

T.C.  
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KORONER YAVAŞ AKIM SAPTANAN HASTALARDA AÇLIK  
GLUKOZU, LİPİD PARAMETRELERİ VE SOL VENTRİKÜL  
DİYASTOLİK FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Celal DİNDAR**

**Tez Danışmanı  
Prof. Dr. Uğur Kemal TEZCAN**

**Manisa-2012**

## İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
II. GENEL BİLGİLER .....	3
1. BÖLÜM: MİKROSİRKÜLASYON .....	3
1.1. MİKROSİRKÜLASYON TANIMLAMASI .....	3
1.2. MİKROSİRKÜLASYONUN ANA PRENSİPLERİ .....	4
1.2.1. Morfoloji .....	4
1.2.2. Hemodinamikler .....	6
1.2.2.1. Kan Velositesi/Akışı .....	6
1.2.2.2. Basınç Ve Akış .....	7
1.2.2.3. Direnç .....	8
1.2.2.4. Laminer Ve Türbülant Akımlar .....	9
1.2.2.5. Shear Stres .....	9
1.2.2.6. Kan Viskozitesi .....	10
1.3. KORONER MİKROSİRKÜLASYON: KAN AKIMININ İNTRİNSİK KONTROLÜ .....	10
1.3.1. Koroner Dolaşımın Arz/Talep Özellikleri .....	11
1.3.1.1. Talep .....	11
1.3.1.2. Arz .....	11
1.3.2. Otoregülasyon .....	12
1.3.2.1. Miyojenik Regülasyon .....	13
1.3.2.2. Metabolik Regülasyon .....	13

1.3.2.3.Akım Bağımlı Regülasyon .....	14
1.3.3.Mekanik Unsurlar .....	14
1.3.3.1.Perfüzyon Basıncı .....	15
1.3.3.2.Ekstravasküler Kompresyon.....	15
1.4.KORONER MİKROSİKÜLASYON: KAN AKIM KONTROLÜNÜN MODÜLATÖRLERİ .....	16
1.4.1.Endotelial Etkiler .....	16
1.4.1.1.Nitrit Oksit.....	16
1.4.1.2.EDHF.....	18
1.4.1.3.Prostasiklin .....	19
1.4.1.4.Endotelin .....	20
1.4.2.Humoral Etkiler .....	21
1.4.3.Nörojenik Etkiler .....	22
1.4.3.1.Parasempatik Etkiler .....	23
1.4.3.2.Sempatik Etkiler.....	23
<b>2. BÖLÜM:KORONER YAVAŞ AKIM FENOMENİ .....</b>	<b>25</b>
2.1.GİRİŞ .....	25
2.2.TANIM.....	26
2.3.KLİNİK BULGULAR .....	26
2.4.TANI VE DEĞERLENDİRME .....	27
2.5.PATOJENİK MEKANİZMALAR .....	28
2.5.1.Küçük Damar Hastalığı .....	28
2.5.2.Endotel Disfonksiyonu .....	29
2.5.3.Sublinik Ateroskleroz.....	29

2.5.4.İnflamasyon .....	30
2.5.5.Anatomik Faktörler.....	30
2.6.TEDAVİ .....	30
<b>3. BÖLÜM: DİYASTOLİK DİSFONKSİYON .....</b>	<b>32</b>
3.1.GİRİŞ .....	32
3.2.FİZYOLOJİ .....	33
3.3.DİYASTOLİK DİSFONKSİYONUN MORFOLOJİK VE FONKSİYONEL KORELASYONU .....	35
3.3.1.Sol Ventrikül Hipertrofisi .....	35
3.3.2.Sol Atriyal Volüm .....	35
3.3.3.Pulmoner Arter Sistolik Ve Diyastolik Basınçları .....	36
3.4.MITRAL INFLOW .....	37
3.5.VALSALVA MANEVRASI .....	41
3.6.PULMONER VENÖZ AKIM .....	42
3.7.RENKLİ M-MOD AKIM YAYILMA HIZI .....	43
3.8.DOKU DOPPLER GÖRÜNTÜLEME .....	44
3.9.DİYASTOLİK DİSFONKSİYON SINIFLAMASI .....	45
<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>48</b>
<b>BULGULAR .....</b>	<b>51</b>
<b>TARTIŞMA .....</b>	<b>54</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>57</b>
<b>SUMMARY .....</b>	<b>58</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>59</b>

## ÖNSÖZ

Kardiyoloji ihtisası yaptığım dört buçuk yıl boyunca eğitimim için her türlü desteği veren bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Hakan TIKIZ, Prof.Dr.Uğur Kemal TEZCAN, Prof.Dr. Talat TAVLI, Doç.Dr. Ali Rıza BİLGE, Doç.Dr. Özgür BAYTURAN, Yrd.Doç.Dr. Ozan ÜTÜK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.Tez danışmanım Uğur Kemal TEZCAN'a tezimin hazırlanışında vermiş olduğu destek ve bana katmış olduğu değerler için ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Bekir AKKAYA, Dr. Nurullah ÇETİN, Dr. Onur DALGIÇ, Dr. Uğur TAŞKIN, Dr. Özge ULUDAĞ'a yardımları için teşekkür ederim. İhtisasım boyunca birlikte çalıştığım tüm sağlık ekibine ayrı ayrı teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında destek ve sevgilerini sürekli hissettiğim, her zaman yanımda olan anneme, babama, tezimin her aşamasında bana destek olan ablama ve erkek kardeşime ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Celal DİNDAR  
MANİSA-2012

## **TABLÖLAR DİZİNİ**

TABLO-I:KYA ve NKA gruplarının yaş dağılımları

TABLO-II:KYA ve NKA gruplarının demografik özelliklerinin karşılaştırılması

TABLO-III:KYA ve NKA gruplarının açlık glukoz ve lipid parametrelerinin karşılaştırılması

TABLO-IV:KYA ve NKA gruplarının sol ventrikül diyastolik parametrelerinin konvansiyonel ekokardiyografi ile karşılaştırılması

## **ŞEKİLLER DİZİNİ**

ŞEKİL-I:Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun ekokardiyografi ile derecelendirilmesi

## KISALTMALAR

ACh:Asetilkolin

Ag II:Anjiyotensin II

cAMP:siklik Adenozin Monofosfat

ARdur:Atriyal geri akım süresi

ATP:Adenozin trifosfat

BH4:Tetrahidrobiyopterin

Ca<sup>2+</sup>:Kalsiyum

CFR:Coronary flow reserve (koroner akım rezervi)

CGRP:Kalsitonin gen ilişkili peptid

CTFC:Corrected TIMI Frame Count (Düzeltilmiş TIMI Kare Sayısı)

Cx:Circumflex Coronary Artery (sirkumfleks arter)

DT:Deselerasyon Zamanı

DTI:Doku doppler görüntüleme

E:Epinefrin

EDHF:Endothelial Derived Hyperpolarising Factor

EF:Ejeksiyon Fraksiyonu

ET-1:Endotelin-1

ETA:Endotelin Reseptör A

ETB:Endotelin Reseptör B

cGMP:siklik Guanozin Monofosfat

Hb:Hemoglobin

IVRT:İzovolümetrik relaksasyon zamanı

IVUS:Intravascular (coronary) Ultrasound (İntravasküler Ultrason)

K<sup>+</sup>:Potasyum

KAH:Koroner Arter Hastalığı

KYA:Koroner Yavaş Akım

KYAF: Koroner Yavaş Akım Fenomeni  
LA: Sol Atriyum  
LAD: Left Anterior Descending Coronary Artery (Sol Ön İnen Koroner Arter)  
LV: Sol Ventrikül  
LVEDP: Sol ventrikül end diyastolik basınç  
LV EF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu  
MPS: Miyokard perfüzyon sintigrafisi  
MVO<sub>2</sub>: Myocardial Volume Oxygen (Consumption) (Miyokardiyal Oksijen ihtiyacı)  
NANC: Nonadrenerjik-nonkolinerjik  
NE: Norepinefrin  
NKA: Normal Koroner Arter  
NO: Nitrit Oksit  
NOS: Nitrit Oksit Sentaz  
NPY: Nöropeptid Y  
O<sub>2</sub>: Oksijen  
PA: Pulmoner Arter  
PNF: Evre II diyastolik disfonksiyon (Pseudonormalizasyon)  
PR: Pulmoner Regürjitasyon  
PGI<sub>2</sub>: Prostasiklin  
PG: Prostaglandin  
PKG I : Protein Kinaz I  
RA: Sağ Atriyum  
RCA: Right Coronary Artery (Sağ Koroner Arter)  
RDW: Eritrosit dağılım genişliği  
TR: Triküspit regürjitasyon  
TxA<sub>2</sub>: Tromboksan A<sub>2</sub>  
VIP: Vazointestinal peptid  
TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction (Miyokard infarktüsünde tromboliz)



## I.GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner Yavaş Akım (KYA) fenomeni, obstrüktif koroner arter hastalığı yokluğunda kontrast geçişinin gecikmesi ile karakterize olan koroner mikrovasküler bir bozukluktur. İstirahat ve/veya egzersiz sırasında prekordiyal ağrıya neden olabileceği için önemli bir klinik antitedir. Klinik etkileri önemlidir. Hastaların %80'inden fazlası yaşam kalitesinde önemli bir bozulmayla sonuçlanan tekrarlayan göğüs ağrısı yaşamaktadırlar. Koroner Yavaş Akım fenomeni, basit bir anjiyografik merakı temsil etmekten çok miyokardiyal iskemi, yaşamı tehdit eden aritmiler, ani kardiyak ölüm ve akut koroner sendromlar ile ilişkili klinik etkilere sahiptir <sup>1-4</sup>.

İnvaziv çalışmalar göstermiştir ki, opak geçişinin gecikmesi ile uyumlu istirahat koroner arter rezistansı bu hastalarda anormal yüksektir. Ancak bu direnç, papaverin ve adenozin ve egzersiz gibi vazodilatör uyaranlara normal yanıt verir <sup>5,6</sup>. Koroner Yavaş Akım fenomeninin klinik ve patolojik nitelikleri daha önce tanımlanmasına rağmen etiopatogenezi tam olarak net değildir <sup>7</sup>. Bu konuda yapılan birçok çalışmada altta yatan fizyopatolojik neden olarak mikrovasküler disfonksiyon, endotelyal ve vazomotor disfonksiyon ve okluzif hastalık gösterilmiştir<sup>8-12</sup>. Pekdemir ve arkadaşlarının yaptığı üç ayrı çalışmada Koroner Yavaş Akım hastalarının önemli bir kısmında koroner arterlerde intimal kalınlaşma, yaygın kalsifikasyon ve lümen düzensizliği yapmayan aterom plakları olduğu gösterilmiştir <sup>13-14</sup>. Bunlara dayanarak daha önceleri kardiyak sendrom X'in bir alt grubu olarak değerlendirilen Koroner Yavaş Akımı koroner arter hastalığı olarak değerlendirmek daha doğru olacaktır. Bir çok çalışma, genel kardiyovasküler risk faktörlerinin sağlıklı kişilerde mikrovasküler anjina patogenezinde olabileceğini ve koroner mikrovasküler disfonksiyona neden olabileceğini öne sürmektedir <sup>15</sup>.

Ekokardiyografi, kalbin çoğu yapısal ve fonksiyonel özelliğini değerlendirmeye yarayan noninvaziv, kolay uygulanabilinen ve nispeten ucuz bir yöntemdir. Ekokardiyografi ile tespit edilen diyastolik disfonksiyon koroner arter hastalığının erken bir bulgusu olarak ortaya çıkabilmektedir<sup>16</sup>. Koroner arter hastalığı, hipertansiyon, otonomik nöropati, mikroanjyopati, dislipidemi ve insulin rezistansı diyastolik disfonksiyonun olası nedenleri arasındadır<sup>17</sup>. İskemik kalp hastalığında sol ventrikül diyastolik fonksiyonu sistolik fonksiyondan daha önce bozulur ve bu fonksiyon bozukluğu globalden ziyade bölgeseldir <sup>18</sup>. Koroner Yavaş Akımın sol ventrikül diyastolik fonksiyonu üzerine etkisi yeterince bilinmemektedir.

Bu çalışmayı planlamaktaki amacımız ilk önce Koroner Yavaş Akım ile açlık kan glukozu ve lipid profili düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığının araştırmak, daha sonra da bu gruptaki hastalarda pulse ve doku Doppler ekokardiyografi yöntemleri ile kardiyak diyastolik fonksiyonlar arasındaki ilişkiyi incelemektir.

## II. GENEL BİLGİLER

### 1-MİKROSİRKÜLASYON

#### 1.1 MİKROSİRKÜLASYON TANIMLAMASI

Mikrosirkülasyon, dolaşım sistemindeki en küçük damarlardaki kan akışını tanımlar. Dolaşımın fonksiyonel ünitesini oluşturan damarlar kan/doku arayüzeyinde yer alır. Mikrosirkülasyonun primer fonksiyonu besin kaynağı sağlamak ve metabolik yan ürünlerin uzaklaştırılmasını sağlamaktır. Çoğu dokularda bu, kan akımının dokunun metabolik ihtiyaçlarıyla birebir örtüşmesiyle elde edilir. Bu, dolaşım kaynaklarının verimli kullanımı ile sonuçlanır ve kan akım regülasyonunda mikrosirkülasyon tarafından oynanan esas rolü gösterir.

Mikrosirkülasyon ve makrosirkülasyon arasında biçimsel bir ayrım yoktur. Mikrovasküler sistemin, kan akışı direncini empoze eden damarları ve direncin en önemli parçası olan arteriyol parçasıyla, ana yapısal elementleri olan arteriyoller, kapiller ve venülleri tanımladığı kabul edilir. Yine de bir arteriyölü neyin tarif ettiğiyle ilgili çok az görüş birliği vardır. Önceki yazarlar onları, hala sık kullanılan, çap bazlı bir sistem olarak tanımlamışlardır. Yine de standart bir değer kabul edilmemiştir ve arteriyoller 50<sup>19</sup>, 100<sup>20</sup>, 150<sup>21</sup>, 300<sup>22</sup> ya da 500 µm<sup>23</sup> çaplarla tanımlanırlar. Son zamanlarda, kan akışı kontrolünde bu damarların oynadığı rolün farkına varılmasıyla fonksiyonel bir tanımlama yapılmıştır. Bu arteriyolleri, perfüze ettikleri dokulardan kaynaklanan metabolitlerin direkt ve sürekli etkisi altındaki arterler olarak tanımlar. Bu nedenle arteriyel sistemin eksternal modülasyona sınırlı yanıtı olan fonksiyonel parçası olarak tanımlanırlar.

Pre-arteriyoller arteriyel sistemin ara fonksiyonel bölümünü oluştururlar ve arteriyollerle seri halinde uzanırlar. Pre-arteriyoller, intra-arteriyel basıncı kayda değer bir şekilde düşüren ilk damarlardır. < 500 µm çapa sahip

oldukları ve arz/talep regülasyonuna tepki verdikleri için genellikle mikrovaskülerin bir parçası olarak kabul edilirler<sup>24</sup>. Fonksiyonel olarak, perfüze eden dokuların direkt metabolik kontrolü altında olmayan rezistans damarlar olarak tanımlanırlar.

## **1.2 MİKROSİRKÜLASYONUN ANA PRENSİPLERİ**

### **1.2.1 MORFOLOJİ**

Mikrosirkülasyon, fizyolojik rolleri büyük ölçüde değişen vasküler yataklarda oluşur. Örneğin, koroner kan akımı dinlenirken oldukça yüksektir ve egzersiz ile daha fazla artmalıdır. Renal sirkülasyon metabolizma tarafından yönetilmeyen yüksek bazal kan akışına sahiptir ve cilt vücut ısısı tarafından belirlenen bir akış oranına sahiptir. Yapısal öğelerde homoloji olmasına rağmen, bu öğelerin fonksiyonu farklı dokularda büyük ölçüde değişebilir.

Pre-arteriyoller, organın ana arteri 4 ile 6 kez dallandıktan sonra oluşurlar<sup>19</sup>. Bu damarlar 3 ile 6 pürüzsüz kas tabakasına sahiptir. Miyelinli olmayan sinirler adventisya tabakasında bulunur. Endotelyumu düzdür ve endotel hücreleri sıkı bağlarla bağlanmıştır. Miyoendotelyal bağlar endotel bazal membranı kateterler. Pre-arteriyoller arteriyollerini oluşturmak için 2 ile 4 kez daha dallanırlar<sup>23</sup>. Arteriyoller, pre-arteriyoller gibi benzer morfolojidedir. Düz kas duvarı iyi gelişmiştir ama büyük ölçüde daha az innervasyona sahiptirler. İlk sıradaki arteriyoller yaklaşık 150 µm çapındadır. Arteriyoller dallanmaya devam ederler ve beşinci sıradaki seviyede yaklaşık 10 µm çapındadır (terminal arteriyoller). Bu, kalın çevresel kas bandında, prekapiller sfinkterde son bulur.

Arteriyoller ile kapillerin arasında yer alan çok çeşitli sayıda metarteriyoller vardır. Arteriyollerle benzerdirler, ancak süresiz bir kas duvarına sahiptirler. Bütün mikrovasküler dolaşımında bulunmazlar. Prekapiller sfinkterlerin

sürekli kasılmaları, arteriyoller ve metarteriyoller kapiler yataklarda aralıklı akışla sonuçlanır. Rölatif iskemi zamanları sırasında daha uzun akış periyotları ve daha az sıklıkta kasılmalar vardır.

Metarteriyoller, 5 ile 8 µm çapları arasında olan ve bazal membran destekli tek katlı endotelial tabakayı içeren kapillerde biter. Endotelial hücre yapı bazlı 3 kapiler çeşidi vardır. Sürekli kapiller kırılmaz ince endotelial bir tabakaya sahiptir ve kaslarda, sinirlerde ve akciğer dokusunda bulunurlar. Fenestre kapiller, çözümlerin ve sıvıların artan transendotelial geçişini sağlamak için çoklu gözenekler içeren dairesel yapılara sahiptirler. Bu çeşit kapiller yapı gastrointestinal sistemde, böbreklerde ve endokrin organlarında bulunur. Sürekli kapiller, protein ve hücre hareketini sağlamak için plazma membranlarında farklı boşluklara sahiptirler. Daha çok kemik iliği ve hepatik dokuda baskındırlar.

İntraselüler kleftler, kapiller endotel hücreleri birbirine bağlayan sıkı protein bağları arasında bulunur. Bu, boyutu ve konsantrasyonuna bağlı olarak geçirgenliği olan iyonların ve proteinlerin difüzyonunu sağlar. İnterstisyel ve vasküler bölümler arasındaki sıvı değişimi, Starling tarafından tanımlandığı gibi hidrostatik ve onkotik basıncın etkisi altında, kapiler seviyede meydana gelir.

Kapiller bazal membran içinde gömülü çok çeşitli sayıda perisitler bulunur. Bu hücreler kapilleri çevrelemek için uzun sitoplazmik prosesler yayarlar. Bunlar kontraktıl öğeler içerirler ve kan akışını düzenlemeye ek olarak kapiller yapıyı stabilize etmede ve yeni damar gelişimini önlemede rol oynarlar. Perisitler aynı zamanda vasküler düz kasa dönüşebilirler.

Post kapiller venüller 2 ile 4 venöz kapillerin birleşimiyle oluşurlar ve çapları 8-30 µm arasındadırlar. Onlar, inflamatuvar hücrelerin geçişine izin vermek için açılan interselüler kleftlerle kübik yapıda endotele sahiptirler. Kapillerden daha çok perisitlerle kuşatılırlar.

Venül ağ arteriyel ağ ile simetriktir, ama venöz çaplar arteriyel benzerlerine göre % 20 daha geniştir. Toplayıcı venüller 10-50 µm arasında bir çapa ve tam bir perisit tabakasına sahiptirler. Vasküler düz kas, müsküler venüllerde perisitlerin yerini alırlar (50-100µm). Son olarak müsküler venler (100-500 µm) çoklu kas tabakalarına sahiptirler. Miyelinsiz sinirler tüm venllerle bulunurlar. Nispeten ince bir kas duvarına sahip olmasına rağmen venöz mikrodamarlar, düşük intra luminal basınca bağlı çapta büyük değişiklikler yapma yeteneğine sahiptirler.

Bazı dolaşımlarda kapiller yatağa kanın by-pass'ı için arteriyo-venöz anastomozlar çıkar. Bu, dermis ve gastrointestinal dolaşımin tipik özelliğidir.

## **1.2.2 HEMODİNAMİKLER**

Mikrosirkülasyonun kan akış dinamiği, özünde bir dizi tüpün içinden sıvının akışıdır ve bu yüzden temel hemodinamik kanunlara uyar. Őiřirilebilir tüplerdeki pulsatil kan akımı ile sert tüplerdeki homojen sıvıların akışı hakkındaki matematiksel kanunlar arasındaki ilişkinin her zaman bir basitleştirme olacağı unutulmamalıdır.

### **1.2.2.1 Kan Velositesi/Akışı**

Hız, zamana bağlı olarak tek sıvı elementlerin yer değiştirmesidir ve birim zaman başına uzaklık birimi cinsinden ifade edilir. Akış, zamana bağlı olarak bir grup sıvı elementin yer değiştirmesidir ve birim zaman başına hacim cinsinden ifade edilir. Çeşitli kesitsel alandaki tüplere uygulandığında ilişki şu şekildedir:

$$v = Q/A$$

Bu ilişki, alandaki değişikliklere bakılmaksızın akışın sabit kalması olarak bilinen kütle korunumu prensibine uygundur. Bunun gerçekleşmesi için hızda orantılı değişiklikler olması gereklidir. Toplam akış paralel olarak çoklu tüpler

arasında bölündüğünde bu kurallar uygulanır. Arteriyel sistem içinde ardışık dallanma, kapiler seviyede maksimal olan daha geniş bir total kesitsel alan üretir. (2.5cm<sup>2</sup> aortta, 2500cm<sup>2</sup> kapillerde). Sonuç olarak kan akış hızında, aortta 33 cm/sn ile kapillerde 0.3 cm/sn oransal bir düşüş vardır.

