

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı

KORONER YAVAŞ AKIM SAPTANAN HASTALARDA
KAN NİTRİK OKSİT DÜZEYİ VE SOL VENTRİKÜL
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Eşref TUNÇER

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Hakan TIKIZ

Manisa, 2008

İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ	4-5
II. GENEL BİLGİLER	
Birinci Bölüm: Koroner Dolaşımın Fizyolojisi	6-7
İkinci Bölüm: Yavaş Koroner Akım Fenomeni	8-11
Üçüncü Bölüm: Endotel ve Nitrik Oksit	12-18
Dördüncü Bölüm: Ekokardiyografi	19-29
III. GEREÇ VE YÖNTEM	30-34
IV. BULGULAR	35-39
V. TARTIŞMA	40-42
VI. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
VII. ÖZET	44
	melihkara
VIII. İNGİLİZCE ÖZET	45
IX. KAYNAKLAR	46-54

ÖNSÖZ

Kardiyoloji ihtisası yaptığım beş yıl boyunca eğitimim için her türlü desteği veren bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr. Uğur Kemal Tezcan, Prof.Dr. Talat Tavlı, Doç.Dr. Ali Rıza Bilge, Doç.Dr. Hakan Tıkız, Yard.Doç.Dr. Ozan Ütük ve Yard. Doç. Dr. Özgür Bayturan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışmanım Doç. Dr. Hakan Tıkız'a asistanlık dönemimde olduğu gibi tezimin hazırlanışında vermiş olduğu destek için teşekkür ederim. Doç.Dr. Fatma Taneli'ye yardımları için teşekkür ederim.

Birlikte çalıştığım tüm doktor, hemşire, hasta bakıcı ve personel arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında sonsuz destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan aileme ve tezimin başlangıç safhasında hayata yeni gözlerini açan oğlum Tunç'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. melihkara

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Göğüs ağrısı ile başvuran hastaların bazıları noninvaziv işlemler sonucu koroner anjiyografiye yönlendirilir. Anjiyografi yapılan bu hastaların bir kısmında ciddi darlığa neden olan ya da olmayan koroner arter hastalığı (KAH) tespit edilir; diğer kısmında ise bazı sebepler dışında normal koroner arterler saptanır. Ancak anatomik olarak normal koronerlere sahip bazı hasta gruplarında tipik kardiyak orjinli göğüs ağrısının eşlik ettiği efor testi pozitifliği mevcuttur ki, bu Kardiyak Sendrom X olarak adlandırılmıştır.¹ Bu sendromda semptomları açıklayacak mekanizma olarak koroner akım rezervinde anormallik olasılığı incelenmiş, "pacing" stres, papaverin, asetilkolin (Ach), dipridamol ve adenozin gibi mikrovasküler vazodilatör ajanlarla koroner rezervinin kısıtlı olduğu, diğer bir deyişle, mikrovasküler direncin arttığı ortaya konulmuştur.^{2,3} Bunun yanı sıra yapılan anjiyografik incelemelerde normal koroner anatomik yapı görülmesine karşın verilen opak maddenin daha yavaş ilerlediği gözlemlenmiş ve bu durum farklı kategoride değerlendirilerek "Yavaş Koroner Akım" (YKA) ya da "Yavaş Koroner Akım Fenomeni" (YKAF) olarak adlandırılmıştır.⁴ Bu anjiyografik bulgunun nedeni tam olarak belirlenememekle birlikte bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Altta yatan fizyopatolojik neden olarak mikrovasküler disfonksiyon, endotelial ve vazomotor disfonksiyon ve okluzif hastalık^{4,5,6,7,8} gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda^{9,10,11} YKA hastalarının önemli bir kısmında koroner arterlerde intimal kalınlaşma, yaygın kalsifikasyon ve lümen düzensizliği yapmayan aterosklerotik plakları olduğu saptanmıştır. Bunlara dayanarak daha önceleri kardiyak sendrom X' in bir alt grubu olarak değerlendirilen¹² YKA' yı, KAH olarak değerlendirmek daha doğru olacaktır.

