: 1-626

22. Berne RM, Levy MD. Cardiovascular Physiology, 7th ed. St Louis Mosby Year Book; 1997: 277-298

23. Nichols WW, O'Rourke MF(eds.). McDonald's Blood Flow in Arteries. 3rd ed. Philedelphia, Lea and Febiger, 1990

24. Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, eds. Vascular Medicine. Boston: Little, Brown; 1992: 1-1211

25. Smiesko V, Lang DJ, Jhonson PC. Dilator response of rat mesenteric arcading arterioles to increased blood flow velocity. *Am J Physiol.* 1989; 257 (Heart Circ Physiol 26): H1958-H1965

26. Parent R, Paré R, Lavellée M. Contribution of nitric oxide of resistance coronary vessels. *Am J Physiol.* 1992; 262(Heart CircPhysiol 31): H10-H16

27. Marsden PA, Danthuluri NR, Brenner BJ, Ballermann BJ, Brock TA. Endothelin action on vascular smooth muscle involves inositol triphosphate and calcium mobilization. *Biochm Biophys Res Commun.* 1988;18,58: 86-93

28. Korner PI. Control of blood flow special vascular areas: Brain, kidney, muscle, skin, liver and intestine. Guyton AC, Jones CE, eds. Cardiovascular Physiology, ser I. Vol 1. Baltimore: University Park Press; 1974: 123- 162

29. Davis MJ. Myogenic response gradient in an arteriolar network. In: Mulvany MJ, Aalkjaer C, Heagerty AM, Nyberg NCB, Stranggaard S, eds Resistance arteries: Structure and function. Amsterdam: Elsevier; 1991: 51-55
30. Bassenge E, Ruuse R. Endothelial modulation of coronary tone. *Prog Cardiovasc Dis.* 198, 30: 349-380
31. Lüscher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang Z. Endothelium-derived contracting factors. *Hypertension.* 1992; 19:117–130
32. Mancia G, Mark AL. Arterial baroreceptors in human. In: Shepherd JT, Abboud FM, eds. *Handbook of physiology, sec 2. the Cardiovascular System, vol III: Peripheral Circulation and Organ Blood Flow, parts 2.* Bethesda, MD: American Physiological society; 1983; 755-793
33. 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
34. Hanley FL, Messina LM, Grattan MT, Hoffman IE. The effect of coronary inflow pressure on coronary vascular resistance in the isolated dog heart. *Circ Res* 1984; 54: 760-772
35. Bevan JA. Vascular myogenic or stretch-dependent tone. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7(suppl 3): S129-S136
36. Franco-Cereceda A, Bengtsson L, Lundberg JM. Inotropic effects of calcitonin gene-related peptide, vasoactive intestinal peptide and somatostatin on the human right atrium in vitro. *Eur J Pharmacol* 1987;134: 69-76
37. Bache RJ, Dymek D. Local and regional regulation of coronary vascular tone. *Prog Cardiovasc Dis.* 1981; 24:191–212
38. Olsson RA, Bungert R, Spaan JAE. Coronary Circulation. In: Fozzard HA, Haber H, Jennings RB, Katz AM, Morgan HE, EDS. *The heart and cardiovascular system, 2nd Ed.* New York: Raven; 1991: 1393–1425
39. Marcus ML. *The Coronary Circulation in Health and Disease* New York: McGraw-Hill;1983
40. Dzau VJ. Cardiac renin-angiotensin system: Molecular and functional aspects *Am J Med* 1988; 84: 22-27
41. Rose CP, Goresky CA. Interactions between capillary exchange, cellular entry, and metabolic sequestration processes in the heart. In: Renkin EM, Michel CC, eds. *Handbook of Physiology, sec: The Cardiovascular System, vol IV: Microcirculation, part 2.* Bethesda, MD: American Physiological Society; 29: 293-323

42. Yokoyama M, Goldman M, Henry PD. Supersensitivity of atherosclerotic arteries to ergonovine is partially mediated by serotonergic mechanism(abstracts). *Circulation* 197, 60 (suppl 2): 100
43. Yause H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, et al. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patient with variant angina: Possible role of the parasympathetic nerve system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 1986; 74:955–963
44. O'Rourke ST, Vanhoutte PM. Vascular Pharmacology. In: Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, eds. *Vascular Medicine: A Textbook of Vascular Biology and Diseases*. Boston: Little, Brown; 1992: 133-135
45. O'Rourke ST, Vanhoutte PM. Vascular Pharmacology. In: Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, eds. *Vascular Medicine: A Textbook of Vascular Biology and Diseases*. Boston: Little, Brown; 1992: 133-135
46. Stiles GL, Lefkowitz RJ. Cardiac adrenergic receptors. *Annu Rev Med* 1984;35: 149-165
47. Armour JA. Anatomy and function of intrathoracic neurons regulating the mammalian heart. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AM, Morgan HE, eds. *The Heart and Cardiovascular System*, 2d ed. New York: Raven; 1991: 1-37
48. Armour JA. Anatomy and function of intrathoracic neurons regulating the mammalian heart. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AM, Morgan HE, eds. *The Heart and Cardiovascular System*, 2d ed. New York: Raven; 1991: 1-37
49. Pijls NH, Bech GJ, el Gamal MI et al. Quantification of recruitable coronary collateral blood flow in conscious humans and its potential to predict future ischemic events. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 25: 1522-1528
50. Levin DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation*. 1974; 50: 831-837.
51. Schaper W. Collateral Circulation. In: Schaper W, ed. *The Paraphysiology of Myocardial Perfusion*. Amsterdam. Elsevier/North-Holland; 1979: 1–76
52. Tebbe U, Neuhaus KL, Kreuzer H. Slow flow in the coronary artery system and ST elevation in the ECG in the left atrium catheterization. *Z Kardiol* 1984; 73(12): 789-91
53. Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, DeGeest 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; 23(2): 117–20

54. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: clinical and Histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37(4): 375-81
55. Beltrame JF , Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Friedman SB, Horowitz JD. The angiographic benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *JACC* 2004;44(1): 57-62
56. Nakatani S, Yamagishi M, Tavaai J, et al. Assesment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound application of simulataneous measurement of luminal area and pressure. *Circulation* 1995; 91,2904–10
57. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalance of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenager and young adults: evidence from intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 2705 -10
58. Nakatani S, Yamagishi M, Tavaai J, et al. Assesment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound application of simulataneous measurement of luminal area and pressure. *Circulation* 1995; 91,2904–10
- 59 Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalance of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenager and young adults: evidence from intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 2705–10
60. Camsari A, Pekdemir H, Cicek D, et al. Endothelin -1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circulation* 2003; 67: 1022-28
61. Pekdemir H, Cicek D, Camsari A, et al. The relationship between plasma endothelin-1, nitric oxide leveles, and heart rate variability in patients with coronary slow flow. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004, 9(1): 24-33
62. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid rate atrial pacing in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2004; 97(1): 35-41
- 63 Yaymaci B, Dagdelen S, Bozbuga N, Demirkol O, Say B, Guzelmeric F, Dindar I. The response of the myocardial metabolism to atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol* 2001; 78(2): 151-6
- 64 Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J* 2003; 146(1):84-90
65. Turkmen M, Barutcu I, Esen AM, Karakaya O, Esen O, Basaran Y. Comparison of exercise QRS amplitude changes in patients with slow coronary flow versussignificant coronary stenosis. *Jpn Heart J* 2004; 45: 419-428

66. Cesar LA, Ramires JA, Serana Junior CV, Meneghetti JC, et al. Slow coronary runoff in patient with angina pectoris: clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. *Braz Med Biol Res.* 1996; 29(5): 605-13
67. Demirkol MO, Yaymaci B, Mutlu B. Dipyridamol myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patient with slow coronary flow. *Coron Artery Dis.* 2002;13(4): 223-9
68. Tebbe U, Neuhaus KL, Kreuzer H. Slow flow in the coronary system and ST elevation in the ECG in left atrium catheterization. *Z kardiol.* 1984; 73(12): 789-91
69. Atak R, Turhan H, Sezgin AT; et al. Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003; 8(2): 107-11
70. Yazıcı M, Demircan S, Aksakal E ve arkadaşları. Yavaş koroner akımlı hastalarda Plazma insülin, glukoz, lipid düzeyleri ve düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile ilişkisi. *Anadolu Kardiol Derg* 2003; 3: 222-6
71. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial. *N Eng J Med.* 1985;312: 932-36 d
72. Gök H. *Klinik kardioloji Nobel Kitabevi* 1996 ss 97-171 d
73. Tsukada T, Rosenfeld M: Immunocytochemical analysis of cellular components in atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis.* 1986; 6:601-13.d
74. Parthasaty S, Qunin M et al: Oxidative modification of beta very low density lipoprotein. *Arteriosclerosis.* 1989; 9:398-404.d
75. Simons et al. Common Carotid Intima-Media Thickness and Arterial Stiffness, and Vascular Risk. *Circulation* August 31, 1999;95:1-7.d
76. Salonen R, Tervahauta M, Salonen JT et al. Ultrasonographic manifestations of common carotid atherosclerosis in elderly Finnish men: prevalence and associations with cardiovascular Diseases and risk factors. *Arterioscler Thromb.* 1994;14,1631-40 d
77. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb.* 1994;14;1885-91.
78. Hirai T, Sasayama S, Kawasaki T, Yagi S. Stiffness of systemic arteries in patients with myocardial infarction. A non-invasive method to predict severity of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1989; 80: 78-86.
79. Ülgen M S, Bilici A, Murat A, Önder H, Sucu M, Toprak N (*Anadolu Kardiyol Derg*, 2001; 1: 5-9).
80. Landwehr P. *Basic Hemodynamics. Color Duplex Sonography* Thieme Medical Publishers. New York. 1995; p. 32.

81. Hort W , Lichti H, Kalbfleisch H , Kohler F, Frenzel H, Milzner-Schwarz U. The size of human coronary arteries depending on physiological and pathological growth of the heart, the age of the supplying areas and the degree of coronary sclerosis: a postmortem study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1982; 397:37-59
82. Polak JF, Kronmal RA, Tell GS, et al. Compensatory increase in common carotid artery diameter: relation to blood pressure and artery intima-media thickness in older adults. *Stroke* 1996; 27:2012-2015.
83. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber D, Virmani R: Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:297-303.
84. Zarins CK, Weisenberg E, Kolettis G, Stankunavicius R, Glagov S. Differential enlargement of artery segments in response to enlarging atherosclerotic plaques. *J Vasc Surg* 1988; 7:386-394.
85. Steinke W, Els T, Hennerici M. Compensatory carotid artery dilatation in early atherosclerosis. *Circulation* 1994; 89:2578-2581.
86. Hansen F, Mangell P, Sonesson B, Lanne T. Diameter and compliance in the human common carotid artery-variations with age and sex. *Ultrasound Med Biol* 1995; 21.1–9.
87. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002; 144:753-9.
- 88 Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med* 2004;9:46-54.
89. Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *Am J Cardiol* 2002; 89:32B-38B.