### 1.2.2.2 Basınç ve Akış

Poiseuille'in kanunu tüplerdeki sıvı akışını temel tanımlayıcısıdır. Akış; basınç, tüp boyutları ve viskozite cinsinden tarif edilmektedir. Akışın bireysel belirleyicileri aşağıdaki gibi ifade edilebilir:

$$Q \propto P_i - P_o$$

Akış, inflow ( $P_i$ ) ve outflow ( $P_o$ ) basınçları arasındaki fark ile orantılıdır.

$$Q \propto 1/l$$

Akış tüp boyutu ile orantılıdır. ( $l$ )

$$Q \propto r^4$$

Akış tüp yarıçapının 4. kuvvetiyle orantılıdır. ( $r$ )

$$Q \propto 1/\eta$$

Akış viskozite ile ters orantılı olarak değişir. ( $\eta$ )

Genel yasa şu şekilde ifade edilebilir:

$$Q = (P_i - P_o) \cdot r^4 / \eta \cdot l \times (8\pi)$$

Damar uzunluğu ve viskozite nispeten sabit olduğundan kan akışının en bđyđk belirleyicisi yarıçap ya da damarın çapıdır.

### 1.2.2.3 Direnç

Dolaşımdaki akışa bir engel olarak tanımlanır. Elektrik sistemlerindeki Ohm kanunuyla tanımlandığı gibi sıvı dinamiklere de uygulanır:

$$R = (P_i - P_o) / Q$$

Verilen herhangi bir akış seviyesinin basınç dđřüklüđu ne kadar bđyđk olursa direnç de o kadar yđksek olur.

$$As Q = (P_i - P_o) \cdot r^4 / \eta \cdot l \times C$$

$$R = \eta \cdot l / r^4 \times C$$

Bu şu anlama gelir ki direnç, uzunluk ve vizkozite esas olarak sabitlendiğinden en önemli şey olan yarıçap ve damar boyutları tarafından belirlenir. Direncin tersi damar içindeki bir akış ölçüsü olan kondüktanstır.

$$\text{Kondüktans} = 1/R$$

Seri halindeki damarların direnci her bir damar tipinin direncinin toplamıdır. Bu yüzden toplam direnç herhangi bir tek dirençten daha bđyđktür. Segmental dirençteki bir artış, toplam direnç üzerinde bđyđk bir etkiye sahip olabilir.

Paralel damarların direnci her bir damar grubunda her bir damarın içinde kapasitans toplamı olarak ölçülür. Birkaç damardaki bđyđk değişiklik toplam kondüktans ve bu yüzden direnç üzerinde çok az etkiye sahiptir. Herhangi bir damardaki direnç genel dirençten daha bđyđk olacaktır.



Tek bir tp olarak aynı kesitsel alandaki çoklu tüpler, akışa yüksek direnç gösterdiğinden daha az kondüktansa sahip olacaktır. Eğer daha küçük tüpler daha büyük tüplere göre daha geniş bir kesitsel alana sahiplerse toplam direnç telafi edilebilir. Vasküler sistemdeki tek kapiller, küçük kalibreleri yüzünden en büyük akış direncine sahiptirler yine de kesitsel alandaki kombine büyüklükleri sebebiyle en yüksek akış direnci arteriyoller ve pre-arteriyollerin seviyesinde bulunur.

#### **1.2.2.4 Laminer ve Trblan Akımlar**

Yukarıdaki ilişki sadece laminar akışın varlığında uygulanabilir, bu birbirlerine doğru savrulan konsantrik bantların içindeki düzenli sıvı hareketidir ki merkezi katman en yüksek hıza sahiptir ve lümen boyunca hızda parabolik bir azalma vardır. Laminer akış ile zirve hızı ortalamanın iki katıdır. Sıvı elementlerde düzensiz bir akış var olduğunda türbülan akım ortaya çıkar. Türbülans olduğunda aynı akışı sağlamak için daha büyük basınç gradyanı gereklidir. Reynolds sayısı, viskoz kuvvetlere inertial oranı, türbülans olasılığını tahmin eder. Sıvı yüksek hızlarda geniş damarların içinden akarken türbülans daha olasıdır bu yüzden bu nadiren mikrodamarlarda görülür.

#### **1.2.2.5 Shear Stres**

Shear stress (kayma gerilmesi) luminal duvardaki sıvı akışının vizkoz sürtünmesi olarak tanımlanır. Dolaşım bağlamında kan akışı tarafından endotelyumda uygulanan boylamsal bir güçtür.

$$\zeta \propto \eta \cdot Q / r^3$$

$\zeta$  shear stres,  $\eta$  viskozitedir. Q akış ve r yarıçaptır.

Yine damar kalibresi bu değerde kan akımı gibi büyük etkiye sahiptir.

### **1.2.2.6 Kan Viskozitesi**

Kan viskozitesi, bir tüpün duvarlarına boylamsal g uygulayan akan sıvının kapasitesidir. Geniş bir aralıktaki akışlar ve kesitsel alanlar üzerinde Newton tipi sıvılarda sabittir. Kan, kurulu elemanların ve plazmanın bir karışımıdır ve hematokrit, akış hızı ve damar çapıyla değişen anormal vizkozite sergiler. 300 µm ya da daha düşük çaplı damarlardaki viskozitede % 40 azalma olması gibi damarların çapları küçüldüğünde görünen viskozite değişir. Bu aksiyal akıştaki kırmızı kan hücrelerinin akışı sebebiyle tam bir incelmenin sonucudur ve damar duvarına bitişik daha az viskoz plazmanın evrelemesiyle sonuçlanır.

### **1.3 KORONER MİKROSİRKÜLASYON: KAN AKIMININ İNTRİNSİK KONTROLÜ**

Koroner mikrosirkülasyonda kan basıncı ve kan akımının kontrol altında tutulmasına katkıda bulunan düzenleyici mekanizmalar iki amaca hizmet etmelidir. Birincisi, miyokardiyal metabolik talep değişikliklerine paralel olarak kan akımı değişebilmelidir. İkinçisi; kapiller basınç, perfüzyon basıncındaki değişikliklere rağmen düzenlenmelidir ve görece sabit tutulmalıdır. Böylece değişim damarlarına basınç hasarı oluşturmadan etkili oksijen sevkiyatı sağlanır. Bu düzenleyici mekanizmalar vasküler mikroalanları oluşturan miyokardın içinde heterojen olarak boylamsal ve transmural gradiyentler boyunca dağılmıştır. Arz ve talepteki sürekli değişikliklere rağmen bu mimari koroner kan akım düzenlenmesini kolaylaştırır.

Kalp kendi perfüzyon basıncını oluşturan tek organdır. Bunu yaparken, maksimum perfüzyon diğer organların tersine yalnız diyastolde gerçekleşebilir.

### 1.3.1 KORONER DOLAŞIMIN ARZ/TALEP ÖZELLİKLERİ

Dinlenme durumunda koroner kan akımı sürdürülür, öyle ki oksijen ekstrasyonu maksimale yakındır (koroner sinüsün oksijen saturasyonu diğer dokularda %65-70 ile karşılaştırıldığında sadece %30-35'dir.). Bu nedenle talepteki bir artışın koroner akımdaki artış ile karşılanması gerekir; İnsan ve hayvan modellerinde deneysel olarak doğrusal bir ilişki kanıtlanmıştır. Koroner dolaşımın neden çok az ekstraksiyon rezervi ile çalıştırıldığı bilinmemektedir.

#### 1.3.1.1 Talep

Tüm kas tiplerinde ortak olan, miyokardiyal oksijen gereksiniminin büyük çoğunluğu (%80) kontraktıl proses ile ilişkilidir. Kontraksiyonun her bir ögesi tek başına incelendiğinde (fizyolojik olarak asla oluşmayan bir durumdur) aşağıda sıralanan faktörler miyokardiyal oksijen ihtiyacı ( $MVO_2$ ) üzerinde en büyük etkiye sahiptirler:

- Kontraksiyon sıklığı en önemli olandır. Kalp hızında göreceli artış oksijen ihtiyacındaki göreceli artışa eşittir ( $\Delta MVO_2$ ).
- Afterload (pressure work) tarafından belirlenen duvar stresi neredeyse kalp hızı kadar oransal ihtiyaca neden olur.
- $dP/dt$  ile belirlenen kontraktıl durum ilk iki faktör gibi  $MVO_2$ 'deki orantılı artışın yaklaşık yarısı ile sonuçlanır.
- Preload (volume work) ile belirlenen duvar stresi ihtiyaçta az bir artış meydana getirir.

#### 1.3.1.2 Arz

Oksijen, kapiller lipid membrandan kendi konsantrasyon gradiyenti ile hızlıca difüze olur, öyle ki doku oksijeni ile denge kapiller uzunluğun ilk üçte biri içinde meydana gelir. Serbest bırakılan maksimum oksijen ( $O_2$ ) miktarı hemoglobin konsantrasyonu ve  $O_2/Hb$  disosiasyon eğrisinin durumuna bağlıdır. Doku oksijen salınımı eğrinin sağa kayması ile kolaylaştırılır. Normal koşullarda bu büyük ölçüde Bohr etkisinin sonucudur. Bu, karbonik asid

üretimi ve pH düşmesi ile sonuçlanan karbondioksitin kapillere difüzyonu olduğunda meydana gelir. Bu disosiasyon eğrisinin sırayla kayması ile böylece daha çok oksijen yer değiştirmiş olur. Yüksek sıcaklık ve 2,3-difosfogliserat benzer etkiye sahiptir.

En son çalışmalar mikrodamarlar içindeki nitrit oksit salınımı ile kırmızı kan hücrelerinin doku oksijenasyonunu optimize ettiğini göstermiştir<sup>25</sup>.

### 1.3.2 OTOREGÜLASYON

İlk kez 1964'te tanımlanan<sup>26</sup> otopregülasyon, perfüzyon basıncındaki değişikliklerin karşısında miyokarda sürekli kan akımı sağlamak için koroner dolaşımın asıl yeteneğini tanımlar. Bu aşırı perfüzyon (şant) veya düşük perfüzyon (iskemi) oluşmamasını sağlar.

Otopregülasyon dış etkilere bağımsızdır (humoral ve nörojenik) ve koroner kan akım kontrolünün temelidir. Pre-arteriyoller ve arteriyoller seviyesinde koroner tonustaki değişiklikler ile temel olarak düzenlenir. Otopregülasyonun altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılmamıştır, fakat miyojenik, akım bağımlı ve metabolik düzenleyici yollar arasındaki etkileşim meydana geldiği görülmektedir<sup>27</sup>. Başlı başına mekanizmanın üstünlüğü, damar boyutuna, miyokardiyal talebe ve perfüzyon basınç seviyesine bağlıdır<sup>28</sup>. Bu mekanizmalar miyokardiyal talep ve koroner arz arasında neredeyse tam eşleşme sağlar. Böylece oksijen ekstraksiyonu değişmez. Koroner kan akımının kontrolünün bu intrinsik sistemi, oksijen ekstraksiyonunda değişiklik ile sonuçlanan nörohumoral etkiler ile modifiye edilebilir.

Vasküler mikroalanlar ile düzenlenen koroner otopregülasyonun segmental, bütünleştirici doğası şimdi yaygın olarak kabul edilir<sup>27,29,30,31,32</sup>. Basınç arttığı zaman orta arteriyollerin miyojenik konstüksiyonu hızlı şekilde aşırı akımın sınırlanması ile sonuçlanır. Bu metabolitlerin yıkanması ve küçük arteriyoller düzeydeki konstüksiyon ile devam eder. Son olarak pre-arteriyollerde düşük akım aracılı dilatasyon meydana gelir. Artan

miyokardiyal talebin düzenlenmesinde küçük damarların metabolik dilatasyonu, miyojenik vazodilatasyonu sağlayan orta damarların içindeki basıncın düşmesine neden olur. Bu, sırayla en büyük damarların akım aracılı dilatasyonunu provoke eder. Önemlisi, bu aşağı akımlı damarların basıncını miyojenik tonusu ve daha fazla vazodilatasyon yeteneğinin yeniden kurulmasına izin vererek yeniler. Bu heterojenitenin altında yatan mekanizma tam olarak anlaşılammıştır, fakat kalsiyum-potasyum akımları ve damar çapları arasındaki ters korelasyon rol oynayabilir<sup>33</sup>.

### **1.3.2.1 Miyojenik Regülasyon**

Miyojenik tonus, gerildiği zaman kasılan intrinsik düz kas eğilimidir. Vasküler düzenlemede miyojenik yanıt, aşırı hidrostatik basınçtan kapilleri korumanın yanı sıra damarların diğer vazoaaktif stimülasyon formlarına (özellikle vazodilatörler) uygun davranmasını kolaylaştıran arka plan tonusunu sağlar<sup>34</sup>. Bu, voltaj kapılı kalsiyum kanalları üzerinden kalsiyum geçişi ile düzenlenir. Orta boyutta arteriyoller (40-100µm) akım aracılı dilatasyon ile vasküler basıncın normal düzeylerinde inhibe edilebilen en büyük miyojenik yanıtı sergileyebilirler. Yüksek basınçlarda akım az etkilidir<sup>27</sup>.

### **1.3.2.2 Metabolik Regülasyon**

Lokal metabolik kontrolde en önemli mekanizma miyokardiyal oksijen talebinde artış ile (ve oksijen tüketimi) koroner kan akımında artışın eşleşmesi olarak düşünülebilir. Küçük arteriyoller (25-80 µm) perfüze ettiği dokularda interstisyel sıvının metabolik içeriklerinin direkt gösterilmesi ile metabolik kontrolün ana yeri olarak gözükmektedir. Bu, damarların farzedilen doku metabolitlerine artmış duyarlılığının gösterildiği deneysel çalışmalar ile desteklenmektedir<sup>35</sup>. Ancak kesin metabolit içerikleri ile ilgili uzlaşma yoktur. Eski adaylar oksijen/karbondioksit gerilimi<sup>36</sup>, osmolalite, hidrojen ve potasyum iyon konsantrasyonlarını içerirler. Oksijen gerilimi düştüğünde ve vazokonstriktörler arttığında aktif bir şekilde vazodilatörlerin salınımını üreten ya da stimüle eden miyositlerle hem vazodilatörlerin hem de konstriktörlerin

koordine salınımının bir resmi ortaya çıkmıştır. Aday vazodilatörler nitrit oksit, bradikinin ve adenoziini (bir yıkım ürününden ziyade aktif olarak sentezlenerek) içermektedir<sup>37-39</sup>. Endotelin üretimi artmış miyokardiyal iş ya da hipoksi<sup>40</sup> sırasında down-regüledir ve tam vazodilatör fonksiyon için istirahat vasküler tonusuna katkıda bulunur.

### **1.3.2.3 Akım Bağımlı Regülasyon**

Büyük koroner damarlara benzer bir şekilde koroner mikrodamarlar bazal koroner kan akım düzenlenmesinde önemli bir bileşen olarak görülen akımın indüklediği vazodilatasyonu<sup>27</sup> sergilerler. Daha önce de belirtildiği gibi akım bağımlı vazodilatasyon öncelikle büyük arteriyoller içinde (90-130  $\mu\text{m}$ )<sup>41</sup> meydana gelir ve küçük arteriyollerde yoktur. Hassas damarlar içinde akım bağımlı vazodilatasyon maksimal akımda artışta %30 çap artışı ile dereceli yanıt sergiler. Bu fenomen sağlam endotel fonksiyona bağımlıdır ve endotel kökenli vazodilatörlerin salınması ile düzenlenir; öncelikle nitrit oksit ve hiperpolarizasyon<sup>42</sup>. İn vitro deneyler, düşük basınç durumlarında metabolik vazodilatasyonun artışına izin vererek ve yüksek basınç durumlarında aşırı miyojenik otheregülasyonu engelleyerek aynı damar içinde akım yanıtı ve miyojenik yanıtın aditif ve kompetitif olarak çalışabildiğini göstermektedir<sup>27</sup>. Eğer boylamasına bir şekilde izlenirse, dilatasyona bağlı yukarı doğru akım, miyojenik yanıtın optimal çalışmasına izin vererek basıncı küçük damarlara transfer eder.

### **1.3.3 MEKANİK UNSURLAR**

Ana hemodinamikler, koroner mikrodamarlar içinde kan akışının olması için basınç gradiyentinin bulunması gerektiğini ifade etmektedir. Koroner damarların (miyokard içindeki ağ) çoğunluğundaki sistolik kompresyon, akımın çoğunlukla kapasitans kavramını da ortaya koyan diyastolde olduğunu sağladığından koroner dolaşım benzersizdir. Basınç gradiyenti ile aşağı akan sıvının basit modeli ekstrasvasküler kompresyon içindeki gradiyent ile ve miyokardın kalınlığında vasküler yoğunluk ile zorlaşmaktadır.

### 1.3.3.1 Perfüzyon Basıncı

Mikrosirkülasyondaki basınç farkı pre-arteriyoller içindeki sürdürülen basınç ve büyük venüllerin distal basınçları arasındaki farktır. Mikrodamarların proksimal segmenlerindeki basınç araya giren kondüktan damarlar akışa az direnç sunduğu için (ve dolayısıyla basınç düşüşü) diyastolik aortik kök basıncı ile (~80mmHg) belirlenir. Sezgisel olarak distal venöz basınç büyük venler içinde ve sonuçta sağ atriyum (<5mmHg) basıncı ile eşit olmalıdır. Bu durumda 5 mmHg'dan daha fazla diyastolik basınç, akımı oluşturmamalıdır. Uygulamada vasküler 'şelale' mekanizmasına bağlı olarak 40 mmHg sürdürülen basınçtaki mikrosirkülasyon içinde akım durur<sup>43</sup>. Şelale mekanizması olarak adlandırılır çünkü mikrovasküler akım için etkili distal basınç, ekstravasküler kompresyona uğrayan intramiyokardiyal venler tarafından düzenlenir<sup>44</sup> (ikinci bir basınç azalması bu damarlar ve sağ atriyum arasında meydana gelir.). Bu mikrovasküler iletkenliği tanımlayan ilişkinin eğimi ile akım ve basınç arasında lineer ilişki vardır<sup>45</sup>. Vasküler tonus yokluğunda, atmayan kalpte subendokardiyal iletkenlik büyük subendokardiyal mikrovasküler geçiş alanı nedeniyle subepikardiyalden fazladır. Subendokardiyal iletkenlik artmış doku hacmine bağlı olarak sol ventrikül hipertrofisinde azalır<sup>46</sup>. Atan ventrikülde kalp hızı ve sol ventrikül end-diyastolik basınç dönem dönem ekstravasküler kompresyona bağlı olarak subendokardiyal mikrodamarlar içinde iletkenlikte selektif bir azalma ile sonuçlanır.

### 1.3.3.2 Ekstravasküler Kompresyon

Sistol sırasında subendokardiyal basınç intraventriküler basınca yaklaşır ve subepikardiyal tabaka intratorasik basınca yakındır. Diyastol sırasında normal intraventriküler diyastolik basıncın düzenlenmesinde miyokard katmanları arasında küçük basınç farklılıkları oluşur<sup>47</sup>. Mikrodamarların gradyentinde bu basınç değişikliklerinin bir sonucu olarak özellikle izovolümetrik kontraksiyon sırasında sistolik boşaltma meydana gelir. Bu, kapiller içinde kalan yaklaşık olarak %60 ile retrograd olarak epikardiyal

arterler ve anterograd olarak epikardiyal venler içinde sıkıştırılan kanla sonuçlanır. Diyastol sırasında kan, ileri akım içindeki elastik kinetik enerjinin dönüşümüne bağlı olarak mikrodamarlara hızlıca döndürülür. Mikrovasküler dolumun gidişat süresi sistolik boşaltma derecesi ve vasküler kesitsel alan ile orantılıdır. Sonuç olarak subendokardiyal mikrovasküler akım, tekrar kurulacak olan en son şeydir<sup>46</sup>. Taşikardi orantısız subendokardiyal akım azalmasına neden olur, çünkü bu tabaka akım için yeterli bir diyastolik döneme oldukça bağımlıdır. Düşen aortik basınç ve artmış intraventriküler basınç da tercihen subendokardiyal mikrosirkülasyon içindeki akımı bozar<sup>48</sup>.

## **1.4 KORONER MİKROSİRKÜLASYON:KAN AKIM KONTROLÜNÜN MODÜLATÖRLERİ**

Ek koroner kan akım kontrol sistemleri, fizyolojik aralık üzerindeki kan akım kontrolünü ve patolojik durumları maksimize etmek için intrinsik düzenleyici mekanizmaların hareketlerini düzenlemek için vardır. Bir çok çeşit kontrol mekanizmasının entegrasyonunun, koroner sirkülasyon tarafından kapsamlı, ama hassas kan akım düzenlenmesini gerektirdiği aşikardır.

### **1.4.1 ENDOTELYAL ETKİLER**

Endotel mikrodamar içindeki intrinsik kan akımını hem ayarlayan ve buna aracılık eden faktörlere izin verir. Bu özellikle hastalık durumlarında belirgindir. Epikardiyal koroner damarlanma ile paralel mikrodamar endotelial fonksiyon için çok sayıda araştırma yapılmıştır.

#### **1.4.1.1 Nitrit Oksit**

Endotel kökenli Nitrit Oksit (NO), vasküler düz kasa bağlı koroner kan akımdaki değişikliklerin iletimi ile mikrovasküler koroner otopregülasyona katkıda bulunur<sup>49,50</sup>. NO her yerde olan bir sinyal molekülüdür ve vasküler doku ve diğer organ sistemleri içinde gelişen süreçleri ayarlar. Mikrodamar ağı içinde otopregülasyondaki önemi, damar çapı ile azalır<sup>51</sup>.



Nitrik oksit, nitrit oksit sentaz ile (NOS) L-arjininden üretilir<sup>52</sup>. NO lipidde çözünen, 4 saniyeden daha az yarı ömrü olan labil gazdır. Luminal salınmasını takiben lökosit aktivasyonu kadar platelet aktivasyon ve adezyonunu inhibe eden ince bir sınır seviye oluşturur<sup>53</sup>. Aşırı NO, hızla nitrite okside olur, sonra üriner atılımdan önce oksijenize hemoglobin ile nitrata okside olur. Tetrahidrobiopterini (BH4) içeren bir dizi kofaktör üretimi için gereklidir. BH4, endotel fonksiyonu bozulmuş birçok durumda eksiktir ve terapötik potansiyeli aktif olarak araştırılmaktadır<sup>54</sup>.