Koroner dolaşımın düzenlenmesinde, daha çok küçük arter ve arteriyoller düzeyinde olan, endotel aracılı metabolik otheregölasyon çok önemlidir ve bu regölasyonun en önemli araçları nitrik oksit (NO) ve endotelindir (ET).²⁴ Çamsarı ve ark. YKA hastalarında bazal ve pik egzersiz ET-1 ve NO konsantrasyonlarını bozulmuş olduğunu saptamışlar ve bu bulgunun miyokard iskemisi ve YKA patofizyolojisinde endotel disfonksiyonunun (ED) önemli bir rol oynadığını ileri sürmüşlerdir.²⁷ Bu çalışmaya korale olarak Sezgin ve ark. da plazma NO düzeylerini YKA hastalarında normal koroner akım (NKA) bireyelerine göre daha düşük saptamışlar ve bu durumun endotel disfonksiyonuna bağlı olduğunu belirtmişlerdir.⁵

Doppler ekokardiyografi sistolik ve/veya diyastolik disfonksiyon gibi kardiyak patolojileri değerlendirmede sensitif, pratik uygulanabilen ve invaziv olmayan bir yöntemdir. Kullanım kolaylığına karşın bu konvansiyonel yöntemin kalbin önyük, ard yükündeki değişimlerden ve aritmilerden etkilenmesi ve sonuçların değişmesi gibi birtakım kısıtlamaları vardır¹³. Ayrıca sol ventrikülün sistolik ve diyastolik fonksiyonları konvansiyonel Doppler görüntüleme ile aynı kalp siklusunda değerlendirilememektedir. Son yıllarda kullanım alanı hızla artan doku Doppler görüntüleme ise bu kısıtlamaları ortadan kaldıran, kullanımı kolay, invaziv olmayan bir tetkiktir.¹⁴

Ancak YKA, kan NO değerleri ile sol ventrikül sistolo-diyastolik fonksiyonları arasındaki ilişki henüz tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Bu çalışmayı planlamaktaki amacımız ilk önce YKA ile kan NO düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığının araştırılması, daha sonra da bu gruptaki hastalarda kan NO düzeyleri ile pulse ve doku Doppler ekokardiyografi yöntemleri kullanılarak kardiyak sistolo-diyastolik fonksiyonlar arasındaki ilişkinin incelemesidir.

II. GENEL BİLGİLER

I. BÖLÜM

KORONER DOLAŞIMIN FİZYOLOJİSİ

Koroner arterlerin temel fonksiyonu miyokarda oksijen ve besin maddesi sağlamaktır ve ihtiyaç halinde akımını 5-6 kat arttırabilir.¹⁵ Miyokard oksijen tüketimi (MVO_2) koroner kan akımı ile koroner vasküler yatak boyunca olan arteriyovenöz oksijen gradyentinin (arteryal oksijen, koroner sinüs oksijen içeriği farkı) çarpımına eşittir.

$$MVO_2 = KKA \times (A-V)O_2 \text{ (Fick eşitliği)}$$

Koroner dolaşımın miyokarda ek oksijenli kan sağlama kapasitesine koroner vasküler rezerv denir. İstirahat halinde normal koroner kan akımı (KKA) 60-90 ml/100gr/dk, O_2 tüketimi 8-10 ml/100g/dk'dır. Koroner sinüs O_2 içeriği 5 ml/100 ml kan, % O_2 satürasyonu %30, pO_2 18-20 mmHg'dır. Oksijen gereksinimindeki artış KKA artışıyla karşılanır.¹⁶

Koroner Kan Akımının Düzenlenmesi

Normal koroner kan akımı düzenlenmesi insanlarda karmaşıktır ve metabolik, otonomik ve mekanik faktörleri içerir. En önemli metabolik faktörler arasında adenozin, prostaglandinler ve endotel kaynaklı faktörler (örneğin; vazodilatör NO ve vazokonstriktör ET) yer alır. Miyokard oksijeni, karbondioksit gerilimi ve adenozin trifosfata (ATP) duyarlı potasyum kanallarının (K-ATP kanalları) da koroner kan akımının düzenlenmesinde önemli bir rolü vardır. Miyokard hücrelerinden salınan ajanlardan muhtemelen en önemlisi adenozindir. Adenozin yüksek enerjili fosfatların yıkımından elde edilir ve düşük oksijen gerilimi sebebiyle iskemi sırasında rejenere olamaz. Yıkım ürünü olan adenozin monofosfat (AMP) birikir ve adenozine dönüştürülür.