Endotel kökenli NO ağırlıklı olarak, bağlandığı vasküler düz kasa difüze olur ve selüler ikinci haberci siklik guanozin monofosfatı arttıran (cGMP) guanilat siklazın çözünen formunu aktive eder. Bu ajan vasküler düz kas relaksasyonunu düzenleyen spesifik protein kinazı (PKG I) aktive eder. cGMP aktivasyonu spesifik fosfodiesterazlarla GMP'ye hızlı dönüşümü ile sonlandırılır<sup>55</sup>.

PKG I, intraselüler kalsiyum sekestrasyonunu arttıran sarkoplazmik retikulumdaki bir dizi proteini fosforile eder ve kontraksiyon için gerekli kalsiyum salınımını inhibe eder. Ek olarak NO, hücre membranındaki kalsiyum bağımlı potasyum kanallarına direkt etki ederek membran hiperpolarizasyonuna neden olur ve vazokonstriksiyonu indükleyen depolarizasyonu inhibe eder<sup>56</sup>.

Diğer NO hedefleri demir içeren enzimler, DNA, mitokondriyal enzimler, tiyol grupları ve süperoksit içerirler. Bu ek reaksiyonlar membran kanalları, mitokondriyal solunum ve protein transkripsiyonu üzerinde farklı etkiye sahip olabilirler ve bu sadece NO üretiminin aşırı olduğu zamanlarda gerçekleşir. Oksidatif stres (sıklıkla hiperlipidemi ile ilişkili aşırı süperoksit üretimi) ve asimetrik dimetil arginin (ADMA, genellikle aşırı koroner risk faktörleri ve renal yetmezlik ile ilişkili) NO yıkılımını artırır<sup>57</sup>.

Üç NOS izoformu tanımlanmıştır. Endotelial NOS (eNOS) , vasküler NO üretimi için prensip izoformdur. İnflamatuar hücrelerden ve vasküler düz kaslardan salınan indüklenebilen NOS, sadece inflamasyon ile ilişkili aşırı NO

üretimi sırasında mikrovasküler akım düzenlenmesinde önemli karışıklığa neden olabilir<sup>58</sup>. Nöronal NOS, santral ve periferik sinir sisteminde ve iskelet kasında bulunur ve koroner kan akım regülasyonunda rol oynamamaktadır<sup>59</sup>. Koroner dolaşım içinde eNOS tüm vasküler yatak içinde devam eden bazal NO salınımı sürdürmektedir<sup>53</sup>. NO indüklü vazodilatasyon yine de öncelikle büyük arteriyoller seviyesinde arteriyel segmentlerin içinde meydana gelir. Daha aşağıdaki vasküler segmentler, az bir NO indüklü vazodilatasyon sergiler<sup>60</sup>. eNOS'un aktivasyonu öncelikle shear stres ile sürdürülür, fakat reseptöre bağlanması ile (asetilkolin, trombin, bradikinin, substance P, serotonin, ATP) ya da reseptör bağımsız mekanizmalarla (kalsiyum iyonofor, polikasyonlar, hipoksi) çok sayıda kimyasal maddeler eNOS aktivitesini uyarabilir<sup>61</sup>.

Shear stres mekanizmasıyla indüklenen NO salınımı karmaşıktır, ama sürekli vazodilatasyona hızlı ve kısa süre izin verir<sup>62</sup>.

•Hızlı:Hızlı açılan kalsiyum klorür ve potasyum kanalları, artmış pulsatil shear için endotelial maruziyetinin ardından meydana gelir. Bu eNOS aktivitesini arttıran intraselüler kalsiyum yüksekliği ile sonuçlanır.

•Orta:Eğer shear stres artışı uzarsa, protein kinaz B ile eNOS'un kalsiyum bağımsız fosforilasyonu, enzim aktivitesinin uzun dönem up regülasyonu sonuçlanmasıyla meydana gelir (bazal aktivitenin 6 katına kadar).

•Sürekli: Er geç artmış eNOS gen transkripsiyonu uzun dönem NO üretimini korumak için meydana gelir. Bu fenomen düzenli egzersizi takiben sık sık görülür.

#### **1.4.1.2 EDHF**

Koroner mikrovasküler endotelial bağımlı vazodilatasyona, prostasiklin ve NO sentezinin inhibitörleri için dirençli olan vasküler düz kas hiperpolarizasyonu sıklıkla eşlik eder<sup>63,64</sup>. Bu fenomen yakın zamana kadar endothelial hyperpolarising factor (EDHF) gibi işaret edilen zayıf karakterize

endotelial faktöre atfedilmiştir. EDHF'nin farklı difüze olabilen bir faktör gibi (NO gibi) bulunmadığını belirterek, vasküler düz kas hiperpolarizasyonunun gap junction yoluyla düz kas için endotelial hiperpolarizasyonun yayılımıyla sonuçlandığını öne süren inandırıcı deneysel kanıtlar vardır<sup>65,66</sup>.

Hiperpolarizasyon, kontraksiyon için gerekli olan kalsiyum girişinin inhibisyonu ile vasküler düz kas relaksasyonunu indükler. Bu proses damar çapı azaldığından vazodilatasyonun bir yolu olarak daha önemli hale gelir<sup>51</sup>.

Endotelial hiperpolarizasyon, (bradikinin ACh ve substance P) ve sonunda kalsiyum aktif potasyum kanallarını aktive eden G proteinleri ve intraselüler kalsiyum serbestleşmesi yoluyla reseptör bağımlı ve bağımsız vazodilatörler tarafından (kalsiyum iyonofor ve kalsiyum ATPaz inhibitörleri) indüklenir<sup>67,68</sup>. Repolarizasyon elektriksel bir sınırlama ile bağlanan vasküler düz kas hücrelerine gap junctionlar boyunca yayılır. Bu gap junctionlar göreceli olarak daha az kas kütlesine sahip küçük damarlarda daha yaygındır ve elektriksel potansiyeldeki küçük değişikliklere cevap verebilir. Düz kas hiperpolarizasyonu ek yollar ile kolaylaştırılmıştır.

•Yüksek miyoendotelial potasyum konsantrasyonları, potasyum kanalları ve sodyum-potasyum ATP az'ı düzeltici düz kas aktivasyon ile sonuçlanan endotelial hiperpolarizasyonunu takiben meydana gelir<sup>69</sup>. Bu vasküler düz kas hiperpolarizasyonuna katkıda bulunur.

•Epoxyeicosatrienoic asitler hiperpolarizasyon prosesiyle ilişkili sitokrom p450'nin ürünü olan araşidonik asitlerdir. Endotelial hücrelerin içinde intraselüler kalsiyumu arttırmak ve gap junctionların fonksiyonunu arttırmak için ikinci haberciler olarak hareket ederler<sup>70,71</sup>.

#### **1.4.1.3 Prostaglandin**

Prostaglandin vasküler endotelin tanımlanan ilk vazodilatörüdür<sup>72</sup>. Mikrovasküler bağlamda zayıf bir vazodilatördür ve shear stres ile upregüle olmasına rağmen<sup>73</sup> bazal vasküler düz kas tonusuna çok az katkıda

bulunur<sup>74</sup>. Baskın rolü, platelet kökenli vazokonstriktör tonusun (özellikle tromboksan A2) lokal artışlarını dengelemek ve platelet aktivasyonu ve trombozu inhibe etmek olarak görünmektedir<sup>75</sup>.

Büyük ölçüde siklooksijenaz 2 reaksiyonu ile araşidonik asitten sentez edilir<sup>76</sup>. Salgılanmasının ardından lokal etki gösterir. Depolanmaz ve hızla inaktive olur. cAMP<sup>77</sup> yoluyla relaksasyon ortaya çıkarmak için spesifik G protein bağlı reseptör yoluyla hareket eder. NO, iki ajan arasındaki sinerji derecesiyle sonuçlanan cAMP yıkılımının inhibisyonu ile onun etkisini uzatır<sup>78</sup>.

#### **1.4.1.4. Endotelin**

1980'li yıllarda yeni bir endotel kökenli vazokonstriktör keşfedilmiştir<sup>79</sup>. İzolasyon ve saflaştırma ardından şimdi 3 izoformu olduğu bilinen 21 amino asitli peptid bulunmuştur; endotelin 1,2 ve 3. Endotelin-1 (ET-1) endotel ile salınan tek tip olan ve en potent vazokonstrüktör olarak bilinir. (diğer izoformlar direkt olarak vazoaaktif fonksiyona sahip değil) Mikrosirkülasyon onun konstriktör etkilerine özellikle duyarlıdır<sup>80,81</sup>. Nitrit oksit ile birlikte bazal koroner mikrovasküler tonusun önemli bir mediyatörüdür.

İlk transkripsiyon biyolojik inaktif ara ürünü üretir; proteolitik işlemden sonra pre-pro-ET-1 zayıf aktif ajan olur; büyük ET-1. Bir membran bağımlı metalloproteaz, endotelin dönüştürücü enzim (ECE-1) matür peptidi üretir.

ET-1 üretim regülasyonu, (a) vazoaaktif hormonlar (adrenalin, vazopressin, kortizol) (b) inflamatuvar mediatörler (sitokinler, trombin, TGF, endotoksin) (c) fizyo-kimyasal ajanlara (hipoksi, shear stres) yanıt olarak transkripsiyon düzeyinde gerçekleşir. İnhibitör maddeler şunlardır; NO, prostasiklin, natriüretik peptidler ve prostaglandin E2<sup>82</sup>. Pre pro ET-1 mRNA yaklaşık olarak 20 dakikalık yarı ömre sahiptir. ET-1 üretiminin büyük çoğunluğu abluminal olarak salgılanır<sup>83</sup>. Plazma ET-1 pulmoner dolaşım içinde metabolizma tarafından temizlenir<sup>84</sup>. Üretilen ET-1, G protein bağlı

reseptörleri ETA ve ETB<sup>85</sup> yoluyla vasküler düz kas ve endotel hücrelerin temeli üzerinde parakrin-otokrin şekilde aksiyonunu gösterir.

Koroner mikrosirkülasyon içinde ETA reseptörleri hakimdir ve aktive olduklarında vazokonstriksiyonu sağlar (hem arteriyel hem venöz sistem içindeki hücre büyümesi ve inflamatuvar hücre adezyonu yanı sıra). Bu reseptör, koroner bazal tonus sürdürülmesinde önemli bir rol oynar. 15 Vazokonstriktör aktivitesi, depolanmış kalsiyumun hızlı salınması, membran depolarizasyonu ve plazma membranından, kontraksiyonu üreten voltaj kapılı kalsiyum kanallarına kalsiyum geçişi ile sonuçlanan fosfolipaz C ve inositol trifosfat ikinci habercilerinin aktivasyonu ile düzenlenir<sup>86</sup>. Ekstraselüler kalsiyum girişi reseptöründen yeri değiştirilse bile sürekli ET-1 aktivasyonu sağlar<sup>87</sup>. ETA reseptör ekspresyonu, plazma ET-1 seviyelerinin sirkülasyonu ile negatif feedback ile kontrol edilir<sup>88</sup>.

ETB reseptörleri koroner mikrosirkülasyonda daha az bulunmaktadır<sup>89</sup>. Mevcut olanlar da endotel hücrelerde lokalizedir. ETB reseptörleri, ETA reseptörleri gibi ET-1 için benzer afiniteye sahiptirler ve aktive olduklarında NO ve prostosiklin üretimi ve ECE ekspresyon inhibisyonu için benzer bir ikinci haberciye uğrarlar. ET-1'in indüklediği konstriksiyonu azaltan bu reseptörlerin bulunduğu büyük koroner arterlerden farklı olarak onlar mikrosirkülasyon içinde az fonksiyonel öneme sahiptirler<sup>90</sup>. Bu, hayvan modellerinde, neden koroner mikrodamarların ET-1'in vazokonstriktör etkilerine 10 kata kadar daha duyarlı olduğunu açıklayabilir<sup>91</sup>. ET-1'in insanlarda sistemik infüzyonu, ET-1'in koroner vasküler tonusun regülasyonundaki katılımını gösteren koroner kan akımı ve koroner sinüs oksijen saturasyondaki düşme ile ilişkilidir<sup>92</sup>.

#### **1.4.2 HUMORAL ETKİLER**

Koroner kan akımını etkileyen birçok humoral faktör vardır. Katekolaminlerden norepinefrin (NE) ve epinefrin (E) koroner damarlarda direkt etkiyle vazokonstriksiyon, inotropi ve kronotropiyi artırarak indirekt etkiyle de vazodilatasyon yapar. Dopaminin etkileri doza bağlı olarak değişir,

genelde hafif vazodilatasyon yapar. Anjiyotensin II (AgII) direkt vazokonstriktör etki gösterirken prostaglandin (PG) E2 ve F salınımını arttırarak bu etkisini bir miktar azaltır. Vazopressinin yüksek konsantrasyonları direkt koroner vazokonstriksiyon yaparken tiroid hormonları ve glukagon indirekt etkiyle vazodilatasyon yaparlar<sup>93</sup>. Adenozin ve asetilkolin belirgin koroner vazodilatasyon yaparlar. Polipeptidler de olasılıkla koroner kan akımı regülasyonunda önemlidirler. Bradikinin, Substans P ve vazointestinal peptid (VIP) vazodilatör etkiyle akımı arttırırlar. Nöropeptid 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<sup>94-96</sup>.

Prostaglandinlerden tromboksan A2 (TxA2) vazokonstriksiyon yaparken prostasiklin (PGI2) vazodilatasyon yapar<sup>93</sup>.

### **1.4.3 NÖROJENİK ETKİLER**

Koroner mikrovasküler tonus kardiyak otonom sinir sistemi ile düzenlenmektedir. Daha önce otonom sinir sisteminin iki karşıt bileşenini içeren basit kavramı; kolinerjik parasempatik ve adrenerjik sempatik sistemlerinin yerini şimdi daha karmaşık düzen almıştır. Bu artık farklı nörotransmitterlerin (monoaminler, peptidler ve ATP ve NO) salındığı nonadrenerjik-nonkolinerjik (NANC) lifleri ve asıl işi duysal olan ama aynı zamanda vazoaktif nörotransmitterleri salgılayan duysal motor afferent sinirleri kapsar. Ayrıca nöromodülasyon mekaniği, co-transmission (çoklu transmitterler aynı anda salınır) cross talk (nörotransmitterler reseptörlerin uzak konum şekliyle salınarak çalışırlar) , sinerjizm (birbirlerinin faaliyetlerini destekleyen tekrar salınan transmitterler) ve opposite etki (aynı transmitter hedef doku dinamik durum ve reseptörlerin sayılarına bağlı ters yanıtı oluşturur) için sadece nörotransmitterin bir formunun salındığı pre-junctional ve post-junctional reseptörlerin basit görünümünden olgunlaşmıştır<sup>97</sup>. Koroner kan damarları, ışık ve elektron mikroskobu ve immünhistokimya ile

belirlenen zengin dual sempatik ve parasempatik innervasyona sahiptir<sup>98</sup>. Pregangliyonik parasempatik sinirler beyin sapı menşelidir ve sağ ve sol vagus içinde kardiyak pleksusa ulaşırlar. Postgangliyonik parasempatik lifler kardiyak doku içinde ortaya çıkarlar. Pregangliyonik kardiyak sempatik sinirler torasik spinal kordun üst beş ve altıncı segmentlerinden çıkar ve torasik ve servikal paraspinal gangliyonlarda sonlanır. Postgangliyonik lifler daha sonra kardiyak sinirler aracılığıyla kardiyak pleksuslara ulaşırlar ve oradan koroner damarlar boyunca kalp dokusuna dallanırlar. Afferent lifler genellikle sempatik lifler ile talamusa varırlar. Kardiyak otonom sinir sisteminin liflerinin çoğu sinüs nodu ve AV nodu innerve eder. Daha küçük sayıda olanlar en büyük innervasyonu alan arteriyoller ile koroner adventisyada sonlanır<sup>99</sup>, geri kalanı miyokardiyal hücrelerde sonlanır. (özellikle endokard)

#### **1.4.3.1 Parasempatik Etkiler**

Vagal stimülasyon rezistan damarlarda vazodilatasyon sonucu koroner akımda bir artış ortaya çıkarır. Bu media'dan intimaya difüze olan asetilkolinin kaynaklı (ACh) parasempatik sonucu olarak görülmektedir<sup>97</sup>. ACh M3 reseptörüne bağlandıktan sonra endotelyal NO salınımını uyarır<sup>100</sup>. Benzer bir etki direkt intrakoroner ACh infüzyonu ile sağlanır<sup>101</sup>. Düşük endotelyal NO üretimi koşullarında düz kas M3 reseptör uyarısı<sup>102</sup> intrakoroner ACh infüzyonunu takiben vazokonstriksiyona neden olur<sup>103</sup>. Parasempatik refleksler karotid cisminde meydana gelirler ve arteriyel hipoksi, hiperkarbi ve hipertansiyon ile başlatılırlar. Ayrıca koroner vazodilatasyon ve bradikardi oluşturmak için hipovolemi ve taşikardi zamanlarında miyokardın afferent c lifleri ile aktive olurlar<sup>97</sup>.

#### **1.4.3.2 Sempatik Etkiler**

Sempatik adreno reseptörler  $\alpha$  ve  $\beta$  alt tipleri içermektedir. Bunlar agonist ve antagonist yanıt ve moleküler yapı bazında  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$  ve  $\beta_2$  olarak yine ayrılır. Genel olarak  $\alpha$  reseptörler noradrenaline adrenalinden daha duyarlıdır. Onlar inositol trifosfat ( $\alpha_1$ ) ya da siklik adenozin monofosfat

(cAMP) ( $\alpha 2$ ) ikinci haberci sistemleri yoluyla düz kas depolarizasyonu ile konstriksiyona aracılık ederler<sup>98</sup>. Koroner damar içinde,  $\alpha 2$  reseptörler baskın mikrovasküler adreno reseptördür ve endotelial ve düz kas hücreleri üzerinde bulunurlar. <100  $\mu\text{m}$  damarlarda vazodilatasyon nitrit oksit salınımına neden olan endoteldeki  $\alpha 2$  reseptörlerinin direkt stimülasyonundan sonuçlanır<sup>104</sup>. Büyük damarlarda  $\alpha 1$  bağlı vazokonstriksiyon meydana gelir, fakat bu zayıf bir etki olarak görülür ve istirahat koroner tonusu önemli ölçüde etkilemez<sup>105</sup>.  $\beta 1$  adreno reseptörler baskın miyokardiyal sempatik reseptördürler. Ancak  $\beta 2$  reseptörün koroner mikrodamar üzerinde en büyük fonksiyonel öneme sahip olduğu görülmektedir. Selektif antagonizma istirahat koroner akımda hafif bir bağımsız azalmayla sonuçlanır fakat hiperemik akım üzerine etkisi yoktur<sup>106</sup>. Sempatik stimülasyon karma bir adrenerjik agonist olan noradrenalin (NA) salınması ile sonuçlanır. Artmış sempatik aktivite koroner rezistan damarları dilate eder, bu endotelial fonksiyon tarafından modüle edilen ve  $\alpha 2$  reseptörün aracılık ettiği bir etkidir<sup>107</sup>. Eferent sempatik sinyaller egzersiz, mental stres ve soğuğa bir yanıt olarak ortaya çıkarlar ve miyokardiyal talep ya da sirkülasyondaki katekolaminlerin seviyesinden bağımsız direkt vazodilatasyonu oluştururlar<sup>107</sup>. İstirahat koroner akım ve koroner akım rezervi direkt adrenerjik etki ile çok etkilenmez<sup>106</sup>. Egzersiz sırasında  $\alpha$  stimülasyon büyük damar kapasitansını değiştirir ve endokardiyal diyastolik perfüzyonu artırır<sup>32</sup>.



## 2-KORONER YAVAŞ AKIM FENOMENİ

### 2.1 GİRİŞ

Koroner yavaş akım fenomeni (KYAF), obstrüktif koroner arter hastalığı yokluğunda kontrast geçişinin gecikmesi ile karakterize olan koroner mikrovasküler bir bozukluktur. İstirahat ve/veya egzersiz sırasında prekordiyal ağrıya neden olabileceği için önemli bir klinik antitedir. Klinik etkileri önemlidir, hastaların %80'inden fazlası yaşam kalitesinde önemli bir bozulmayla sonuçlanan tekrarlayan göğüs ağrısı yaşamaktadırlar.

KYAF, basit bir anjiyografik merakı temsil etmekten çok miyokardiyal iskemi, yaşamı tehdit eden aritmiler, ani kardiyak ölüm ve rekürren akut koroner sendromların klinik belirtilerinde bağlantısı ile doğrudan klinik etkilere sahiptir<sup>1-4</sup>. KYAF ilk olarak 1972'de tanımlanmıştır, çalışmalar yetersiz kalmıştır ve iyi anlaşılmamıştır<sup>8</sup>. TIMI-III A çalışmasında KYAF insidansı unstabil anjina ile başvuran ya da önemsiz epikardiyal koroner arter hastalığı olan ya da hiç olmayan hastalarda yaklaşık olarak %4'tür<sup>108</sup>. İnvaziv çalışmalar göstermiştir ki, opak geçişinin gecikmesi ile uyumlu istirahat koroner arter rezistansı bu hastalarda anormal yüksektir. Ancak bu direnç, papaverin ve adenozin ve egzersiz sırasında gibi vazodilatör uyarılara normal yanıt verir<sup>5-6</sup>. KYAF'nin klinik ve patolojik nitelikleri daha önce tanımlanmasına rağmen etiopatogenezi tam olarak net değildir<sup>7</sup>. Pekdemir ve arkadaşlarının yaptığı üç ayrı çalışmada KYA hastalarının önemli bir kısmında koroner arterlerde intimal kalınlaşma, yaygın kalsifikasyon ve lümen düzensizliği yapmayan aterom plakları olduğu gösterilmiştir<sup>13-14</sup>. Mikrovasküler tonus disfonksiyonu, küçük damarlarda endotel kalınlaşma<sup>11</sup>, sağ ventrikülden alınan biyopsi örneğinde yamalı fibrozis<sup>10</sup> ve bozulmuş endotelial nitrit oksit (NO) salınımını<sup>9</sup> içeren gözlemlere dayalı küçük damar disfonksiyonu nedeni hakkında değişik teoriler ileri sürülmüştür. Beltrame ve arkadaşları KYAF'nin bir hastalık antitesi olarak bilinmesi gerektiğini ileri

sürmektedir<sup>109</sup>. Birçok çalışma, genel kardiyovasküler risk faktörlerinin sağlıklı kişilerde mikrovasküler anjina patogeneğinde olabileceğini ve koroner mikrovasküler disfonksiyona neden olabileceğini öne sürmektedir<sup>15</sup>.