Otonomik sinir sisteminin koroner kan akımının kontrolüne katkısı oldukça azdır. Koroner kan akımında sempatik ya da parasempatik stimülasyonla olan değişiklikler, ağırlıklı olarak yüklenme koşullarında ve kontraktiledaki değişikliklere bağlıdır.

Mekanik faktörlerin koroner kan akımında temel bir etkisi vardır. Miyokard kontraksiyonu sırasında intramiyokard basıncı artar ve bunun etkisi en fazla küçük damarlarda görülür. Sonuçta ağırlıklı olarak diyastolik kan akımı paterni oluşur. Sol ön inen koroner arterden (LAD) koroner kan akımının yaklaşık %60'ı diyastol sırasında oluşur. Bu durum proksimal sağ koroner arterde (RCA) terstir. Düşük basınçlı sağ ventriküler kontraksiyonu sırasında çok daha az damar kompresyonu vardır ve sistol sırasındaki kan akımında azalma daha azdır. Sistol sırasında proksimal RCA' daki kan akımı diyastol sırasındaki akıma neredeyse eşittir. Ancak distal RCA' da (sağ ventriküler marjinal dallardan sonra) koroner kan akımı ağırlıklı olarak inferior sol ventrikülü perfüze eder ve diyastolik akım yine ağırlıktadır.

Miyokard kompresif etkileri, subendokardiyal tabakada subepikardiyal tabakadakinden daha çoktur ve bu sebeple subendokardiyumda iskemi riski fazladır. Maksimal vazodilatasyon sırasında miyokard perfüzyonu asıl olarak koroner perfüzyon basıncı ve miyokard kompresif etkileri tarafından düzenlenir. Koroner kan akımı azaldığında subendokardiyum, miyokardın iskemik olan ilk bölgesidir. Subendokardiyal iskemi, elektrokardiyografide (EKG) ST segment depresyonu ile presente olur, istirahat halinde akım normal olsa da egzersiz ya da stresle subendokardiyal iskemi gözlenebilir. Koroner arterler normal olsa bile bu etki hipertrofik sol ventrikülde özellikle belirgin olabilir.

Diyastolik Basınç-Zaman Endeksi

Koroner kan akımı, diyastolik basınç-zaman endeksi ile yakın korelasyon gösterir. Bu endeks, aorta ve sol ventrikül kavite basıncı arasındaki farkın diyastol süresi ile çarpımından elde edilir. Koroner kan akımı sistemik basınç arttığında, sol ventriküler diyastolik basıncı azaldığında ve kalp hızı yavaşladığında artabilir.

II. BÖLÜM

YAVAŞ KORONER AKIM FENOMENİ

Giriş ve Etyopatogenez: Koroner yavaş akım fenomeni anjiyografik olarak koronerleri normal ya da normale yakın olanlarda, anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişinin yavaş olmasıdır. Bu fenomen ile sıkça karşılaşılmasına karşın altta yatan mekanizma ve klinik önemi tam olarak netlik kazanmamıştır. Tipik anjinası olan ve normal koroner arterlere sahip hastalar ilk kez Kemp tarafından "Sendrom X" olarak tanımlanmıştır.¹ Bu hastalarda anjina nedeni olarak, koroner yatağın vazodilatatör rezervinin azalması sonucu gelişen miyokard iskemisi gösterilmiştir.^{2,3} Yavaş koroner akımı, 1972 yılında ilk tanımlayan Tambe ve ark. bu fenomenin koroner mikrosirkülasyondaki anormalliklere bağlı olabileceğini ileri sürmüştür.⁴ Küçük damarları tutan, skleroderması olan bir hastada yavaş akımın görülmesi bu durumu destekler bir bulgu olmuştur.¹⁷ Tebbe ve ark., transseptal sol atrium kateterizasyonu esnasında anjina ve ST elevasyonu gelişen bir hastaya yaptıkları anjiyografide YKA tespit etmişler ve bu durumu refleks arterioller resistans artışına bağlamışlardır.¹⁸ Ancak Van Lierde ve ark., YKA olan bir hastada ektazik koroner arterler ve normal koroner akım rezervi saptamışlar ve her hastada mikrosirkülasyonda bozukluk olmadığı, trombozis gibi faktörlerin de bu duruma yol açabileceği fikrini ortaya atmışlardır.¹⁹ Mangieri ve ark., 20 YKA hastasında yaptıkları sol ventrikül biyopsisi sonucunda lümen boyutunda azalmaya neden olan damar duvarı kalınlaşması, mitokondriyal anormallikler ve glikojen içeriğinde azalma tespit etmişler; aynı hastalarda akım yavaşlamasının nitrogliserin ile düzelmediğini, dipridamol ile tüm etkilenen damarlarda akımın normalize olduğunu görmüşlerdir.²⁰ Yine, mikrovasküler vazodilatatör özelliği olan ve bir T-tipi kalsiyum kanal blokeri olarak da bilinen mibefradil, YKA' lı hastalarda koroner akımı belirgin ölçüde düzeltmiştir.²¹ Bu çalışmalar ile