## 2.2 TANIM

Bir dizi resmi tanımlar ileri sürülmüş olsa da KYAF esasen koroner anjiyografi sırasında koroner arterlere enjekte edilen kontrast ilerlemesinde gecikme ile oluşur. Bir damarı veya tüm damarları etkileyebilen bu durum aslında Tambe ve arkadaşları tarafından 1972'de tanımlanmıştır<sup>8</sup>. O günden beri 'KYAF', 'koroner yavaş akım sendromu', 'sendrom Y', ya da "primer" koroner yavaş akım olarak adlandırılan bağımsız bir antite olarak kabul edilmiştir<sup>110-113</sup>. Önemlisi, "primer" KYAF, akut miyokard infarktüsünde anjiyoplasti ya da stent takılması gibi koroner reperfüzyon tedavisi, ya da koroner yavaş akımın "sekonder" nedenleri bağlamında ayırt edilmelidir. Bunlar, koroner arter ektazisi, koroner arter spazmı, valvüler kalp hastalığı ya da bağ dokusu hastalıklarını içerir<sup>112-114</sup>.

## 2.3 KLİNİK BULGULAR

KYAF, kardiyovasküler hastalık şüphesi nedeniyle diagnostik anjiyografi yapılan hastalarda insidansı %4 olarak rapor edilen sık bir anjiyografik gözlemdir<sup>110,8</sup>. Klinik olarak bu fenomen, genç sigara içen erkeklerde ve akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda en sık bulunur<sup>115</sup>. Hastaların %80'inden fazlasının en fazla istirahatte olan tekrarlayan göğüs ağrısı yaşamaması, etkilenen hastaların yaklaşık %20'sinin koroner yoğun bakım ünitesine yatış gerektirmesi ile klinik seyri karmaşıktır<sup>115</sup>. En önemlisi, KYA'ın, bu hastalarda muhtemelen artmış QTc dispersiyonuna bağlı olarak yaşamı tehdit eden aritmiler ve ani kardiyak ölüm<sup>3-4</sup> ile ilişkisi olduğu bildirilmiştir<sup>116</sup>. Bundan başka, Yılmaz ve arkadaşları<sup>117</sup> son zamanlarda KYAF olmayan kontrol grubu ile karşılaştırarak KYAF klinik ve laboratuvar özelliklerini

tanımlamıştır. Metabolik sendrom, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol, açlık kan şekeri ve vücut kitle indeksi düzeylerinin KYAF’nde daha yüksek olmasıyla daha sık idi.

## 2.4 TANI VE DEĞERLENDİRME

Koroner anjiyografi çalışmalarında, KYAF başlangıçta görsel karar ile subjektif tarif edilmiştir<sup>8</sup>. Koroner kan akımının yarı kantitatif bir değerlendirmesi koroner damarlar içinden enjekte edilen kontrast maddenin hız ve tamlığını yansıtan miyokard infarktüsünde tromboliz akım derece sınıflandırmasıdır. (TIMI) Koroner akım derecelendirme yöntemi olarak yaygın şekilde kullanılan bu metot klinik çalışmalarda akım verileri karşılaştırılması için değerli bir araç olmasına rağmen görsel değerlendirmede değişkenlik, geniş klinik uygulanabilirliği sınırlayabilir<sup>118</sup>. Gibson tarafından tanımlanan<sup>119</sup> düzeltilmiş TIMI kare sayısı (CTFC) kantitatif ve koroner arter akımın tekrarlanabilir indeksidir. Düzeltilmiş TIMI kare sayısı (CTFC) TIMI akım derecesini ve akım değerlendirme standardizasyonunu kolaylaştırır<sup>118</sup>. Bu, önceden belirlenmiş distal koroner arterin sınır noktasına kontrastın ulaşması için gerekli cine kare sayısını temsil eder<sup>119</sup>. Bir koroner arterin kontrastla dolmaya başlamasından distalde belirlenmiş bir noktaya ulaşması için gereken zaman sine-kare sayısı olarak hesaplanmıştır. İlk kare, arter orjinini tamamen 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 an son nokta olarak belirlenmiştir. Yapılan ölçümlerde LAD’ nin RCA ve Cx’ e göre ortalama 1.7 kat daha uzun olduğu görülmüş ve hesaplanan LAD kare sayısı 1.7’ye bölünerek düzeltilmiş, LAD TIMI kare sayısı (corrected LAD (cLAD) elde edilmiştir. 78 normal koroner arteri olan hastadan elde edilen verilere göre; LAD 36.2 +/- 2.6, Cx 22.2 +/- 4.1, RCA

20.4 +/-3.0 kare uzunluğunda saptanmıştır. Bu verilere göre, yapılan araştırmalarda bu değerlerin belirlenmiş standart sapmaları üzerinden kare sayısına sahip olan ve akımda yavaşlamaya neden olabilecek gözle görülebilen darlık vs.'ye sahip olmayanlar KYA hastaları olarak adlandırılmıştır.

## **2.5 PATOJENİK MEKANİZMALAR**

### **2.5.1 Küçük Damar Hastalığı**

Koroner dolaşım geleneksel olarak iki kompartmanlı bir model olarak kabul edilir. İlk kompartman, aynı zamanda "ileten damarlar" olarak nitelendirilen epikardiyal damarlardan oluşur, çünkü onlar kan akımı için hiçbir rezistans oluşturmaz. İkinci kompartman, herhangi bir önemli obstrüktif epikardiyal stenoz yokluğunda primer olarak miyokardiyal kan akımını regüle eden <400 µm (dirençli damarlar) "küçük damarlar"dan oluşur<sup>120-121</sup>. Küçük damar bozukluğu, ilk tanımlanmasından beri KYAF patogenezinde tipik olarak yer almıştır<sup>8</sup>. Araştırmacılar, bu hipotezi doğrulayan fibromuskler hiperplazi, medial hipertrofi, miyointimal proliferasyon, aynı zamanda endotelyal ödem, koroner mikrodamarlarda kalınlaşma ve dejenerasyon bildirmişlerdir<sup>10</sup>. Bu verilere paralel olarak Mangieri ve arkadaşları<sup>11</sup> luminal çap azalması ile birlikte damar duvar kalınlaşması, mitokondriyal anormallikler ve sol ventrikül endomiyokardiyal biyopsilerde glikojen içeriğinin azalmasını saptamışlardır. Daha sonra Beltrame ve arkadaşları<sup>5</sup> belirtmiştir ki KYAF, soğuk presör veya asetilkolin testi gibi endotelyal uyarılara açıkça yanıtın yanı sıra düşük koroner sinüs oksijen satürasyonu ile karakterize olan kronik yükselmiş istirahat koroner mikrovasküler tonus ile ilişkilidir. Bu verilere dayanarak koroner mikrosirkülasyonda eşlik eden yapısal ve fonksiyonel anormalliklerin kombinasyonu olduğu söylenebilir.

### 2.5.2 Endotel Disfonksiyonu

Giderek artan kanıtlar, endotelin vasküler tonus, platelet aktivitesi, lökosit adezyonu, vasküler düz kas proliferasyonu düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını ve endotelin ateroskleroz gelişiminde yakından katkısı olduğunu ileri sürmüştür. Brakiyal arterin düşük endotel bağımlı akım aracılı dilatasyonu KYAF etiolojisinde endotelial disfonksiyonun karıştığını düşündüren KYAF olan hastalarda meydana çıkmıştır<sup>9</sup>. KYAF hastalarında bazal ve pik egzersiz endotelin-1 plazma konsantrasyonlarının daha yüksek ve nitrit oksit plazma konsantrasyonlarının daha düşük olduğunun gösterilmesi kayda değer son bulgudur<sup>122,123</sup>. Ek olarak koroner yavaş akımı olan hastalar, endotel fonksiyonu üzerinde her ikisinin de zararlı etkileri olan yüksek plazma homosistein<sup>124,125</sup> ve nitrit oksit sentaz inhibitörü olan asimetrik dimetilarginin<sup>126</sup> seviyelerine sahiptiler. Daha yakın zamanda endotelial disfonksiyonun iki önemli belirteci, azalmış adiponektin konsantrasyonları<sup>127</sup> ve paraoksonaz aktivitesi<sup>128</sup> KYAF'nin etiopatogenezendenden sorumlu olduğu gösterilmiştir.

### 2.5.3 Subklinik Ateroskleroz

İntravasküler ultrason (IVUS) tekniği ve akım hız ölçümlerinden faydalanarak, Cin ve arkadaşları<sup>14</sup> KYAF olan hastalarda diffüz intimal kalınlaşma, koroner damar duvarı boyunca yaygın kalsifikasyon ve non-obstrüktif ateromatöz koroner değişiklikleri göstermiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda Pekdemir ve arkadaşları<sup>13</sup> KYAF olan çoğu hastada epikardiyal koroner arter boyunca boylamasına uzun masif kalsifikasyon göstermiştir. Bu veri, KYAF'nin diffüz, mikrovasküler hastalıkla birlikte epikardiyal damarların non-obstrüktif aterosklerotik hastalığını yansıttığı olabileceğinin kanıtıdır. Bu bulgular anjiyografik olarak normal koroner arterlerde diffüz aterosklerozun sıklıkla mevcut olduğunu gösteren önceki IVUS çalışması ile desteklenmektedir.

#### **2.5.4 İnflamasyon**

İnflamasyon, çeşitli kardiyovasküler koşullar ve ayrıca KYAF bağlamında gözlenen inflamatuvar mekanizmalar için yardımcı faktördür. Li ve arkadaşları<sup>129</sup> KYAF hastalarında yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein ve interlökin-6 plazma konsantrasyonlarının artmış olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde KYA, intraselüler adezyon molekülü ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektini içeren plazma çözünebilir adezyon molekülleri yüksek seviyeleri ile ilişkilidir<sup>130</sup>. Eritrosit dağılım genişliği (RDW) ve serum ürik asit düzeyleri gibi diğer inflamatuvar belirteçlerin KYAF oluşumunda ilişkili olduğu ayrıca gösterilmiştir<sup>131,132</sup>. Ortaklaşa, koroner yavaş akıma her ikisinin de katkıda bulunduğu inflamatuvar parametrelerin anormallikleri endotel endotel disfonksiyonun bir göstergesi olabilir.

#### **2.5.5 Anatomik Faktörler**

Epikardiyal koroner arterlerde kan akım modelleri, bu damarların geometrisi ve hareketine bağlıdır<sup>133</sup>. Kıvrımlar, dallanmalar ve bifurkasyonlar gibi geometrik düzensizlikler ile arteriyel segmentlerde bozulmuş laminar akım oluşur<sup>134</sup>. Bu, düşük kan akımı oranlarının ortaya çıktığı karmaşık bölgelerdir. Bu teoriyi doğrulayan, çok kesitli BT koroner anjiyografi ile son gözlem KYAF hastalarında aortadan ayrılan ana koroner arterin açısının küçük olduğunu göstermiştir<sup>135</sup>.

#### **2.6 TEDAVİ**

KYAF hastalarının iyi seyrine rağmen sonraki ilerleme, yaşam kalitesinde önemli bir bozulmayla sonuçlanan anjina episodlarının tekrarlamasıyla sık sık karakterize edilir. Ne yazık ki, mevcut anti-anginal ajanlar sınırlı klinik değerdedir. Bugüne kadar farmakolojik yaklaşımları test eden büyük çalışma yapılmamıştır ve mevcut kanıtlar küçük çalışmalardan elde edilmiştir. Dipiridamol ve mibefradil CTFC'yi normalize eder, ama <200 µm çapındaki

arterleri genişleten nitrogliserin yapmaz<sup>136,137</sup>. Kısmen anti-inflamatuar özellikleri nedeniyle statinlerin KYAF'li hastalar için yararlı olduğu görülmektedir<sup>138-140</sup>. Yakın zamanlarda çeşitli çalışmalar gösterdi ki, nebivolol hem endotelial fonksiyonu geliştirir hem de belirgin bir şekilde semptomları iyileştirir, böylelikle KYAF'li hastalarda yaşam kalitesini iyileştirir<sup>141-143</sup>. Nebivolol, beta-reseptör blokaj aktivitesi yanında artmış nitrit oksit salınımı ile endotel bağımlı vazodilatasyon yapabilir<sup>141</sup>.

### 3-DİYASTOLİK DİSFONKSİYON

#### 3.1 GİRİŞ

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun değerlendirilmesi özellikle nefes darlığı veya kalp yetmezliği ile başvuran hastalarda rutin muayenenin ayrılmaz bir parçası olmalıdır. Yeni tanı kalp yetmezliği olan hastaların yaklaşık yarısı normal veya normale yakın global ejeksiyon fraksiyonuna sahiptirler. Bu hastalar "diyastolik kalp yetmezliği" veya "korunmuş ejeksiyon fraksiyonu olan kalp yetmezliği" tanısı alırlar<sup>144</sup>. Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun ve doluş basınçlarının değerlendirilmesi, bu sendromu nefes darlığıyla sonuçlanan pulmoner hastalık gibi diğer hastalıklardan ayırt etmek, prognozu değerlendirmek ve kardiyak hastalığın altında yatanı belirlemek ve onu iyi tedavi etmek için klinik öneme sahiptir. İnvazif yöntemle ölçülen sol ventrikül doluş basınçları, ortalama pulmoner wedge basıncı ya da ortalama sol atriyal basıncını (mitral stenoz yokluğunda her ikisi) , sol ventrikül end-diyastolik basıncını ve pre-A sol ventrikül diyastolik basıncını içerir. Bu basınçlar mutlak anlamda farklı olmasına rağmen, birbirleriyle yakından ilişkilidir ve miyokardiyal hastalıklar ile öngörülebilir bir progresyon içinde değişir, öyle ki sol ventrikül end-diyastolik basıncı , ortalama sol atriyum basıncında yükselmeden önce artar. Ekokardiyografi son 20 yılın üzerinde, sol ventrikül diyastolik fonsiyonlarının değerlendirilmesinde ana bir rol oynamıştır.



### 3.2 FİZYOLOJİ

Sol ventrikülün (LV) optimum performansı iki durum arasındaki siklus yeteneğine bağlıdır: 1) Diyastolde düşük sol atriyal basınçtan sol ventriküle doluşa izin veren kompliyan bir boşluk ve 2) Sistolde arteriyel basınçlarda stroke volümü ejekte eden sert bir boşluk (hızla yükselen basınç) Ventrikül iki alternatif fonksiyona sahiptir: sistolik ejeksiyon ve diyastolik doluş. Ayrıca, sol atriyal basınçta çok artış olmaksızın egzersiz gibi ihtiyaca yanıt olarak atım hacmi artmalıdır<sup>145</sup>. Teorik olarak sol ventrikül doluşu için maksimum zamana izin veren diyastolik basınçta zirveye ani bir yükseliş ve aşağıya ani bir düşüş ile optimum sol ventrikül basınç eğrisi dikdörtgen biçimindedir. Diyastol, aort kapak kapanması ile başlar ve sol ventrikül basıncının düşüşü, hızlı doluş, diyastaz (daha yavaş kalp hızlarında) ve atriyal kontraksiyonu içerir<sup>145</sup>. Yüksek doluş basınçları, diyastolik disfonksiyonun ana fizyolojik sonucudur<sup>145</sup>. Doluş basınçları ortalama pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP) > 12 mm Hg ya da sol ventrikül end-diyastolik basıncı (LVEDP) >16 mm Hg olduğunda yüksek olarak kabul edilir. Doluş basınçları sağlıklı kişilerde egzersiz ile minimal değişir<sup>144</sup>. Egzersize bağlı doluş basınçlarının yüksekliği, egzersiz kapasitesinde azalmayı ve diyastolik disfonksiyonu gösterebilir. Sol ventrikül doluş basınçları esas olarak sol ventrikül duvarının doluş ve pasif özellikleri ile belirlenir, fakat eksik miyokardiyal relaksasyon ve diyastolik miyokardiyal tonusta değişikliklerle daha fazla değiştirilebilir. Moleküler seviyede miyoflamentlerin sıklık etkileşimi müsküler kontraksiyon ve relaksasyon siklusunu sağlar. Relaksasyon, miyokardın kontraksiyon sonrası kendi gerilmemiş uzunluk ve kendi kuvvetine döndüğü süreçtir. Normal kalplerde ve normal yük ile miyokardiyal relaksasyon neredeyse minimal sol ventrikül basınçlarında tamdır. Kontraksiyon ve relaksasyon, miyositin geçici aktivasyonunun aynı moleküler sürecine aittir ve i içe geçmiştir<sup>146</sup>. Relaksasyon, yk, inaktivasyon ve asenkroni ile kontrole tabi tutulur<sup>145</sup>. Çapraz köprü siklusunu<sup>145</sup> ve enerjetikleri<sup>146</sup> düzenleyen bir dizi proteinlerden etkilenir. Bölgesel kasılma ve gevşemenin zamanlamasının küçük bölgesel farklılığı fizyolojiktir. Ancak dissenkronize relaksasyon bazı

segmentlerde erken reekstansiyonu ve diğer segmentlerin postsistolik kısılması arasında kötü bir etkileşim ile sonuçlanır ve global sol ventrikül relaksasyon gecikmesine ve yüksek doluş basınçlarına katkıda bulunur<sup>149</sup>. Global sol ventrikül miyokard relaksasyonunun hızı, monoexponential basınç gecikmesine iyi bir uyum ( $r>0,97$ ) varsayılarak sol ventrikül basınç düşüşünün monoexponential gidişi ile yansıtılır. Tau, dP/dtmin. sonrası 3,5 Tau tekabül eden zamanda %97'si tamamlanacak olan sol ventrikül relaksasyon hızının invaziv ölçümünde yaygın bir biçimde kabul görmüştür. Tau > 48 msn olduğunda diyastolik disfonksiyon mevcuttur<sup>144</sup>. Ek olarak relaksasyon hızı LV dP/dt min süresince ve izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) ile dolaylı ya da aortik kapak kapanması ve mitral kapak açılması arasındaki zaman intervali ile değerlendirilebilir. Sol ventrikül doluşu sol ventrikül doluş basınçları ve dolum özellikleri arasındaki etkileşim ile belirlenir. Bu dolum özellikleri sertlik ( $\Delta P/\Delta V$ ) ya da kompliyans ile ters olarak ( $\Delta V/\Delta P$ ) ve yaygın olarak end-diyastolik özelliklere dayanarak tanımlanmıştır. Sol ventrikülün bu end-diyastolik özelliklerini ekstrinsik ve intrinsik çeşitli faktörler belirler. Ekstrinsik faktörler çoğunlukla perikardiyal kısıtlama ve ventriküler etkileşimdir. İntrinsik faktörler, miyokardiyal sertlik (kardiyomiyositler ve ekstraselüler matriks), miyokardiyal tonus, boşluk geometrisi ve duvar kalınlığını içerir<sup>148</sup>. Boşluk sertliği, hesaplanabilen bir dizi ölçümleri ile sol ventrikül basınç-volüm ilişkisini tanımlar. Herhangi bir noktada işletim sertliği bu noktadaki eğrisine ( $\Delta P/\Delta V$ ) çizilen teğetin eğimine eşittir ve sadece iki farklı basınç-hacim ölçümleri ile yaklaşılabılır. Diyastolik disfonksiyon, eğim > 0,20 mmHg/ml olduğunda mevcuttur<sup>150</sup>. Diğer taraftan, diyastolik basınç-volüm ilişkisine exponential uyumun eğimi ile diyastol süresi boyunca sol ventrikül boşluk sertliğini tanımlamak mümkündür. Sertlik büyüklüğü ( $kc$ ), eğrinin eğimidir ve boşluk sertliğini ölçmek için kullanılabilir. Normal değerler, 0.015'i aşmamaktadır.

### **3.3 DİYASTOLİK DİSFONKSİYONUN MORFOLOJİK VE FONKSİYONEL KORELASYONU**

#### **3.3.1 Sol Ventrikül Hipertrofisi**

Diyastolik disfonksiyon normal duvar kalınlığı olan hastalarda nadir olmamasına rağmen, sol ventrikül hipertrofisi bunun en önemli nedenleri arasındadır. Diyastolik kalp yetmezliği olan hastalarda konsantrik hipertrofi (artmış kitle ve göreceli duvar kalınlığı), ya da yeniden şekillenme (normal kitle ama artmış göreceli duvar kalınlığı) görülebilir. Tersine ekzantrik sol ventrikül hipertrofisi genellikle deprese ejeksiyon fraksiyonu (EF) olan hastalarda mevcuttur. Özellikle yaşlı hastalarda hipertansiyonun yüksek prevalansından dolayı sol ventrikül hipertrofisi yaygındır ve hipertansif kalp hastalığı diyastolik kalp yetmezliğine yol açan en sık rastlanan anormalliktir. Zahmetli olmasına rağmen 3 boyutlu ekokardiyografi kullanılarak ölçülen sol ventrikül kitlesi en uygunu olabilir<sup>151</sup>. Bununla birlikte, American Society of Echocardiography son yayınlanan kılavuzları kullanılarak çoğu hastada 2 boyutlu (2D) ekokardiyografi ile ölçmek mümkündür<sup>152</sup>. Klinik amaçlar için, sol ventrikül diyastolik fonksiyon ve doluş basınçları üzerindeki sonuca varmaya çalışmak için en küçük sol ventrikül duvar kalınlığı ölçülmelidir. Patolojik olarak hipertrofiye miyokarda, erken diyastolik doluşu azaltan sol ventrikül relaksasyonu genellikle yavaşlamıştır. Normal sol atriyal basınç varlığında atriyal kontraksiyon sonrası geç diyastolde bu sol ventrikül doluşunun büyük kısmı yer değiştirir. Bu nedenle, bu hastalarda erken doluşun baskınlığının varlığı artmış doluş basınçlarının lehinedir.

#### **3.3.2 Sol Atriyal Volüm**

Sol atriyum hacminin ölçümü, apikal 4 boşluk ve 2 boşluk görüntüleri kullanılarak elde edilen en doğru ölçümler ile çoğu ekokardiyografik çalışmada son derece uygun ve güvenilirdir<sup>152</sup>. Bu değerlendirme klinik açıdan önemlidir, çünkü sol atriyum yeniden şekillenmesi ve diyastolik fonksiyonun ekokardiyografik indeksleri arasında önemli bir ilişki vardır<sup>153</sup>. Bununla birlikte, doppler velositeleri ve zaman intervalleri ölçüm sırasındaki

doluş basınçlarını yansıtır, oysa sol atriyum volümü sıklıkla zaman içinde doluş basınçlarının kümülatif etkilerini yansıtır. Atriyal fibrilasyon ve önemli valvüler kalp hastalığı öyküsü olmayan 6,657 hastayı içeren gözlemsel çalışmalar sol atriyum volüm indeksi  $\geq 34 \text{ mL/m}^2$ 'nin ölüm kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon ve iskemik inmenin bağımsız bir prediktörü olduğunu göstermiştir<sup>154</sup>. Ancak diyastolik disfonksiyon yokluğunda, bradikardi ve 4 boşluk büyümesi, anemi ve diğer yüksek output durumları, atriyal flutter veya fibrilasyon ve önemli mitral kapak hastalığı olan hastalarda dilate sol atriyum görülebildiğini bilmek gerekir. Aynı şekilde kardiyovasküler hastalık yokluğunda elit atletlerde sıklıkla mevcuttur. Bu nedenle hastanın klinik durumu, diğer boşlukların volümleri ve sol ventrikül relaksasyonunun doppler parametreleri ile birlikte sol atriyum hacim ölçümlerini göz önünde tutmak önemlidir.

### **3.3.3 Pulmoner Arter Sistolik ve Diyastolik Basınçları**

Diyastolik disfonksiyonlu semptomatik hastalar genellikle artmış pulmoner arter (PA) basıncına sahiptirler. Bu yüzden, pulmoner hastalığın yokluğunda artmış PA basınçları, artmış doluş basınçlarının varlığını ortaya çıkarmak için kullanılabilir. Aslında PA sistolik basıncı ile noninvaziv ölçülen sol ventrikül doluş basınçları arasında önemli bir korelasyon görülür<sup>155</sup>. Sistolik sağ atriyum (RA) basıncı ile birlikte sürekli dalga (CW) Doppler ile triküspit regürjitasyon (TR) jet pik velositesi, PA sistolik basıncını hesaplamak için kullanılırlar<sup>156</sup>. Ciddi TR ve düşük sistolik sağ ventrikül-sağ atriyum basınç gradiyenti olan hastalarda, PA sistolik basıncı hesaplama doğruluğu sistolik RA basıncının güvenilir bir tahminine bağlıdır. Pulmoner Regürjitasyon (PR) jetinin end-diastolik velositesi PA diyastolik basıncı hesaplamak için uygulanabilir<sup>156</sup>. Her iki sinyal de, eğer gerekirse, sinyaldeki aşırı sestten kaynaklanan aşırı ölçümü engellemek için ajite salin ya da intravenöz kontrast maddeleri kullanarak zenginleştirilebilir. RA basınç tahmini her iki hesaplama için de gereklidir ve inferior vena kava çapı ve respirasyon değişikliğini aynı zamanda hepatik venlerdeki sistolik ve diyastolik akış sinyallerin oranını kullanarak hesaplanabilir<sup>156</sup>. Doppler ekokardiyografi ile PA

diyastolik basınç genellikle invaziv ölçülen ortalama pulmoner wedge basıncı ile koreledir ve taşıyıcısı olarak kullanılabilir<sup>157</sup>. Bu yaklaşımın sınırlılıkları özellikle yoğun bakım ünitelerinde ve intravenöz kontrast ajanlar olmadan uygun PR sinyallerinin (<%60) daha düşük olabilirlik oranlarındadır. Ek olarak, doğruluğu büyük ölçüde, bazı durumlarda zor olabilen ortalama RA basınçlarının doğru tahminine bağlıdır. PA diyastolik basıncın sol atriyum (LA) basıncıyla ilişkisini ortaya koyan varsayım orta ya da şiddetli pulmoner hipertansiyonu olmayan hastalarda uygun bir doğruluğa sahiptir. Ancak, pulmoner vasküler direnci  $> 200 \text{ dynes} \cdot \text{s} \cdot \text{cm}^{-5}$  ya da ortalama PA basıncı  $> 40 \text{ mm Hg}$ . olan hastalarda PA diyastolik basıncı ortalama wedge basıncından ( $> 5 \text{ mm Hg}$ ) daha yüksektir<sup>158</sup>.

### 3.4 MITRAL INFLOW

Pulse Wave (PW) Doppler, sol ventrikül doluşunun değerlendirmesine yönelik mitral inflow velositelerini elde etmek için apikal 4-boşluk görüntüleme uygulanır<sup>159</sup>. Renk akışı görüntüleme (CFI) özellikle sol ventrikül dilate olduğunda Doppler çubuğunun optimal uyumu için yararlı olabilir. CW Doppleri pik E (erken diyastolik) ve A (geç diyastolik) velositeleri için uygulama, maksimal velositelerin elde edilmesini sağlamak için PW tekniğini uygulamadan önce yapılmalıdır. 1 mm ile 3 mm arası örnek hacim, keskin velosite profilini kaydetmek için diyastol boyunca mitral yaprakçık uçlarının arasına yerleştirilir. Spektral kazanımı ve duvar filtre ayarlarını optimize etmek, sol ventrikül inflow dalga formlarının başlamasını ve durmasını görüntüleme önemlidir. Mükemmel kalitede mitral inflow dalga formları neredeyse bütün hastalarda kaydedilebilir. Spektral mitral velosite kayıtları, pulmoner ya da perikardiyal hastalığı olan hastalarda görüldüğü gibi akım velositelerinin solunumla değişimine göre değerlendirilmesi için 25 ile 50 mm/sn tarama hızında elde edilmelidir. Varyasyon mevcut değilse, tarama hızı ekspirasyon sonunda 100 mm/sn ye yükseltilir ve 3 ardışık kardiyak döngü olarak ortalaması alınır.

Mitral inflow primer ölçümleri, pik erken doluş (E-dalga) ve geç diyastolik doluş (A-dalga) velositelerini, E/A oranı, erken doluş velositesinin deselerasyon zamanını (DT) ve aort ejeksiyonun sonunu ve mitral inflow'un başlangıcını eş zamanlı olarak göstermek için LV dışı akım yolunda CW Doppler kursorünün yerleştirilmesiyle hesaplanan izovolümetrik relaksasyon zamanını (IVRT) içerir. Sekonder ölçümler, mitral A-dalga süresini (mitral annulus seviyesinde elde edilen), diyastolik doluş zamanını, A dalga velosite-zaman integralini, mitral annulus seviyesindeki örnek hacimle total mitral inflow hız integralini (ve böylece atriyal dolum fraksiyonu) içerir<sup>159</sup>. Middiyastolik akım fark edilmesi gereken önemli bir sinyaldir. Düşük velositeler normal kişilerde oluşabilir ancak ( $\geq 20$  cm/sn) arttıkça genellikle belirgin gecikmiş LV relaksasyonunu ve yüksek doluş basınçlarını temsil ederler<sup>160</sup>. Mitral akım velositelerinin normal değerlerini ve zaman aralıklarını tanımlarken yaş birincil husustur. Yaşın artmasıyla DT ile A velositesi artarken mitral E velositesi ve E/A oranı düşer. Kalp hızı ve ritmini, PR aralığını, kardiyak outputu, mitral anüler boyutu ve LA fonksiyonunu da içeren LV diyastolik fonksiyon ve doluş basınçları dışındaki bir dizi değişken mitral inflow'u etkiler. Diyastolik fonksiyon parametrelerindeki yaşa bağlı değişiklikler, diyastolik kalp yetmezliğinin gelişimine yaşlı bireyleri yatkın hale getiren yavaşlamış miyokard relaksasyonunu temsil edebilirler.

Mitral inflow paternleri, mitral E/A oranı ve DT ile tanımlanır. Bunlar normal, bozulmuş LV relaksasyonu, pseudonormal LV doluşu ve restriktif LV doluşunu içerirler. Pseudonormal belirlenmesi, tek başına mitral inflow velositeleriyle zor olabilir. Ayrıca, bazen trifazik mitral akış velositesi akış paterni gibi daha az tipik paternler görülebilir. En anormal diyastolik fizyoloji ve LV dolum patern varyantları, şiddetli ve uzun süreli hipertansiyonu olan yaşlı hastalarda ya da hipertrofik kardiyomiyopatisi olan hastalarda sıklıkla görülür. Bilindiği gibi mitral E-dalga velositesi erken diyastol boyunca, öncelikle LA-LV basınç gradiyentini yansıtır ve bu yüzden preload ve LV relaksasyonundaki değişikliklerden etkilenir<sup>161</sup>. LV kompliyansı ve LA kasılma fonksiyonu tarafından etkilenen A-dalga velositesi geç diyastol boyunca LA-LV basınç gradiyentini yansıtır. E-dalga DT, LV relaksasyonu, mitral kapak

açılmasını takiben LV diyastolik basınçları ve LV kompliansı tarafından etkilenir. LV end-sistolik ve/veya end-diyastolik volümlerindeki ve/veya LV diyastolik basınçlarındaki değişiklikler doğrudan mitral inflow velositelerini (E dalgası) ve zaman aralıklarını (DT ve IVRT) etkiler.

Dilate kardiyomyopatisi olan hastalarda PW Doppler mitral akış hızı ve dolun paternleri kardiyak dolun basınçları, fonksiyonel sınıf ve prognozla LV EF'den daha iyi korele olur<sup>162-183</sup>. Kısa IVRT, kısa mitral DT ve artmış E/A hızı oranı ileri diyastolik disfonksiyonu, artmış LA basıncını ve daha kötü fonksiyonel sınıfı karakterize ederken bozuk LV relaksasyonu olan hastalar en az semptomatiktir. Restriktif bir dolun paterni özellikle eğer preload azalmasından sonra devam ediyorsa kötü prognoz ile ilişkilidir. Aynı şekilde akut miyokard infarktüsü ile pseudonormal ya da restriktif dolun paterni kalp yetersizliği, zararlı LV remodelingi ve EF'ye bakılmaksızın artmış kardiyovasküler mortalite için bir risk artışı gösterir. LV EF $\geq$ %50 olduğu koroner arter hastalığı<sup>184</sup> ya da hipertrofik kardiyomyopati<sup>185,186</sup> olan hastalarda mitral değişkenler hemodinami ile zayıf korelasyon göstermektedir. Bu, benzer LA basınçları için değişken transmitral basınç gradiyentleri elde eden bu hastalarda görülen gecikmiş LV relaksasyon kapsamında belirgin farklılıklarla ilgili olabilir. Normal EF'li bir hastada restriktif dolun paterni ve LA genişlemesi, dilate kardiyomyopati'deki restriktif paternine benzer kötü prognoz ile ilişkilidir. Bu, özellikle amiloidoz<sup>187,188</sup> ve kalp transplant alıcılarındaki<sup>189</sup> restriktif kardiyomyopatilerde yaygın olarak görülür.

Mitral Inflow paternleri ile normal EF'li hastalarda diyastolik kalp yetmezliği ve Pseudonormal tanıma problemi olabilmektedir. Bu, diyastolik fonksiyonu değerlendirmek için çoklu yan ölçümlerin gelişmesi için ana itici güç olmuştur. Mitral değişkenleri yorumlamayı daha zor yapan diğer faktörler sinüs taşikardisi<sup>190</sup>, iletim sistemi hastalığı ve aritmilerdir. Sinüs taşikardisi ve birinci derece AV bloğu kısmi ya da tam mitral E ve A wave füzyonuna neden olabilir. Eğer atriyal kontraksiyonun başında mitral akış hızı >20 cm/sn ise E/A oranını düşüren mitral A-dalgası hızı artabilir. IVRT'nin

etkilenmemiş olmasına rağmen kısmi E-dalga ve A-dalga füzyonla, mitral DT ölçülemeyebilir. Atriyal flutter ile LV doluşu hızlı atriyal kontraksiyonlardan oldukça etkilenir böylece hiçbir E velositesi, E/A oranı ya da DT ölçüm için uygun olmaz. Eğer 3:1 ya da 4:1 bloğu varsa iletilmeyen atriyal atım arasına karışan diyastolik mitral yetersizliğiyle çoklu atriyal dolum dalgaları görülür<sup>191</sup>. Bu durumlarda, Doppler TR ve PR velositelerinden hesaplanan PA basınçları, akciğer hastalığı yokluğunda artmış LV doluş basınçlarının en iyi göstergeleri olabilirler.

Pulse wave Doppler mitral kapak akımının spektral analizinde belirlenen 4 klasik safha vardır:

**1-İzovolemik gevşeme periyodu (IVRT):** Semilüner kapakların kapanmasıyla atriyoventriküler kapakların açılması arasındaki süre izovolemik relaksasyon olarak tanımlanır. Diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde çok kıymetli bir ölçüttür<sup>192</sup>. Bu dönemde ventrikül volümü değişmeksizin ventrikül içi basınçta hızlı bir azalma ile karakterizedir. Sol atriyum basıncı yükselmiş olan hastalarda IVRT, LA-LV basınç ilişkisine bağlı olarak kısalır<sup>193</sup>.

**2-Hızlı doluş fazı (RFP=Rapid Filling Period):** Atriyoventriküler kapakların açılmasıyla bir önceki ventrikül sistolü boyunca atriumlara dolan kan, ventrikülün gevşemesi ile beraber hızlı bir şekilde ventriküle dolmaya başlar. Böylece transmitral Doppler kayıtlarındaki E dalgası oluşur. Ventriküler diyastolik doluşun % 80' e yakın çok büyük bir kısmı bu dönemde olur<sup>194</sup>.

**3-Yavaş Doluş fazı (SFP=S low filling period):** Hızlı doluş fazını, diyastasis olarak adlandırılan yavaş doluş evresi izler. Atriyal ve ventriküler basınçların eşitlenmesi ile başlayıp, atriyumların kontraksiyonuna kadar olan evredir. Bu dönem kalp hızına bağlıdır. Kalp hızının artması ile diyastol kısaldığı için bu evre kaybolabilir. Diyastolik doluşun %5'ini oluşturur<sup>194</sup>.



**4-Atriyal Kontraksiyon (AC):** Atriyum sistolünün başlangıcı, EKG'deki P dalgasının başlangıcından hemen sonra başlar. Böylece atriyum kasılarak içinde kalan kanı ventriküle aktarır. Diyastolik doluşun yaklaşık %15'ini oluşturur. Doppler kayıtlarında A dalgası olarak kendini gösterir. Son yıllarda LV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde mitral akım hızı modellerinin kullanılmasına büyük ilgi vardır<sup>195</sup>.

### 3.5 VALSALVA MANEVRASI

Valsalva manevrası 4 aşamayı içeren kompleks bir hemodinami süreci oluşturarak, kapalı ağız ve buruna karşı güçlü bir ekspirasyonla (yaklaşık 40 mm Hg) uygulanır<sup>196</sup>. LV preload, strain faz (faz 2) boyunca düşer ve mitral inflowdaki değişiklikler Pseudonormal paternlerindeki normal olanları ayırt etmek için incelenir. Hasta intratorasik basınçta yeterli bir artış oluşturmalıdır ve sonografının manevra boyunca mitral leaflet ipuçları arasındaki doğru örnek volüm yerini koruması gereklidir. Mitral pik E velositesinde 20 cm/sn'lik bir düşüş genellikle restriktif doluşu olmayan hastalarda yeterli olarak kabul edilir.

Pseudonormal mitral inflow paterni, gecikmiş miyokard relaksasyon yolundan çıkarak LA basıncında hafif ya da orta derecede bir artıştan kaynaklanır. Valsalva manevrası, strain fazı boyunca preloadı azalttığı için pseudonormal mitral inflow bozulmuş relaksasyon paternine geçer. Bu yüzden mitral E velositesi DT'nin uzamasıyla azalır tam tersine aynı E/A oranının azalması gibi A velositesi değişmez ya da artar<sup>197</sup>. Diğer taraftan normal mitral inflow velosite paterniyle, E ve A velositeleri değişmeyen bir E/A oranıyla birlikte oransal olarak azalır. E/A oranını valsalva ile hesaplarken mutlak A velositesi (pik A eksi A başlangıcında E'nin yüksekliği) kullanılmalıdır. Kardiyak hastalarda E/A oranında  $\geq 50\%$  bir azalma artmış LV doluş basınçları<sup>197</sup> için son derece spesifiktir ama daha küçük çapta bir değişiklik her zaman normal diyastolik fonksiyonu göstermez.

Valsalva manevrasının başlıca sınırlılığı herkesin bu manevrayı yeterli bir şekilde uygulayamamasıdır ve standart değildir. Doluş basınçlarını daha nicel ve daha kolay tahmin etmede ve LV relaksasyon durumunu değerlendirmede mitral anulusun doku Doppler kayıtlarının ortaya çıkışından beri normalini pseudonormal mitral akımdan ayırmadaki klinik değeri azalmıştır. Yoğun bir klinik laboratuvarında valsalva manevrası, diyastolik fonksiyon değerlendirmesinin mitral inflow ve anüler velosite ölçümlerinden sonra belli olmadığı hastalar için saklanabilir.

### **3.6 PULMONER VENÖZ AKIM**

Sol atriyal doluşu etkileyen faktörleri kavramayı sağlayan pulmoner ven akım hızı, sol atriyum ve pulmoner venlerin birleşim yerinden kaydedilebilir. Apikal dört boşluk kullanılmalıdır. Sıklıkla görüntünün biraz superiyor açılması gerekir ve renkli Doppler, venlerin boşluğa giriş yerini belirlemek için yararlıdır. Daha sonra pulsed Doppler sample volüm venin atriyumla birleştiği yerin yaklaşık 5 mm içine yerleştirilmelidir. Kaydı en uygun şekilde getirmek için duvar filtre ayarları düşürülmeli ve hızlı bir tarama hızı kullanılmalıdır. Ölçümler ekspirasyon sonunda ardışık üçten fazla siklstan elde edilmelidir.

Pulmoner ven akımı üç temel bileşenden oluşmaktadır: öne doğru sistolik bir dalga (sıklıkla iki piki vardır, S1 ve S2), diyastolik bir dalga ve atriyal sistole karşılık gelen geriye doğru bir dalga (Ar). Her bir bileşenin pik hızları ve hız zaman integralleri de ölçülebilir. Ayrıca retrograd atriyal dalganın pik hızı ve süresi de ölçülebilir. Sistolik fraksiyon, sistolik hız zaman integralinin diyastolik hıza oranı olarak tanımlanır. En sık raporlanan değer, sistolde ve diyastoldeki öne akım hızlarının oranı olan S/D oranıdır. Sinüzal bradikardi ve birinci derece blok varlığında olduğu gibi iki ayrı sistolik (S1 ve S2) hız varsa, ikinci değer (S2) kullanılması önerilir. Pulmoner venöz akım örneği çeşitli faktörlerden etkilenir. Genç normal bireylerde predominant bir diyastolik dalga vardır. Yaş arttıkça S/D oranı artar. Sol atriyal kompliyans azaldığında

ve basınç arttığında S/D oranı azalır ve sistolik fraksiyon genellikle %40'tan küçüktür. Retrograd atriyal dalganın (Ar) süresi de, artmış doluş basıncıyla artar. Ayrıca Ar ile mitral A dalgasının süresi arasındaki farkın (Ar-A) sol ventrikül diyastol sonu basıncı ile uyumlu olduğu gösterilmiştir. Sol atriyal basınç arttığında Ar süresi uzar ve Ar-A farkı artar. >30 msn değeri artmış sol ventrikül diyastol sonu basıncını gösterir ve ortalama sol atriyal basınç anormal olmadan önce saptanabilir. Bu, anormal gevşemesi olan hastalarda, doluş basınçları yüksek olanları normal olandan ayırmada yararlı olabilir.

Pulmoner ven örneklerinin rutin kullanımında önemli kısıtlılıklar vardır. Kayıtları almadaki teknik güçlüklerle ek olarak yaş, kalp hızı, PR aralığı, mitral yetersizliği ve sistolik fonksiyon da pulmoner venöz akımı etkiler. Sistolik fonksiyon normal olduğunda bu değişkenlerin sınırlı doğruluğa sahip olduğu gösterilmiştir.

### **3.7 RENKLİ M-MOD AKIM YAYILMA HIZI**

Mitral kapak açıldığında akım kapak açıklığından sol ventrikül apeksine doğru hızlanır. Diyastol boyunca yayılma hızı (Vp) renkli M mod Doppler ile ölçülebilir. Çeşitli değişkenler elde edilebilirse de çoğu kez kapak-apeks erken diyastolik kontur eğimi kullanılır. Apikal dört boşluk görüntüden, M mod kursorü mitral giriş yolu akım kolunun ortasına, akım yönüne olabildiğince paralel olacak şekilde yerleştirilir. Renkli bazal çizgisi düşük bir Nyquist değerine kaydırılarak, aliasing sınırı (kırmızı mavi, ilk aliasing hızını gösterir) kolunun ortasına yakın ele edilir. Bu sınır tamamen doğrusal olmamakla birlikte erken diyastoleki akım yayılma hızını temsilen mitral kapaktan 4 cm distale teğet çizilir. Bu çizginin eğimi sol ventrikül bazalinden apeksine olan gradiyent hızına karşılık gelir. Temel belirleyici faktör miyokardiyal gevşeme hızı ya da boşluğun erken diyastoldeki elastik "recoil"üdür. Bu nedenle bozulmuş gevşeme, akımının yayılmasını yavaşlatacak ve böylece çizgi eğimi azalacaktır. Ancak bu basit ölçümü diğer başka faktörler de etkiler. Bunlar arasında ventrikül geometrisi, boşluk hacmi, bölgesel disenkroni,

sistolik fonksiyon ve kan boşluğa girer girmez oluşan akım girdap örneğinin karmaşıklığı yer alır. Yayılma hızının yalnız azalmış sistolik fonksiyonlu dilate sol ventrikül durumunda kullanılması önerilir. LV doluş basınçlarını tahmin etmek için mitral E ile birlikte Vp kullanmak mümkündür. Hastalardaki çalışmalar göstermiştir ki E/Vp oranı LA basıncı ile doğru orantılıdır ve tek başına<sup>198</sup> veya IVRT<sup>199</sup> ile birlikte LV doluş basınçlarını tahmin etmek için kullanılabilir.