mikrosirkülasyondaki bozukluk açıkça ortaya konmuştur. Bu bulgulardan yola çıkılarak, YKA' nın patogeneğinde mikrovasküler bir bozukluk olduğu düşünülen kardiyak sendrom X' in bir alt grubu olduğu fikri öne sürülmüştür.¹² Koroner arterlerin yapısı ve fonksiyonlarını detaylı olarak gösterebilen intravasküler ultrasonografi (IVUS) tekniği, fraksiyone akım rezervi (FFR) ve intrakoroner basınç (pressure-wire) ölçümlerinin gelişmesi ile normal koroner arter anatomisi olarak yorumlanan vakaların bazılarının gerçekte lümen daralması ve düzensizliğine yol açmayan koroner arter hastaları olduğu gösterilmiştir.^{22,23} Bazı çalışmalarla, YKA' sı olan hastaların epikardiyal koroner arterlerinde, diffüz, non obstrüktif yaygın kalsifikasyon, diffüz intimal kalınlaşma ve damar duvarında aterom plakları olduğu saptanmıştır^{9,10,11}. Yine bu çalışmalarda, mikrosirkülasyondaki direnç artışını gösteren proksimal-distal koroner arter basıncı arasında (15.84 ± 12.11 vs. normal değer 1-10 mmHg) ve FFR değerleri (0.83 ± 0.13 vs normal değer 1.057) arasında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptandı. Sonuçta, YKA' nın küçük ve büyük damarları tutan ve mikrovasküler dirençte artışa sebep olan aterosklerotik bir süreç olduğu kanaatine varılmıştır. Bilindiği üzere koroner dolaşımın düzenlenmesinde, daha çok küçük arter ve arteriyoller düzeyinde olan, endotel aracılı metabolik otonöregülasyon çok önemlidir ve bu regülasyonun en önemli araçları NO ve endotelindir.^{24,25,26} Koroner arter hastalarında endotel fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Bu düşünceden yola çıkarak Sezgin ve ark.'nın yaptığı çalışmada, brakial arterde akım aracılı dilatasyonun YKA' lı hastalarda kontrol grubuna göre belirgin biçimde bozuk ve nitrogliserine olan dilatatör yanıtın azalmış ve bu disfonksiyonun akımın yavaşlama derecesi ile direkt ilişkili olduğu bulunmuştur⁵. Pekdemir ve ark. ve Çamsarı ve ark., istirahat ve gerek atrial "pacing" gerekse egzersiz ile oluşturulan stres sonrasında, periferik kan ve koroner sinüste endotelin-1 (ET-1) konsantrasyonlarını yüksek, NO konsantrasyonlarını düşük bulmuşlar ve endotel fonksiyonlarının bozulduğunu desteklemişlerdir.^{9,27,28} Yavaş koroner akımlı hastalarda, tüm

bu patogenetik olayların gösterdiği gibi, miyokard iskemisinin ve bunun klinik yansıması olan anjina pektorisin olması kaçınılmazdır.

Klinik Presentasyon: Tıkayıcı koroner arter hastalarında olduğu gibi YKA'lı hastaları da efor anginası^{11,22,27,28,29,30,31}, unstabil anjina pektoris ve non ST eleve miyokard infarktüsü³², ST eleve miyokard infarktüsü^{33,34} şeklinde presente olabilirler. Bazen de kateterizasyon işlemi esnasında refleks yollarla³⁵ oluşabilir. Bu hastalar, genelde, verilen antiiskemik tedaviye iyi yanıt verirler. Hastaların %84' ünde 2 yıl içinde göğüs ağrısı tekrarlar; ancak, bu hastalarda, QT dispersiyonu anlamlı olarak yüksek bulunmasına karşın kardiyak mortalitenin düşük olduğu görülmüştür.³⁶

Tanı: Anjiyografik olarak koroner akımın değerlendirilmesi, önceleri, koroner arterlerin tamamen dolması için geçen sürenin kaç kalp atım sayısı olduğuna bakılarak yapılırdı.³³ 1985' te TIMI çalışma grubunun oluşturduğu TIMI akım derecelendirilmesi (TIMI flow grading (TFG)), trombolitik verilen hastalarda sorumlu arterdeki akımı değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır³⁷(Tablo-1). Trombolitik ajanın etkinliği ve kötü sonuçlar açısından yüksek riskli olan hastaları seçmek için bu derecelendirme kullanılmıştır.^{38,39,40,41,42} Ancak, visüel değerlendirme yapılması nedeniyle kişiler arası değişkenlik fazlaca olabilmektedir.

Tablo-1: TIMI akım derecelendirmesi

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

TIMI 1: Perfüzyon olmadan penetrasyon

TIMI 2: Parsiyel perfüzyon

TIMI 3: Komplet perfüzyon

Bu nedenle, koroner akımı standardize etmek için TIMI-4 çalışmasında⁴³. TIMI kare sayısı (The TIMI frame count (TFC)) kavramı geliştirilmiştir. Sonrasında, Gibson ve ark., objektif ya da kantitatif olarak değerlendirilecek şekilde bunu düzenlemişlerdir⁴⁴. Bir koroner arterin

kontrastla dolmaya başlamasından distalde belirlenmiş bir noktaya ulaşması için gereken zaman sine-kare sayısı (cine-frame) olarak hesaplanmıştır. İlk kare, arter orjinini tamamiyle doldurup her iki kenarına dokunması ve ilerlemeye başlaması olarak; son kare ise her bir koroner için belirleyici bir distal damara ulaşması olarak belirlenmiştir. Sol ön inen arter (LAD) için bıyık “moustache” olarak adlandırılan distal bifurkasyon, sirkumfleks arter (Cx) için sorumlu lezyonu kapsayan en uzun dalın distal bifurkasyonu, sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arterin (PL) ilk yan dalının çıktığı 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 YKA hastaları olarak adlandırılmıştır.

Tedavi: Kesin bir tedavi protokolü yoktur. Kurtoğlu ve ark.⁴⁵, oral dipridamol tedavisinin etkili bir şekilde hastaların yakınmalarını azalttığı ve anjiyografik düzelme sağladığını; Demirkol ve ark.⁴⁶, sonrasında, egzersiz miyokard perfüzyon sintigrafisinde (MPS) iskemik olarak değerlendirilen YKA' lı hastalara dipridamol ile MPS yapmışlar ve 17 kişinin hepsinde de perfüzyonun düzeldiğini göstermişlerdir. Vazodilatör özelliği olan bir T-tipi kalsiyum kanal blokeri mibefradil angina sıklığını azaltarak hayat kalitesini arttırmıştır.⁴⁷ Bu hastalarda rutin onaylanmış bir tedavi olmamasına karşın antiiskemik tedavi yanında endotel fonksiyonlarının düzenlemek amacıyla anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, statinler vs. verilebilir.

III. BÖLÜM

ENDOTEL VE NİTRİK OKSİT

Endotel, damar duvarı ve dolaşan kan arasında tek sıra endotel hücrelerinden oluşmuş fonksiyonel bir bariyerdir. İnsanlarda vasküler ve kapiller sistem bin m² yüzey alanı ve 10¹³ endotel hücresi içerir. Damar endoteli, 70 kg'lık bir kişide 5 normal kalbin kitlesine veya 6 tenis kortu alanına eşit bir alanı olan en büyük endokrin organımızdır.⁴⁸

Endotel katmanı eskiden düşünüldüğü gibi kan damarlarının içini kaplayan, dokularla kan arasında bulunan pasif yarı geçirgen bir hücre tabakası değil, tersine sentezlediği ve salgıladığı mediyatörler ile vasküler homeostazda çok önemli rol oynayan, vücudun her tarafına yayılmış, pek çok yaşamsal faaliyeti yöneten bir organdır.⁴⁹