### 3.8 DOKU DOPPLER GÖRÜNTÜLEME

PW doku doppler görüntüleme (DTI) mitral anüler velositeleri elde etmek için apikal görüntülerde yapılır<sup>200</sup>. Sample volüm mitral anulus septal ve lateral duvar kesişmesine ya da 1 cm içine yerleştirilmeli ve hem sistolde hem diyastolde mitral anulusun uzunlamasına sapmasını koruyacak şekilde (genellikle 5-10 mm) gerektiği gibi ayarlanmalıdır. Dikkat, Doppler spektral kazanç ayarlarına yönlendirilmelidir, çünkü anüler velositeler yüksek sinyal amplitüde sahiptir. Genelde velosite ölçüğü sıfır velosite tabanının 20 cm/sn üstüne ya da altına ayarlanmalıdır yine de ciddi LV disfonksiyonu olduğunda ve anüler velositeler belirgin olarak azaldığında daha düşük ayarlamalar gerekebilir. (ölçüm ayarı 10-15 cm/sn). Ultrason çubuğunun ve kardiyak hareket düzlemi arasında minimal açılma (< 20 derece ) bulunmalıdır. DTI dalga formları, 2D görüntü kalitesinden bağımsız olarak neredeyse bütün hastalarda (> % 95) elde edilebilir. End-ekspirasyonda 50 ile 100 mm/sn tarama hızında elde edilen spektral kayıtlar ve ölçümlerin  $\geq 3$  ardışık kardiyak siklusun ortalamasını yansıtması önerilir.

Primer ölçümler, sistolik (S), erken diyastolik (Em) ve geç diyastolik (Am) velositeleri içerir<sup>201</sup>. Erken diyastolik anüler velositesi Ea, Em, E', veya e' ve geç diyastolik velositesi Aa, Am, A', veya a' olarak ifade edilmektedir. QRS kompleksi ve e' başlangıcı arasındaki zaman intervali bozulmuş LV relaksiyonuyla uzar ve özel hasta popülasyonunda değişen bilgi sağlayabilir. Global LV diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesi için, mitral anulus septal

ve lateral taraflarında doku Doppler sinyallerini ölçmek ve ortalamasını almak tavsiye edilir. Oranlar anüler Em/Am'yi ve mitral inflow E velositesinin doku Doppler Em'ye (E/Em) oranını içerir<sup>201</sup>. E/Em oranı LV doluş basınçlarının tahmininde önemli bir rol oynar.

Em velositesinin hemodinamik belirleyicileri LV relaksiyonunu, preload'u, sistolik fonksiyonu ve LV minimum basıncını içerir. Em ve LV relaksasyonu arasındaki anlamlı ilişki hayvan<sup>202,203</sup> ve insan<sup>204-206</sup> çalışmalarında gözlenmiştir. Preload için, LV doluş basınçları bozulmuş LV relaksasyonunun varlığında Em üzerinde minimum etkiye sahiptir.<sup>207,202,203</sup> Diğer taraftan normal veya gelişmiş LV relaksasyonunda preload Em'yi artırır.<sup>202,203, 208,209</sup> Bu yüzden kardiyak hastalığı olan hastalarda Em velositesi mitral E velositesi üzerinde LV relaksiyonun etkisini doğrulamak için kullanılabilir ve E/Em oranı LV doluş basınçlarının tahmini için uygulanabilir. Am'nin ana hemodinamik belirleyicileri LA sistolik fonksiyonu ve LVEDP'yi içerir şöyle ki LVEDP'deki bir artış a' daki bir azalmaya neden olurken LA kontraktilesindeki bir artış artmış a' velositesine neden olur<sup>202</sup>. Bozulmuş LV relaksiyonunun varlığında ve LA basıncına bakılmaksızın, Em velositesi azalır ve gecikir, öyle ki LA-LV basınç geçiş noktasında oluşur<sup>203,210</sup>. Diğer taraftan mitral E velositesi PNF veya restriktif LV doluşuyla daha önce oluşur. Buna göre, E başlangıcı ve Em arasındaki zaman intervali diyastolik disfonksiyonla uzar.

### 3.9 DİYASTOLİK DİSFONKSİYON SINIFLAMASI

Derecelendirme şeması hafif veya evre I (bozulmuş relaksasyon paterni), orta veya evre II (PNF) ve ciddi (restriktif doluş) ya da evre III'tür. Bu sınıflama geniş epidemiyolojik çalışmalarda tüm nedenlere bağlı mortalitede önemli bir prediktördü<sup>211</sup>.

Değerlendirme hastaların yaşı ve kalp hızlarını (mitral E, E/A oranı ve anüler e=kalp hızının artışı ile azalır) dikkate almalıdır. Uyarı olarak özellikle, kardiyovasküler hastalık yokluğunda yaşlı hastalarda evre I diyastolik disfonksiyon varlığı sonucuna varmadan önce dikkat edilmelidir. Çünkü

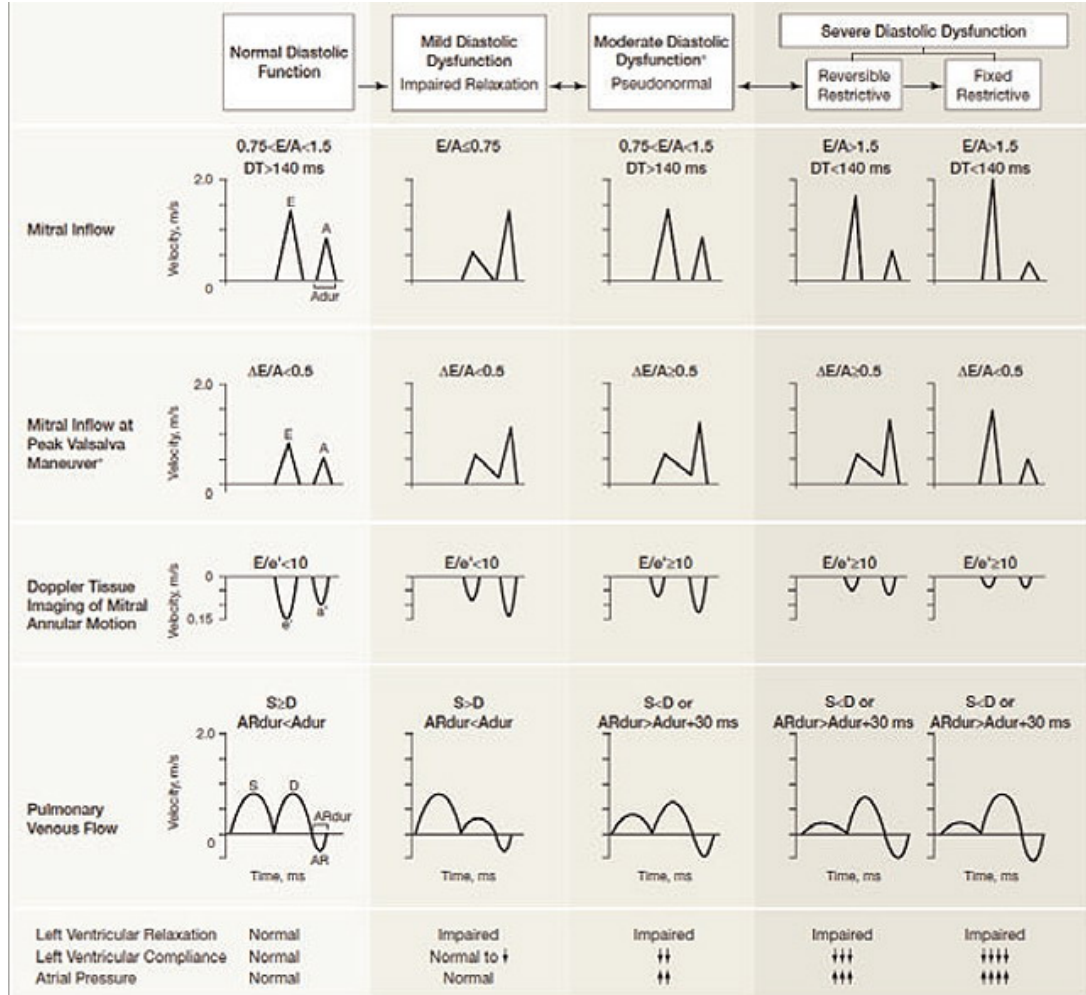
kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmayan 60 yaş üstü vakaların çoğunda E/A oranı  $<1$  ve  $DT > 200$  msn'dir, bu tür değerler kardiyovasküler hastalık göstergelerinin eksikliğinde (örnek: LV hipertrofisi) yaşa göre normal düşünülebilir.

Hafif diyastolik disfonksiyonu olan hastalarda, mitral E/A oranı  $<0,8$  ,  $DT > 200$  msn,  $IVRT > 100$  msn, pulmoner venöz akımda görülen baskın akım, sistolik akımdır (S>D), anüler  $Em < 8$  cm/sn ve  $E/Em < 8$ 'dir. (septal ve lateral) Bu hastalar stres testleri ile açığa çıkarılan azalmış diyastolik rezerve sahiptir. Ancak normal anüler doku Doppler velositeleri varlığında azalmış bir E/A oranı azalmış volüm varlığında görülebilir. Bu yüzden E/A oranı  $<0,8$  diyastolik disfonksiyonun varlığının anlaşılması için genel olarak kullanılmamalıdır. Uzun süreli hipertansiyon ya da hipertrofik kardiyomiyopati gibi ciddi bozulmuş miyokardiyal relaksasyonu olan bazı hastalar haricinde E/A oranı  $<0,8$  olduğu çoğu durumlarda, ortalama LA basıncı artmamıştır.

Orta diyastolik disfonksiyon olan hastalarda (evre II) mitral E/A oranı 0,8-1,5 arasındadır (pseudonormal) ve valsalva manevrası sırasında  $>50$  azalma olur, E/Em (ortalama) oranı 9-12 arasında ve  $Em < 8$  cm/sn'dir. Diğer destekleyen veriler Ar velositesi  $>30$  cm/sn ve S/D oranı  $<1$ 'i içerir. Orta diyastolik disfonksiyonu olan bazı hastalarda artan tek basınç LV end-diyastolik basıncıdır ve Ar-A süresi  $>30$  msn olması ile tanınır. Evre II diyastolik disfonksiyon, LV doluş basınçlarında hafif-orta artış ile bozulmuş relaksasyonu temsil eder.

Ciddi diyastolik disfonksiyonda (evre III) E/A oranı  $> 2$ ,  $DT < 160$  msn,  $IVRT < 60$  msn, sistolik doluş fraksiyonu  $< 40$ , mitral A akım süresi Ar süresinden daha kısa ve ortalama E/Em oranı  $>13$  (ya da septal E/Em  $> 15$  ve lateral E/Em  $> 12$ ) ile restriktif LV doluşu meydana gelir. Bazı hastalarda (evre IIIa) başarılı tedavi ile LV doluşu bozulmuş relaksasyona dönebilir, diğerlerinde ise LV doluşu restriktif kalmaktadır (evre IIIb).

Son olan kötü bir bulgudur ve kardiyak morbidite ve mortalite için yüksek bir riski öngörür. Ancak evre IIIb disfonksiyon tek bir inceleme ile belirlenmemelidir ve optimal tedavi sonrası sıralı çalışmalar gerektirir.



**Şekil I:** Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonunun ekokardiyografi ile derecelendirilmesi

E:transmitral erken diyastolik velosite, A:transmitral geç diyastolik velosite  
e':mitral anulusun erken diyastolik miyokardiyal velositesi, DT:deselerasyon zamanı , S:pik sistolik pulmoner ven velositesi , D:pik diyastolik pulmoner ven velositesi, ARdur:atriyal geri akım süresi

### III. GEREÇ VE YÖNTEM

Koroner arter hastalığı bulgusu olan koroner yavaş akım fenomeni ile glukoz, lipid profili, sol ventrikül diyastolik fonksiyon bulguları arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla 2007 Ocak ve 2011 Mart tarihleri arasında koroner anjiyografi yapılan olguların retrospektif olarak incelenmesi planlanmıştır.

Çalışmamıza Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı ile başvuran, tanı için uygulanan miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi olan, efor stres testi pozitif saptanan hastalara yapılan koroner anjiyografide TIMI frame count (TFC) yöntemiyle koroner yavaş akım tespit edilen 50 hasta dahil edilmiştir. Karşılaştırma için anjiyografisi normal koroner akım olan 50 kişi ile de kontrol grubu oluşturulmuştur.

Bu çalışmada amacımız yavaş koroner akımı olan hastalar ile normal koroner akımı olan bireylerin açlık glukozu, lipid parametreleri ve sol ventrikül diyastolik fonksiyonlar arasındaki ilişkinin irdelenmesi olması nedeniyle retrospektif olarak iki grubun koroner anjiyografi raporları, açlık glukozu, lipid profili, ekokardiyografik parametreleri incelenmiştir.

#### **Dışlanma kriterleri:**

- Başka merkez ve laboratuarlarda yapılmış tetkikler ve/veya koroner anjiyografi
- Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (LVEF<%40)
- Ciddi kalp kapak hastalığı
- Hemodinamik olarak anlamlı aritmi
- Daha önce revaskülarizasyon öyküsü
- Hipertrofik kardiyomiyopati, dilate kardiyomiyopati, restriktif kardiyomiyopati



- Akut koroner sendrom
- Kronik böbrek yetmezliği (serum Kr>2,0 mg/dl)) olarak belirlendi.

**Koroner anjiografi:** Koroner anjiografi standart Judkin's tekniği kullanılarak femoral arter yoluyla yapılmış, kontrast madde olarak Iopremide (Ultravist 300/100 ml) kullanılmış ve her poz için 6-8 ml kontrast madde manuel olarak enjekte edilmiştir. Koroner arterler sağ ve sol oblik planda, kranial ve kaudal açılarda digital ortamda 25 kare/sn hızda görüntülenmiştir. Koroner kan akımının kantitatif ölçümü için TIMI kare sayısı metodu kullanılmıştır. 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  $36.2 \pm 2.6$ , Cx için  $22.2 \pm 4.1$ , RCA için  $20.4 \pm 3.0$  119 değerlerinin verilen standart sapmaları üzerinde kare sayısına sahip en az bir koroner arteri olan hastalar, dışlama kriterleri göz önüne alınarak, yavaş koroner akım olarak belirlendi<sup>119</sup>.

**Ekokardiyografik inceleme:** Tüm ekokardiyografik incelemeler Vivid-3 Image Point ekokardiyografi cihazı ile 1.7 MHz harmonik kardiyak transducer kullanılarak sol lateral dekübit pozisyonunda yatırılan hastalarda yapılmıştır. Standart M-mode ve iki boyutlu görüntüleme ile kapak hastaları ve duvar hareket kusuru olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

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

**Diyastolik fonksiyon kriteri olarak:** E-velosite, A velosite, E/A oranı, deselerasyon zamanı (DT), izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT) alınmıştır. Mitral kapak E ve A akım velositelerinin en yüksek değerleri tespit edilerek E/A oranı hesaplandı. DT, E-velosite ile erken doluşun sonlandığı nokta arasında kalan zaman aralıklarında m/sn olarak ölçölmüştür. Aort ve mitral kapağın aynı anda dual olarak yazdırılan görüntülerinden IVRT hesaplamaları yapılmıştır.

**Doku Doppler inceleme:** Cihaz doku doppler görüntüleme (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 miyokardiyal E dalgası (Em), miyokardiyal A dalgası (Am), Em/Am PWDD kayıtları alınmıştır.

**Biyokimyasal analizler:** Hastaların Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı'nda ölçölen açlık glukoz ve lipid parametreleri retrospektif olarak incelenmiştir.

**İstatiksel analiz:** Tüm veriler ortalama  $\pm$ standart sapma olarak, sayısal olmayan veriler ise % olarak ifade edildi. Veriler SPSS version 17,0 istatistik programına kaydedildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Student's T testi kullanıldı. İstatiksel anlamlılık olarak  $p \leq 0,05$  kabul edildi.

#### IV. BULGULAR

Koroner Yavaş Akım (KYA) olan ve Normal Koroner Akım (NKA) olan grupların demografik özellikleri Tablo I ve Tablo II'de gösterilmiştir. Tablo I'de her iki gruptaki hastaların yaş ortalamalarında anlamlı farklılık olmadığı görülmektedir.

**Tablo I: Grupların yaş dağılımları**

	KYA ortalama±SD	NKA ortalama±SD	p değeri
Yaş ortalaması	50,52 ± 9,17	51,96 ± 9,61	0,445

**Tablo II: Koroner Yavaş Akım ve Normal Koroner Arter Gruplarının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması**

		KYA n (%)	NKA n (%)	p değeri
CİNSİYET	KADIN	22 (%34,9)	41 (%65,1)	<b>0,001</b>
	ERKEK	28 (%75,7)	9 (%24,3)	
ESANSİYEL HT	VAR	15 (%40,5)	22 (%59,5)	0,147
	YOK	35 (%55,6)	28 (%44,4)	
DM	VAR	8 (%32)	17 (%68)	<b>0,038</b>
	YOK	42 (%56)	33 (%44)	
DL	VAR	30 (%56,6)	23 (%43,4)	0,161
	YOK	20 (%42,6)	27 (%57,4)	
SİGARA ALIŞKANLIĞI	VAR	16 (%66,7)	8 (%33,3)	<b>0,061</b>
	YOK	34 (%44,7)	42 (%55,3)	

Tabloda görüldüğü gibi KYA görülme sıklığı erkeklerde daha fazladır. (p:0,001). Sigara alışkanlığına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da (p=0,061) KYA grubunda sigara alışkanlığı NKA grubuna göre daha fazladır. Tabloya bakarak diyabetes mellitusun KYA için belirleyici bir faktör olmadığını söylemek mümkündür. Esansiyel hipertansiyon ve dislipidemi bulunma sıklığında iki grup arasında istatistiksel anlam mevcut değildir.

KYA ve NKA gruplarının açlık glukoz ve lipid parametre bulguları Tablo III'te gösterilmiştir.

**Tablo III: KYA ve NKA Gruplarının Açlık Glukoz ve Lipid Parametrelerinin Karşılaştırılması**

	KYA ortalama±SD	NKA ortalama±SD	p değeri
Açlık Glukozu (mg/dl)	103,45 ±22,37	107,53 ±29,83	0,53
Total Kolesterol (mg/dl)	187,37 ±32,92	189,14 ±36,71	0,84
Trigliserid (mg/dl)	163,74 ±109,86	116,10 ±71,57	<b>0,04</b>
LDL Kolesterol (mg/dl)	121,81 ±30,90	116,50 ±24,30	0,46
HDL Kolesterol (mg/dl)	42,85± 12,67	49,46 ±13,65	<b>0,05</b>

Trigliserid ve HDL kolesterol değerleri ve KYA arasında orta derecede anlamlı ilişki saptanmıştır. KYA grubunda trigliserid düzeyleri daha yüksek ve HDL kolesterol düzeyleri daha düşük idi. Açlık glukozu, total kolesterol, LDL kolesterol değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır.

**Tablo IV: KYA ve NKA Gruplarının Sol Ventrikül Diyastolik Parametrelerinin Konvansiyonel Ekokardiyografi ile Karşılaştırılması**

	KYA ortalama±SD	NKA ortalama±SD	p değeri
E vel (cm/sn)	66,54 ± 15,58	77,96 ± 12,48	<b>0,003</b>
A vel (cm/sn)	62,09 ± 18,21	76,00 ± 14,28	<b>0,002</b>
E/A	1,05 ± 0,29	1,04 ± 0,17	0,784
EDT (msn)	196,71 ± 38,63	177,57 ± 27,16	<b>0,03</b>
IVRT (msn)	95,71 ± 12,43	92,10 ± 11,83	0,247
Em (cm/sn)	10,60 ± 2,68	11,54 ± 2,28	0,147
Am (cm/sn)	10,37 ± 1,94	10,71 ± 2,05	0,500
E/Em	6,42 ± 1,17	9,16 ± 11,35	0,160

E vel:E velosite , A vel:A velosite , EDT:E dalgası deselerasyon zamanı,  
IVRT:İzovolumetrik relaksasyon zamanı, Em:Miyokardiyal E dalgası,  
Am: Miyokardiyal A dalgası

E velosite ve EDT değerlerinde istatistiksel anlamlılık olsa bile E/A oranları her iki grupta benzer olduğu için koroner yavaş akım ve diyastolik disfonksiyon arasında bir ilişki kurulamamıştır. Diğer ekokardiyografik parametreler her iki grupta benzer saptanmıştır.