Endotel hücreleri homeostaz, vazomotorite, hücre proliferasyonu, immun reaksiyonlar ve inflamatuvar olaylarda rol alır. Normal endotelin damar homeostazında bu derece önemli rol oynamasından dolayı vazospazm, trombus oluşumu ve damar proliferasyonu ile seyreden hastalıkların patogeneğinde endotel disfonksiyonunun önemli katkıları olduğu bilinmektedir. Vücut ile kan arasındaki kritik stratejik yeri işgal eden ve birçok düzenleyici rolü üstlenen önemli bir endokrin, parakrin, otokrin ve intrakrin fonksiyonları olan bir organdır. Endotel hücrelerinin başlıca fonksiyonları ve bu fonksiyonlarda rol oynayan faktörler Tablo-2' de listelenmiştir.

Tablo-2: Vasküler Endotelyum Fizyolojisi

Vasküler tonüsünün sürdürülmesi:

- Nitrik oksit (NO)
- Prostaglandinler (prostasiklin (PGI₂), tromboksan A₂ (T_xA₂))
- Endotelial hiperpolarizan faktör
- Endotelin-1
- Angitensin II
- C-tip natriüretik peptid

Kan akışkanlığı ve tromboz dengesi

- Nitrik oksit (NO)
- Doku plazminojen aktivatörü
- Heparin
- Trombomodülin
- Prostaglandinler
- Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)
- Doku faktörü
- Von Willibrand faktörü

Damar inflamatuvar sürecinin kontrolü

- Monosit kemotaktik faktör-1 (MCP-1)
- Adhezyon moleküllerinin ekspresyonu (VCAM-1, ICAM-1, selektinler)
- İnterlökin 1,6 ve 18
- Tümör nekrozan faktör- α (TNF- α)

Endotel hasarı : Vasküler hastalıkların patogeneğinde ve trombüs oluşumunda kritik bir rol oynar. Antitrombotik-protrombotik, vazorelaksan-vazokonstriktör, büyüme inhibitörleri-uyaranları, antiinflamatuvar-proinflamatuvar olaylar arasındaki fizyopatolojik denge bozulur. Endotel tabakası fizyolojik fonksiyonlar üzerine uygunsuz ve anormal uyarılar gönderir. Klinik olarak endotel disfonksiyonu vazospazm, trombüs oluşumu, hipertansiyon ve ateroskleroz olarak karşımıza çıkar. Endotel disfonksiyonunun en sık sonucu aterosklerozdur. Bu olay endotel tabakasının yıkımı ile sonuçlanır.⁵⁰

Endotel disfonksiyonu – risk faktörleri: Hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus ve sigara gibi risk faktörleri oluşturdukları oksidatif stres yolu ile endotel disfonksiyonuna neden olabilir.⁵¹ Kardiyovasküler risk faktörleri ortaya çıktığında, homeostatik denge bozularak, vazokonstrüksiyon, hipertansiyon, tromboz, düz kas hücrelerinde proliferasyon ve damar duvarında lipid birikimi meydana gelir. Bu süreç aterosklerotik damar plağı oluşumu ile sonuçlanır.⁵²

Endotel fonksiyon göstergeleri ve diğer testler

- Plazma ve idrarda nitrik oksidin ve metabolitlerinin direkt olarak tespiti
- Nitrik okside bağılı vazomotor aktivitenin bazı fonksiyonel testler ile ölçülmesi
 - İnvaziv koroner testi
 - İnvaziv ön kol testi: Pletismografi metodu
 - Noninvaziv koroner testi-Pozitron emisyon tomografi
 - Noninvaziv ultrason metodu (akıma bağımlı vazodilatasyon)(FMD)
- Endotel fonksiyonunun dolaşımdaki markerları
 - Asimetrik dimetilarginin (NO sentazın endojen inhibitörü)
 - Endotelin-1 (ET-1)
 - Von-willebrand faktör (Vwf)
 - Doku tipi plazminojen aktivatör (t-PA)
 - Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)

Endotel tarafından salınan vazoaaktif maddeler

- Gevşetici faktörler: Nitrik oksid (NO), prostosiklin (PGI₂), hiperpolarize edici faktör, bradikinin, adrenomedüllin, vb.
- Kasıcı faktörler: Endotelin (ET-1), tromboksan A₂ (TxA₂), prostoglandin H₂ (PGH₂), anjiotensin II, serbest radikaller, vb.