## V. TARTIŞMA

Daha önceleri kardiyak sendrom X'in bir alt grubu olarak değerlendirilen KYA fenomeni, klinik bulguları ve etiyopatogenezi sendrom X'ten farklılık gösteren anjiyografik bir gözlemdir. İlk tanımlandığında masum bir hastalık olarak değerlendirilse de son yapılan çalışmalarla mortalitede artış yapabileceği ve koroner arter hastalığı alt tipi olarak değerlendirilmesinin daha uygun olacağı belirtilmektedir. Bir damarı veya tüm damarları etkileyebilen bu durum ilk olarak Tambe ve arkadaşları tarafından 1972'de tanımlanmıştır<sup>8</sup>. KYA fenomeninin klinik ve patolojik nitelikleri tanımlanmasına rağmen etiyopatogenezi tam olarak net değildir<sup>7</sup>. Klinik presentasyon daha çok istirahat anjinası bazen de efor ile gelen anjina şeklinde ortaya çıkmaktadır. Efor stres testi veya miyokard perfüzyon sintigrafisi bu hastalarda koroner iskemiye gösterebilir. Bazen hastalar, koroner yoğun bakım ünitesine yatışı gerektiren akut koroner sendrom kliniği ile başvurabilirler. Yapılan koroner anjiyografide gözle görülebilen bir aterosklerotik lezyon yoktur fakat invaziv çalışmalar göstermiştir ki, opak geçişinin gecikmesi ile uyumlu istirahat koroner arter rezistansı bu hastalarda anormal yüksektir. Son yıllarda yapılan intravasküler ultrason (IVUS) çalışmalarında bu hastalarda koroner arterlerin normal olmadığı yaygın aterosklerotik değişiklikler ve yaygın kalsifikasyonların olduğu gösterilmiştir<sup>10</sup>. IVUS tekniği ve akım hız ölçümlerinden faydalanarak, Cin ve arkadaşları<sup>14</sup> KYA fenomeni olan hastalarda diffüz intimal kalınlaşma, koroner damar duvarı boyunca yaygın kalsifikasyon ve non-obstrüktif ateromatöz koroner değişiklikleri göstermiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda Pekdemir ve arkadaşları<sup>13</sup> KYA fenomeni olan çoğu hastada epikardiyal koroner arter boyunca boylamasına uzun masif kalsifikasyon göstermiştir. Bu veri, KYA fenomeninin diffüz, mikrovasküler hastalıkla birlikte epikardiyal damarların non-obstrüktif aterosklerotik hastalığını yansıttığı olabileceğinin kanıtıdır.

Birçok çalışma, genel kardiyovasküler risk faktörlerinin sağlıklı kişilerde mikrovasküler anjina patogeneğinde olabileceğini ve koroner mikrovasküler disfonksiyona neden olabileceğini öne sürmektedir<sup>15</sup>. Yılmaz H. ve arkadaşları KYA fenomenini aterosklerozun erken fazı olabileceğini düşünerek klinik özellikleri açısından KYA fenomeni olan hastaları incelediklerinde kontrol grubuna göre metabolik sendrom ve kriterlerinin KYA grubunda daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu metabolik bozuklukların mikrovasküler düzeni bozduğunu öne sürmüşlerdir<sup>117</sup>. Çelebi H. ve arkadaşları da endotelin-1 (ET1) ile KYA fenomenini araştırmışlar ve KYA fenomeni olan hastalarda ET1 konsantrasyonunun NKA'a sahip bireylere göre daha fazla ve özellikle sigara içen grupta daha da belirgin olduğunu bulmuşlardır<sup>212</sup>. KYA fenomeni etiopatogeneğinde endotel disfonksiyonunun incelendiği bir çalışmada<sup>138</sup> 40 mg simvastatin KYA grubuna verilmiştir ve hastaların miyokard perfüzyon sintigrafi kontrollerinde iskemi boyutlarında azalma saptanmıştır. Atorvastatin ile yapılan diğer çalışmada ise, 8 hafta sonra atorvastatin kolunda coronary flow reserve (CFR) in iyileştiği görülmüştür<sup>140</sup>. Binak ve arkadaşları KYA ile bozulmuş glikoz toleransı arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Sonuçta anlamlı ilişki bulunmuş ve sebep endotel disfonksiyonu anafikrinde uzlaşmaya varılmıştır<sup>213</sup>.

Bizim çalışmamızda KYA hastaları ile NKA bireyleri arasındaki demografik özellikler, açlık glukozu, lipid profili ve diyastolik fonksiyon parametreleri incelendi. Yapılan diğer çalışmalarda olduğu gibi KYA sıklığı erkek cinsiyette daha fazla izlenmiştir. Sigara içenlerin oranı kontrol grubuna göre daha fazla olmasına karşın istatistiksel olarak anlam mevcut değildir. Trigliserid değeri, KYA grubunda NKA grubuna göre daha yüksek, HDL kolesterol değeri ise daha düşük izlenmiştir. ( $p \leq 0,05$ ) Açlık glukozu, total kolesterol ve LDL kolesterol değerlerinde istatistiksel bir fark izlenmemiştir. Yapılan diğer çalışmalar göz önünde tutulduğunda bu değerlerde bir farklılık izlenmemesi dikkat çekmiştir. Hastaların diyabet ve/veya dislipidemi tedavisi alıp almadığının bilinmemesi, çalışmada hasta sayısının az olması bunun nedeni olabilir.

İskemik kalp hastalığında sol ventrikül diyastolik fonksiyonu sistolik fonksiyondan daha önce bozulur ve bu fonksiyon bozukluğu globalden ziyade bölgeseldir. Yapılan birçok çalışmada bu bozukluk gösterilmiştir<sup>18</sup>. Tıkaçıcı koroner hastalığı olmasa da, KYA mikrovasküler düzeyde iskemi yaparak istenmeyen bazı kardiyak olaylara neden olmaktadır<sup>5</sup>. KYA'nın sol ventrikül diyastolik fonksiyonları üzerine etkisi yeterince bilinmemektedir. KYA'nın sol ventrikül fonksiyonlarına yönelik etkilerinin araştırıldığı çalışmalarda genellikle normal bulgular saptanmıştır. Beltrame ve arkadaşları, 64 KYA hastasının kohort çalışmasında %90 üzerindeki hastada sol ventriküler hastalığa yönelik bir kanıt bulamamıştır<sup>109</sup>. Az sayıda koroner yavaş akım hastasında ise sol ventrikül hipertrofisi, dilate kardiyomiopati, sol ventrikül diyastolik bozukluğu ve önceki infarktüs ile uyumlu bölgesel duvar hareket anormallikleri gösterilmiştir. Sezgin ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada KYA'nın sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını bozduğunu göstermişlerdir<sup>214</sup>. Biz iskemik kalp hastalığında ilk bozulan parametrelerden olan diyastolik fonksiyonun koroner arter hastalığı (KAH) alt grubu olarak kabul edilebileceği düşünülen KYA hastalarında da bozulabileceğini düşünerek bu hasta gruplarında sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirdik. Diyastolik parametrelerin karşılaştırılmasında E velosite KYA grubunda anlamlı olarak daha düşük, E deselerasyon zamanı KYA grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmasına rağmen E/A oranı her ki grupta benzer izlendiği için KYA ve diyastolik disfonksiyon arasında bir ilişki kurulamamıştır. Hasta sayısının az olması ve çalışmanın retrospektif yapılması, daha önce literatürde bildirilen KYA ile diyastolik disfonksiyon arasındaki ilişkiye yönelik bulguların bizim çalışmamıza yansımalarını engellemiş olabilir.

Koroner ateroskleroz etiyopatogenezinde ilk bulgulardan bir olan endotel disfonksiyonu KYA hastalarında da izlenmektedir. Masum bir hastalık olmadığı düşünülen KYA'ı KAH alt grubu olarak değerlendirmek ve tedavi yönetimini buna göre düzenlemek mantıklı gözükmektedir. Sonuç olarak çalışmamızda trigliserid yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğünün KYA ile ilişkili olduğunu düşündürecek bulgular elde edilmiştir.



## VI. ÖZET

Bu çalışmada koroner yavaş akım hastaları ve normal koroner arter olan bireyler arasında açlık glukozu, lipid profili ve diyastolik disfonksiyon arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla çalışmaya efor testi veya miyokard perfüzyon sintigrafisi ile miyokard iskemisi saptanmış 50 koroner yavaş akım hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Normal koroner arter olan 50 kişi de kontrol grubunu oluşturmuştur. Başka merkez ve laboratuvarlarda yapılmış tetkikler ve/veya koroner anjiyografi, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (LVEF<%40), ciddi kalp kapak hastalığı, hemodinamik olarak anlamlı aritmi, daha önce revaskülarizasyon öyküsü, kardiyomiyopatiler, akut koroner sendrom, kronik böbrek yetmezliği (serum K<sub>r</sub>>2,0 mg/dl) olanlar çalışma dışı bırakılmıştır. Tüm hastaların açlık glukozu ve lipid profili ölçülmüş, diyastolik fonksiyonlar ise pulse ve doku Doppler görüntüleme kullanarak değerlendirilmiştir. Koroner yavaş akım saptanan hastalarda normal koroner arter olan kontrol grubuna göre trigliserid düzeyi daha yüksek, HDL kolesterol düzeyi daha düşük saptanmıştır. (p≤0,05) Ekokardiyografik incelemelerde koroner yavaş akım hastalarında normal koroner arter olan kontrol grubuna göre diyastolik fonksiyon parametrelerinde istatistiksel açıdan fark izlenmemiştir. Sonuç olarak çalışmamızda trigliserid yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğünün koroner yavaş akım ile ilişkili olduğunu düşündürecek bulgular elde edilmiştir. Çalışmanın retrospektif olarak yapılması, hasta sayısının az olması çalışmanın sınırlılıklarını oluşturmaktadır.

## VII. SUMMARY

In this study, the relationship between the fasting glucose, lipid profile and diastolic dysfunction among patients with coronary slow flow (CSF) and with normal coronary artery (NCA) has been investigated. Therefore 50 patients with coronary slow flow, whose myocardial ischemia was determined by stress test or myocardial perfusion scintigraphy, were included in this study. The control group consisted of 50 patients with normal coronary artery. The patients who had their angiographies in other hospitals and the patients with, left ventricular systolic dysfunction (LVEF<%40), severe heart valve disease, hemodynamically significant arrhythmias, previous history of revascularization, cardiomyopathy, acute coronary syndrome and chronic renal insufficiency (serum Cr> 2,0 mg/dl) were excluded from the study . Fasting glucose and lipid profile of all the patients were evaluated and diastolic functions were assessed using pulse and tissue Doppler imaging. Triglyceride levels were higher and HDL cholesterol levels were lower in patients with coronary slow flow compared to the control group with normal coronary artery. ( $p \leq 0,05$ ) At the echocardiographic evaluations, there was no statistically significant difference of the diastolic function parameters in patients with coronary slow flow compared to the control group of normal coronary artery. In conclusion, our findings suggest that high triglyceride and low HDL cholesterol levels are associated with coronary slow flow. The limitations of the study are its retrospective nature and the small number of patients included.

## VIII. KAYNAKLAR

1. Cutri N, Zeitz C, Kucia AM, et al. ST/T wave changes during acute coronary syndrome presentation in patients with the coronary slow flow phenomenon. *Int J Cardiol* 2011;146:457-8.
2. Horjeti B, Goda A. Acute ischemia manifestation in a patient with coronary slow flow phenomenon. *J Electrocardiol* 2011. Epub ahead of print.
3. Wozakowska-Kaplon B, Niedziela J, Krzyzak P, et al. Clinical manifestations of slow coronary flow from acute coronary syndrome to serious arrhythmias. *Cardiol J* 2009;16:462-8.
4. Saya S, Hennebry TA, Lozano P, et al. Coronary slow flow phenomenon and risk for sudden cardiac death due to ventricular arrhythmias: a case report and review of literature. *Clin Cardiol* 2008;31:352-5.
5. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, et al. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J* 2003;146:84 –90.
6. Fineschi M, Bravi A, Gori T. The “slow coronary flow” phenomenon: evidence of preserved coronary flow reserve despite increased resting microvascular resistances. *Int J Cardiol* 2008;127:358–61.
7. Shuang Xia, Song-Bai Deng, Yang Wang, Jun Xiao, Jian-Lin Du, Yu Zhang, Xi-Chun Wang, Ye-Qing Li, Rui Zhao, Li He, Yu-Luan Xiang, Qiang She Clinical analysis of the risk factors of slow coronary flow *Heart Vessels* DOI 10.1007/s00380-010-0081-5
8. 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
9. Sezgin AT, Sigirci M, Barutcu I. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 155-161
10. Mosseri 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

- 11.**Mangieri M, Machiarelli G, Ciavolella M, Barilla F, Avella A, Martinotti A, et al. Slow coronary flow: Clinical and histopatological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diag* 1996; 37: 375-381
- 12.**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
- 13.**Pekdemir H, Polat G, Cin VG, et. all. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid rate atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol* 2004; 97(1): 35-41
- 14.**Cin VG, Pekdemir H, Camsari A, Cicek D, et. all. Diffuse Intimal Thickening of Coronary Arteries in Slow Coronary Flow. *Japan Heart J.* 2003; 44: 907,919
- 15.**Alfonso Sestito, Gaetano A. Lanza, Antonio Di Monaco, Priscilla Lamendola, Giulia Careri, Pierpaolo Tarzia, Gaetano Pinnacchio, Irma Battipaglia and Filippo Crea Relation between cardiovascular risk factors and coronary microvascular dysfunction in cardiac syndrome X *Journal of Cardiovascular Medicine* 2011, 12:322–327
- 16.**Harizi RC, Bianco JA, Alpert JS. Diastolic function of the heart in clinicil cardiology. *Arch \_ntern Med* 1988; 149:99-109.
- 17.**Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiaovasc Ultrasaund* 2005;3:9
- 18.**Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J* 1999; 20: 496-505.
- 19.**Guyton A C, Hall J E. *Textbook of Medical Physiology.*Philadelphia:W.B. Saunders Company,2000.
- 20.**Mulvany M J. Investigations of Resistance Vessels. *Prog Appl Microcirc* 1985; 8:1-6.
- 21.**Vicaut E. Microcirculation and arterial hypertension. *Drugs* 1999; 58 Spec No 1:1-10.

- 22.**Gavin J, Haunso S. Introduction to the Focused Issue: The Microcirculation as a Foundation of Cardiovascular Disease. *J Mol Cell Cardiol* 1998; 30:2529-2530.
- 23.**Rhodin J A. The ultrastructure of mammalian arterioles and precapillary sphincters. *J Ultrastruct Res* 1967; 18:181-223.
- 24.**Mulvany M J, Aalkjaer C. Structure and function of small arteries. *Physiol Rev* 1990; 70:921-61.
- 25.**Pawloski J R, Hess D T, Stamler J S. Export by red blood cells of nitric oxide bioactivity. *Nature* 2001; 409:622-6.
- 26.**Mosher P, Ross J, Jr., McFate P A, Shaw R F. Control of Coronary Blood Flow by an Autoregulatory Mechanism. *Circ Res* 1964; 14:250-9.
- 27.**Kuo L, Chilian W M, Davis M J. Interaction of pressure- and flow-induced responses in porcine coronary resistance vessels. *Am J Physiol* 1991; 261:H1706-15.
- 28.**Jones C J, Kuo L, Davis M J, Chilian W M. Regulation of coronary blood flow:coordination of heterogeneous control mechanisms in vascular microdomains. *Cardiovasc Res* 1995; 29:585-96.
- 29.**Maseri A. *Ishemic Heart Disease*.New York:Churchill Livingstone,1995.
- 30.**Jones C J, Kuo L, Davis M J, Chilian W M. Distribution and control of coronary microvascular resistance. *Adv Exp Med Biol* 1993; 346:181-8.
- 31.**Cornelissen A J, Dankelman J, VanBavel E, Spaan J A. Balance between myogenic, flow-dependent, and metabolic flow control in coronary arterial tree:a model study. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282:H2224-37.
- 32.**Quail A W, Cottee D B, Porges W L, White S W. Recent views on integrated coronary control: significance of non-uniform regional control of coronary flow conductance. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27:1039-44.
- 33.**Bowles D K, Hu Q, Laughlin M H, Sturek M. Heterogeneity of L-type calcium current density in coronary smooth muscle. *Am J Physiol* 1997; 273:H2083-9.
- 34.**Hill M A, Zou H, Potocnik S J, Meininger G A, Davis M J. Invited review: arteriolar smooth muscle mechanotransduction: Ca(2+) signaling pathways underlying myogenic reactivity. *J Appl Physiol* 2001; 91:973-83.

- 35.**Muller J M, Davis M J, Chilian W M. Integrated regulation of pressure and flow in the coronary microcirculation. *Cardiovasc Res* 1996; 32:668-78.
- 36.**Dole W P, Nuno D W. Myocardial oxygen tension determines the degree and pressure range of coronary autoregulation. *Circ Res* 1986; 59:202-15.
- 37.**Groves P, Kurz S, Just H, Drexler H. Role of endogenous bradykinin in human coronary vasomotor control. *Circulation* 1995; 92:3424-30.
- 38.**Hecker M, Fleming I, Busse R. Kinin-mediated activation of endothelial NO formation: possible role during myocardial ischemia. *Agents Actions Suppl* 1995; 45:119-27.
- 39.**Ishibashi Y, Duncker D J, Zhang J, Bache R J. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels, adenosine, and nitric oxide-mediated mechanisms account for coronary vasodilation during exercise. *Circ Res* 1998; 82:346-59.
- 40.**Merkus D, Duncker D J, Chilian W M. Metabolic regulation of coronary vascular tone: role of endothelin-1. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283:H1915-21.
- 41.**Kuo L, Davis M J, Chilian W M. Longitudinal gradients for endothelium-dependent and -independent vascular responses in the coronary microcirculation. *Circulation* 1995; 92:518-25.
- 42.**Kuo L, Davis M J, Chilian W M. Endothelium-dependent, flow-induced dilation of isolated coronary arterioles. *Am J Physiol* 1990; 259:H1063-70.
- 43.**Versluis J P, Heslinga J W, Sipkema P, Westerhof N. Microvascular pressure measurement reveals a coronary vascular waterfall in arterioles larger than 110 microm. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 281:H1913-8.
- 44.**Wong A Y, Armour J A, Klassen G A, Lee B. The dynamics of the coronary venous system in the dog. *J Biomech* 1984; 17:173-83.
- 45.**Hoffman J I, Spaan J A. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev* 1990; 70:331-90.
- 46.**Farrer-Brown G. Patterns of the microvasculature in normal and diseased hearts. *Acta Cardiol* 1974; Suppl 19:119-27.
- 47.**Hoffman J I, Baer R W, Hanley F L, Messina L M. Regulation of transmural myocardial blood flow. *J Biomech Eng* 1985; 107:2-9.
- 48.**Bache R J, Vrobel T R, Ring W S, Emery R W, Andersen R W. Regional

myocardial blood flow during exercise in dogs with chronic left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1981; 48:76-87.

**49.**Furchgott R F, Zawadzki J V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288:373-6.

**50.**Palmer R M, Ferrige A G, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-6.

**51.**Shimokawa H, Yasutake H, Fujii K, et al. The importance of the hyperpolarizing mechanism increases as the vessel size decreases in endothelium-dependent relaxations in rat mesenteric circulation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28:703-11.

**52.**Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-12.

**53.**Gewaltig M T, Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovasc Res* 2002; 55:250-60.

**54.**Werner E R, Gorren A C, Heller R, Werner-Felmayer G, Mayer B. Tetrahydrobiopterin and nitric oxide: mechanistic and pharmacological aspects. *Exp Biol Med (Maywood)* 2003; 228:1291-302.

**55.**Lucas K A, Pitari G M, Kazerounian S, et al. Guanylyl cyclases and signaling by cyclic GMP. *Pharmacol Rev* 2000; 52:375-414. Suppl C:51-8.

**56.**Bolotina V M, Najibi S, Palacino J J, Pagano P J, Cohen R A. Nitric oxide directly activates calcium-dependent potassium channels in vascular smooth muscle. *Nature* 1994; 368:850-3.

**57.**Wolin M S. Interactions of oxidants with vascular signaling systems. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:1430-42.

**58.**Luscher T F, Wenzel R R, Noll G. Local regulation of the coronary circulation in health and disease: role of nitric oxide and endothelin. *Eur Heart J* 1995; 16

**59.**Fleming I, Busse R. Signal transduction of eNOS activation. *Cardiovasc Res* 1999; 43:532-41.

- 60.**Tschudi M, Richard V, Buhler F R, Luscher T F. Importance of endothelium-derived nitric oxide in porcine coronary resistance arteries. *Am J Physiol* 1991;260:H13-20.
- 61.**Stuart-Smith K. Demystified. Nitric oxide. *Mol Pathol* 2002; 55:360-6.
- 62.**Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart* 2001; 85:342-50.
- 63.**Feletou M, Vanhoutte P M. Endothelium-dependent hyperpolarization of canine coronary smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1988; 93:515-24.
- 64.**Bolton T B, Lang R J, Takewaki T. Mechanisms of action of noradrenaline and carbachol on smooth muscle of guinea-pig anterior mesenteric artery. *J Physiol* 1984; 351:549-72.
- 65.**Coleman H A, Tare M, Parkington H C. EDHF is not  $K^+$  but may be due to spread of current from the endothelium in guinea pig arterioles. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280:H2478-83.
- 66.**Emerson G G, Segal S S. Electrical coupling between endothelial cells and smooth muscle cells in hamster feed arteries: role in vasomotor control. *Circ Res* 2000; 87:474-9.
- 67.**Ryan U S, Johns A, Van Breemen C. Role of calcium in receptor-mediated endothelial cell responses. *Chest* 1988; 93:105S-109S.
- 68.**Johns A, Freay A D, Adams D J, Lategan T W, Ryan U S, van Breemen C. Role of calcium in the activation of endothelial cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 1988; 12 Suppl 5:S119-23.
- 69.**Doughty J M, Boyle J P, Langton P D. Blockade of chloride channels reveals relaxations of rat small mesenteric arteries to raised potassium. *Br J Pharmacol* 2001; 132:293-301.
- 70.**Popp R, Brandes R P, Ott G, Busse R, Fleming I. Dynamic modulation of interendothelial gap junctional communication by 11,12-epoxyeicosatrienoic acid. *Circ Res* 2002; 90:800-6.
- 71.**Hoebel B G, Kostner G M, Graier W F. Activation of microsomal cytochrome P450 mono-oxygenase by  $Ca^{2+}$  store depletion and its



contribution to Ca<sup>2+</sup> entry in porcine aortic endothelial cells. *Br J Pharmacol* 1997; 121:1579-88.

**72.**Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane J R. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263:663-5.

**73.**Topper J N, Cai J, Stavarakis G, et al. Human prostaglandin transporter gene (hPGT) is regulated by fluid mechanical stimuli in cultured endothelial cells and expressed in vascular endothelium in vivo. *Circulation* 1998; 98:2396-403.

**74.**Murata T, Ushikubi F, Matsuoka T, et al. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature* 1997; 388:678-82.

**75.**Marcus A J, Broekman M J, Pinsky D J. COX inhibitors and thromboregulation. *N Engl J Med* 2002; 347:1025-6.

**76.**Moncada S, Korbout R, Bunting S, Vane J R. Prostacyclin is a circulating hormone. *Nature* 1978; 273:767-8.

**77.**Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions. *Physiol Rev* 1999; 79:1193-226.

**78.**Shimokawa H, Flavahan N A, Lorenz R R, Vanhoutte P M. Prostacyclin releases endothelium-derived relaxing factor and potentiates its action in coronary arteries of the pig. *Br J Pharmacol* 1988; 95:1197-203.

**79.**Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332:411-5.

**80.**Pierre L N, Davenport A P. Endothelin receptor subtypes and their functional relevance in human small coronary arteries. *British Journal of Pharmacology* 1998; 124:499-506.

**81.**Franco-Cereceda A. Endothelin- and neuropeptide Y-induced vasoconstriction of human epicardial coronary arteries in vitro. *Br J Pharmacol* 1989; 97:968-72.

**82.**Inoue A, Yanagisawa M, Takuwa Y, Mitsui Y, Kobayashi M, Masaki T. The human preproendothelin-1 gene. Complete nucleotide sequence and

regulation of expression. *J Biol Chem* 1989; 264:14954-9.

**83.**Wagner O F, Christ G, Wojta J, et al. Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *J Biol Chem* 1992; 267:16066-8.

**84.**de Nucci G, Thomas R, D'Orleans-Juste P, et al. Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; 85:9797-800.

**85.**Arai H, Hori S, Aramori I, Ohkubo H, Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature* 1990; 348:730-2.

**86.**Takuwa Y, Kasuya Y, Takuwa N, et al. Endothelin receptor is coupled to phospholipase C via a pertussis toxin-insensitive guanine nucleotide-binding regulatory protein in vascular smooth muscle cells. *J Clin Invest* 1990; 85:653-8.

**87.**Douglas S A, Ohlstein E H. Signal transduction mechanisms mediating the vascular actions of endothelin. *J Vasc Res* 1997; 34:152-64.

**88.**Clozel M, Loffler B M, Breu V, Hilfiger L, Maire J P, Butscha B. Downregulation of endothelin receptors by autocrine production of endothelin-1. *Am J Physiol* 1993; 265:C188-92.

**89.**Godfraind T. Evidence for heterogeneity of endothelin receptor distribution in human coronary artery. *Br J Pharmacol* 1993; 110:1201-5.

**90.**Riezebos J, Watts I S, Vallance P J. Endothelin receptors mediating functional responses in human small arteries and veins. *Br J Pharmacol* 1994; 111:609-15.

**91.**Ide K, Yamakawa K, Nakagomi T, et al. The role of endothelin in the pathogenesis of vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Neurol Res* 1989; 11:101-4.

**92.**Balligand J L, Godfraind T. Effect of nisoldipine on contractions evoked by endothelin-1 in human isolated distal and proximal coronary arteries and veins. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24:618-25.

**93.**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

- 94.**Olsson RA, Bunger 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
- 95.**Franco-Cereceda A, Lundberg JM, Dahlof J. Neuropeptide Y and sympathetic control of heart contractility and coronary vascular tone. *Acta Physiol Scand.* 1985; 124: 361- 365
- 96.**Needleman P, Marshall GR, Sobel PE. Hormone interactions in the isolated rabbit heart: Synthesis and coronary vasomotor effects of prostaglandine, angiotensine, and bradykinin. *Circ Res* 1975; 37: 802-808
- 97.**Feigl E O. Neural control of coronary blood flow. *J Vasc Res* 1998; 35:85-92.
- 98.**Young M A, Knight D R, Vatner S F. Autonomic control of large coronary arteries and resistance vessels. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 30:211-34.
- 99.**Cavallotti C, Bruzzone P, Mancone M. Catecholaminergic nerve fibers and beta-adrenergic receptors in the human heart and coronary vessels. *Heart Vessels* 2002; 17:30-5.
- 100.**Eglen R M, Whiting R L. Heterogeneity of vascular muscarinic receptors. *J Auton Pharmacol* 1990; 10:233-45.
- 101.**Yasue H, Matsuyama K, Okumura K, Morikami Y, Ogawa H. Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment. Possible role of early coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990; 81:482-90.
- 102.**Watson N, Eglen R M. Muscarinic M3 receptors mediate contractions in rabbit, endothelium-denuded aorta in vitro. *J Auton Pharmacol* 1994; 14:283-93.
- 103.**Ludmer P L, Selwyn A P, Shook T L, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315:1046-51.
- 104.**Jones C J, DeFily D V, Patterson J L, Chilian W M. Endothelium-dependent relaxation competes with alpha 1- and alpha 2-adrenergic constriction in the canine epicardial coronary microcirculation. *Circulation* 1993; 87:1264-74.

- 105.**Heusch G, Baumgart D, Camici P, et al. alpha-adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation* 2000; 101:689-94.
- 106.**Hodgson J M, Cohen M D, Szentpetery S, Thames M D. Effects of regional alpha- and beta-blockade on resting and hyperemic coronary blood flow in conscious, unstressed humans. *Circulation* 1989; 79:797-809.
- 107.**Di Carli M F, Tobes M C, Mangner T, et al. Effects of cardiac sympathetic innervation on coronary blood flow. *N Engl J Med* 1997; 336:1208-15.
- 108.**Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, Sharaf BL, McCabe C, et al.: Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III A Trial). *Am J Cardiol* 1994;74:531-537
- 109.**Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD: The coronary slow flow phenomenon - a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002;97:197-202
- 110.**Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, et al. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in syndrome X. *Angiology* 2001;52:507-14.
- 111.**Li JJ, Wu YJ, Qin XW. Should slow coronary flow be considered as a coronary syndrome? *Med Hypotheses* 2006;66:953-6.
- 112.**Leone MC, Gori T, Fineschi M. The coronary slow flow phenomenon: a new cardiac "Y" syndrome? *Clin Hemorheol Microcirc* 2008;39:185-90.
- 113.**Fineschi M, Gori T. Coronary slow-flow phenomenon or syndrome Y: a microvascular angina awaiting recognition. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:239-40.
- 114.**Gori T, Fineschi M. Two Coronary "Orphan" Diseases in Search of Clinical Consideration: Coronary Syndromes X and Y. *Cardiovasc Ther* 2011.
- 115.**Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon--a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002;97:197-202.

- 116.**Atak R, Turhan H, Sezgin AT, et al. Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8:107-11.
- 117.**Yilmaz H, Demir I, Uyar Z. Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol* 2008;63:579-84.
- 118.**Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: A comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987;76:142-54.
- 119.**Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B, et al.:TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879–888
- 120.**De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "Normal" coronary angiography. *Circulation* 2001;104:2401-6.
- 121.**Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardio* 1991;17:499-506.
- 122.**Camsarl A, Pekdemir H, Cicek D, et al. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circ J* 2003;67:1022-8.
- 123.**Sezgin N, Barutcu I, Sezgin AT, et al. Plasma nitric oxide level and its role in slow coronary flow phenomenon. *Int Heart J* 2005;46:373-82.
- 124.**Riza Erbay A, Turhan H, Yasar AS, et al. Elevated level of plasma homocysteine in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2005;102:419-23.
- 125.**Barutcu I, Sezgin AT, Sezgin N, et al. Elevated plasma homocysteine level in slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2005 May;101:143-5
- 126.**Selcuk MT, Selcuk H, Temizhan A, et al. Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations and L-arginine/asymmetric dimethylarginine ratio in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2007;18:545-51.

- 127.** Selcuk H, Selcuk MT, Temizhan A, et al. Decreased plasma concentrations of adiponectin in patients with slow coronary flow. *Heart Vessels* 2009;24:1-7.
- 128.** Yildiz A, Gur M, Yilmaz R, et al. Association of paraoxonase activity and coronary blood flow. *Atherosclerosis* 2008;197:257-63.
- 129.** Li JJ, Qin XW, Li ZC, et al. Increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 concentrations in patients with slow coronary flow. *Clin Chim Acta* 2007;385:43-7.
- 130.** Turhan H, Saydam GS, Erbay AR, et al. Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2006;108:224-30.
- 131.** Kalay N, Aytakin M, Kaya MG, et al. The relationship between inflammation and slow coronary flow: increased red cell distribution width and serum uric acid levels. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2011;39:463-8.
- 132.** Yildiz A, Yilmaz R, Demirbag R, et al. Association of serum uric acid level and coronary blood flow. *Coron Artery Dis* 2007;18:607-13.
- 133.** Ramaswamy SD, Vigmostad SC, Wahle A, et al. Fluid dynamic analysis in a human left anterior descending coronary artery with arterial motion. *Ann Biomed Eng* 2004;32:1628-41.
- 134.** Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, et al. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2379-93.
- 135.** Kantarci M, Gündoğdu F, Doganay S, et al. Arterial bending angle and wall morphology correlate with slow coronary flow: determination with multidetector CT coronary angiography. *Eur J Radiol* 2011;77:111-7.
- 136.** Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardio* 2001;87:777-9.
- 137.** Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, et al. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:57-62.

- 138.**Cakmak M, Tanriverdi H, Cakmak N, et al. Simvastatin may improve myocardial perfusion abnormality in slow coronary flow. *Cardiology* 2008;110:39-44.
- 139.**Li JJ, Zheng X, Li J. Statins may be beneficial for patients with slow coronary flow syndrome due to its anti-inflammatory property. *Med Hypotheses* 2007;69:333-7.
- 140.**Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, et al. Effects of atorvastatin on coronary flow reserve in patients with slow coronary flow. *Clin Cardiol* 2007;30:475-9.
- 141.**Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, et al. Regional functions of the left ventricle in patients with coronary slow flow and the effects of nebivolol. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2009;3:441-6.
- 142.**Fragasso G. Nebivolol in patients with coronary slow flow: the right drug for the right case? *Anadolu Kardiyol Derg* 2009;9:296-7
- 143.**Albayrak S, Ordu S, Yuksel H, et al. Efficacy of nebivolol on flow-mediated dilation in patients with slow coronary flow. *Int Heart J* 2009;50:545-53.
- 144.**Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-50.
- 145.**Brutsaert DL, Sys SU, Gillebert TC. Diastolic failure: pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:318-25.
- 146.**Yip GW, Zhang Y, Tan PY, Wang M, Ho PY, Brodin LA, et al. Left ventricular long-axis changes in early diastole and systole: impact of systolic function on diastole. *Clin Sci (Lond)* 2002;102:515-22.
- 147.**Leite-Moreira AF, Correia-Pinto J, Gillebert TC. Afterload induced changes in myocardial relaxation: a mechanism for diastolic dysfunction. *Cardiovasc Res* 1999;43:344-53.
- 148.**Leite-Moreira AF. Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart* 2006;92:712-8.

- 149.**Gillebert TC, Lew WY. Nonuniformity and volume loading independently influence isovolumic relaxation rates. *Am J Physiol* 1989;257: H1927-35.
- 150.**Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riad A, Weitmann K, et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation* 2008;117:2051-60.
- 151.**Hung J, Lang R, Flachskampf F, Shernan SK, McCulloch ML, Adams DB, et al. 3D echocardiography: a review of the current status and future directions. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:213-33.
- 152.**Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. American Society of Echocardiography's Nomenclature and Standards Committee; Task Force on Chamber Quantification; American College of Cardiology Echocardiography Committee; American Heart Association; European Association of Echocardiography, European Society of Cardiology recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr* 2006;7:79-108.
- 153.**Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden. *Am J Cardiol* 2002;90:1284-9.
- 154.**Abhayaratna WP, Seward JB, Appleton CP, Douglas PS, Oh JK, Tajik AJ, et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2357-63.
- 155.**Bouchard JL, Aurigemma GP, Hill JC, Ennis CA, Tighe DA. Usefulness of the pulmonary arterial systolic pressure to predict pulmonary arterial wedge pressure in patients with normal left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2008;101:1673-6.
- 156.**Quiñones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:167-84.



- 157.**Lee RT, Lord CP, Plappert T, Sutton MS. Prospective Doppler echocardiographic evaluation of pulmonary artery diastolic pressure in the medical intensive care unit. *Am J Cardiol* 1989;64:1366-70.
- 158.**Rapp AH, Lange RA, Cigarroa JE, Keeley EC, Hillis LD. Relation of pulmonary arterial diastolic and mean pulmonary arterial wedge pressures in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2001;88:823-4.
- 159.**Appleton CP, Jensen JL, Hatle LK, Oh JK. Doppler evaluation of left and right ventricular diastolic function: a technical guide for obtaining optimal flow velocity recordings. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:271-91.
- 160.**Ha JW, Oh JK, Redfield MM, Ujino K, Seward JB, Tajik AJ. Triphasic mitral inflow velocity with middiastolic filling: clinical implications and associated echocardiographic findings. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:428-31.
- 161.**Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426-40.
- 162.**Vanoverschelde JL, Raphael DA, Robert AR, Cosyns JR. Left ventricular filling in dilated cardiomyopathy: relation to functional class and hemodynamics. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1288-95.
- 163.**Pinamonti B, Di Lenarda A, Sinagra G, Camerini F; Heart Muscle Disease Study Group. Restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy assessed by Doppler echocardiography: clinical, echocardiographic and hemodynamic correlations and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:808-15.
- 164.**Giannuzzi P, Imparato A, Temporelli PL, de Vito F, Silva PL, Scapellato F, et al. Doppler-derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1630-7.
- 165.**Pozzoli M, Capomolla S, Pinna G, Cobelli F, Tavazzi L. Doppler echocardiography reliably predicts pulmonary artery wedge pressure in

patients with chronic heart failure with and without mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:883-93.

**166.**Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, DeMaria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:132-9.

**167.**Rihal CS, Nishimura RA, Hatle LK, Bailey KR, Tajik AJ. Systolic and diastolic dysfunction in patients with clinical diagnosis of dilated cardiomyopathy. Relation to symptoms and prognosis. *Circulation* 1994;90:2772-2779.

**168.**Traversi E, Pozzoli M, Cioffi G, Capomolla S, Forni G, Sanarico M, et al. Mitral flow velocity changes after 6 months of optimized therapy provide important hemodynamic and prognostic information in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 1996;132:809-19.

**169.**Giannuzzi P, Temporelli PL, Bosmini E, Silva P, Imparato A, Corrà U, et al. Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:383-90.

**170.**Hurrell DG, Oh JK, Mahoney DW, Miller FA Jr, Seward JB. Short deceleration time of mitral inflow E velocity: prognostic implication with atrial fibrillation versus sinus rhythm. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11: 450-7.

**171.**Hansen A, Haass M, Zugck C, Krueger C, Unnebrink K, Zimmermann R, et al. Prognostic value of Doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1049-55.

**172.**Faris R, Coats A, Henein M. Echocardiography-derived variables predict outcome in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy with or without a restrictive filling pattern. *Am Heart J* 2002;144:343-50.

**173.**Whalley GA, Doughty RN, Gamble GD, Wright SP, Walsh HJ, Muncaster SA, et al. Pseudonormal mitral filling pattern predicts hospital re-admission in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1787-95.

**174.**Rossi A, Cicoira M, Golia G, Zanolla L, Franceschini L, Marino P, et al. Amino-terminal propeptide of type III procollagen is associated with restrictive

mitral filling pattern in patients with dilated cardiomyopathy: a possible link between diastolic dysfunction and prognosis. *Heart* 2004;90:650-4.

**175.**Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study. *Circulation* 2002;105:1928-33.

**176.**Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G, Stenner R, Sanarico M, Tavazzi L. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997;95:1222-30.

**177.**Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, Gregori D, Sinagra G, Camerini F. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:604-12.

**178.**Temporelli PL, Corra U, Imparato A, Bosimini E, Scapellato F, Giannuzzi P. Reversible restrictive left ventricular diastolic filling with optimized oral therapy predicts a more favorable prognosis in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1591-7.

**179.**Oh JK, Ding ZP, Gersh BJ, Bailey KR, Tajik AJ. Restrictive left ventricular diastolic filling identifies patients with heart failure after acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:497-503.

**180.**Pozzoli M, Capomolla S, Sanarico M, Pinna G, Cobelli F, Tavazzi L. Doppler evaluations of left ventricular diastolic filling and pulmonary wedge pressure provide similar prognostic information in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction. *Am Heart J* 1995;129:716-25.

**181.**Nijland F, Kamp O, Karreman AJ, van Eenige MJ, Visser CA. Prognostic implications of restrictive left ventricular filling in acute myocardial infarction: a serial Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1618-24.

**182.**Sakata K, Kashiro S, Hirata S, Yanagisawa A, Ishikawa K. Prognostic value of Doppler transmitral flow velocity patterns in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997;79:1165-9.

- 183.**Somaratne JB, Whalley GA, Gamble GD, Doughty RN. Restrictive filling pattern is a powerful predictor of heart failure events post acute myocardial infarction and in established heart failure: a literature-based meta-analysis. *J Card Fail* 2007;13:346-52.
- 184.**Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, Appleton CP, Holmes DR Jr, Redfield MM. Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1819-26.
- 185.**Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, Ilstrup DM, Holmes DR Jr, Tajik AJ. Noninvasive Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1226-33.
- 186.**Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH III, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:254-61.
- 187.**Klein AL, Hatle LK, Taliercio CP, Taylor CL, Kyle RA, Bailey KR, et al. Serial Doppler echocardiographic follow-up of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1990;16:1135-41.
- 188.**Klein AL, Hatle LK, Taliercio CP, Oh JK, Kyle RA, Gertz MA, et al. Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. A Doppler echocardiography study. *Circulation* 1991;83:808-16.
- 189.**Valantine HA, Appleton CP, Hatle LK, Hunt SA, Billingham ME, Shumway NE, et al. A hemodynamic and Doppler echocardiographic study of ventricular function in long-term cardiac allograft recipients. Etiology and prognosis of restrictive-constrictive physiology. *Circulation* 1989;79:66-75.
- 190.**Appleton CP. Influence of incremental changes in heart rate on mitral flow velocity: assessment in lightly sedated, conscious dogs. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:227-36.
- 191.**Schnittger I, Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Diastolic mitral and tricuspid regurgitation by Doppler echocardiography in patients with

atrioventricular block: new insight into the mechanism of atrioventricular valve closure. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:83-8.

**192.**Chen W,Gibson D. Relation of isovolumic relaxation to left ventricular wall movement in man. *Br Heart J* 1979;42:51-56.

**193.**Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: New insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:426-440.

**194.**Enar R. Temel Kardiyoloji, semiyoloji ve kardiovasküler hastalıklar. Ankara: Nobel tıp kitabevi, 2007:21.

**195.**Rakowski H, Apleton C, Chan KL, et al. Canadian consensus recommendations for the measurement and reporting of diastolic dysfunction by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:736-760.

**196.**Nishimura RA, Tajik AJ. The Valsalva maneuver—3 centuries later. *Mayo Clin Proc* 2004;79:577-8.

**197.**Hurrell D, Nishimura RA, Ilstrup DM, Appleton CP. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:459-67.

**198.**Garcia MJ, Ares MA, Asher C, Rodriguez L, Vandervoort P, Thomas JD. An index of early left ventricular filling that combined with pulsed Doppler peak E velocity may estimate capillary wedge pressure. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:448-54.

**199.**Gonzalez-Vilchez F, Ares M, Ayuela J, Alonso L. Combined use of pulsed and color M-mode Doppler echocardiography for the estimation of pulmonary capillary wedge pressure: an empirical approach based on an analytical relation. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:515-23.

**200.**Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1143-52.

- 201.**Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a non-invasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-33.
- 202.**Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:278-85.
- 203.**Hasegawa H, Little WC, Ohno M, Brucks S, Morimoto A, Cheng HJ, et al. Diastolic mitral annular velocity during the development of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1590-7.
- 204.**Oki T, Tabata T, Yamada H, Wakatsuki T, Shinohara H, Nishikado A, et al. Clinical application of pulsed tissue Doppler imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol* 1997;79:921-8.
- 205.**Sohn D, Chai I, Lee D, Kim HC, Kim HS, Oh BH, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-80.
- 206.**Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: a comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000;102:1788-94.
- 207.**Graham RJ, Gelman JS, Donelan L, Mottram PM, Peverill RE. Effect of preload reduction by haemodialysis on new indices of diastolic function. *Clin Sci (Lond)* 2003;105:499-506.
- 208.**Firstenberg MS, Levine BD, Garcia MJ, Greenberg NL, Cardon L, Morehead AJ, et al. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1664-9.
- 209.**Caiani EG, Weinert L, Takeuchi M, Veronesi F, Sugeng L, Corsi C, et al. Evaluation of alterations on mitral annulus velocities, strain, and strain rates due to abrupt changes in preload elicited by parabolic flight. *J Appl Physiol*. 2007;103:80-7.

- 210.**Rivas-Gotz C, Khoury DS, Manolios M, Rao L, Kopelen HA, Nagueh SF. Time interval between onset of mitral inflow and onset of early diastolic velocity by tissue Doppler: a novel index of left ventricular relaxation:experimental studies and clinical application. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1463-70.
- 211.**Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
- 212.**Celebi H, Catakoglu AB, Kurtoglu H, Sener M, Hanavdelogullari R, Demiroglu C, Aytekin V, Aytekin S. The relation between coronary flow rate, plasma endothelin-1 concentrations, and clinical characteristics in patients with normal coronary arteries. *Cardiovasc Revasc Med.* 2008 Jul-Sep;9(3):144-8.
- 213.**Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, et al: Oxidized phospholipids, Lp(a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 353:46.
- 214.**Sezgin AT, Topal, Barutcu I et all. Impairit left ventricle filling in slow coronary flow phenomenon: an echo-Doppler study. *Angiologi* 2005;56: 397-401.