Damar tonusunun sürdürülmesi ve Nitrik oksit : Endotel; damar tonusunu NO gibi vazodilatatörler ile ET gibi vazokonstriktörler arasındaki dengeyi düzenleyerek sağlar.^{53,54} NO; hipoksi, asetilkolin, bradikinin, serotonin ve artmış shear stres (artmış kan akımı) gibi çok sayıda stimulusun etkisi ile NO sentetaz (eNOS) enzimi ile endotelde L-Arginin' in L-siturillin' e oksidasyonu sırasında ortaya çıkar.⁵⁵ Bu reaksiyon kofaktör olarak nikotinamide adenin dinucleotid fosfat (NADPH) tetrahidrobiopterin (BH4) flavin adenin dinucleotid (FAD) ve flavin mononucleotid (FMN)' e gereksinim duyar. NOS enziminin üç türü vardır.; nöronal NOS (nNOS), sitokinlerin indüklediği NOS (iNOS) ve endotel kökenli NOS (eNOS). Endotelial ve nöronal NOS sentezi kalsiyum-kalmudilin tarafından aktive edilir. Diğer bir NOS türü olan iNOS' un sentezi ise agonistler ile uyarılma veya sitozolik kalsiyumdan bağımsız olup primer olarak transkripsiyon düzeyinde kontrol edilir.⁵⁶ Endotele bağımlı vazodilatasyonun değerlendirilmesinde kullanılan stimuluslar Tablo-3' de gösterilmiştir.

Tablo-3: Endotel fonksiyonları değerlendirmede vazodilatatör uyarımlar

Asetilkolin	Kan akımı (shear stress)
Bradikinin	Katekolaminler
Serotonin	A 23187
ADP, ATP	Ca-jeni ile ilişkili peptidler
Histamin	Platelet-aktive eden faktör
Trombin	Substans P

ADP: adenzin difosfat, ATP: adenzin trifosfat, A23187: Ca iyonofor

Nitrik oksit *invivo* yarılanma ömrü birkaç saniye olan serbest radikal bir gazdır ve biyolojik membranları kolayca geçebilmektedir. Endotel hücrelerinden damara ait düz kas hücrelerine difüzyonu sonrasında, guanilat siklaz enzimini aktive ederek hücre içindeki siklik guanozin monofosfat (cGMP) konsantrasyonlarını artırır ve böylelikle düz kas hücrelerinin gevşemesine yol açar.⁵⁷ Sağlıklı insanlarda endotel stimülasyonunun predominant etkisi vazodilatasyon yönündedir. Hayvanlarda hem ileti hem de direnç damarlarında NO'nun bazal salınımı olduğu kanıtlanmıştır.⁵⁸ Endotelden salınan diğer vazodilatatörler PGI₂ hiperpolarizan faktör ve bradikininidir. Vazodilatatör moleküllerin en büyük karşıtı, 21 aminoasitli bir protein ve güçlü bir vazokonstriktör olan endotelindir.⁵⁹ Kalp monositler ve vasküler endotelde yer alan lokal renin angiotensinojen sistemine (RAS) dahil Angiotensin II ve TxA₂ lokal vasküler kontroldeki diğer önemli vazokonstriktörlerdir.⁶⁰ Bazal tonus muhtemelen, endotelin ve NO ile Angiotensin II ve PGI₂ arasındaki etkileşimlerle düzenlenir. Endotelde asitilkoline bağlı vazodilatasyon, N-monomethyl-L-arginin (L-NMMA) ile eNOS inhibe edilerek engellenir. Endotel hücresi NO'yu sadece damar düz kaslarına doğru salgılamaz, ayrıca damar lümenine doğrudan salgılar. Böylece NO trombositlerin ve lokositlerin endotel üzerine adezyonunu inhibe eder. Prostosiklinle sinerjik çalışarak trombosit agregasyonunu inhibe eder. Damar düz kas hücrelerinin büyümesini inhibe eder.

Lökosit adezyonu: Normal endotelin antiinflamatuvar özellikleri, ateroskleroz ve iskemik koroner sendromları önlemede önemlidir.⁶¹ Çok sayıda adezyon molekülü lokositler ve endotel arasındaki etkileşimi sağlayan sinyaller oluşturur.⁶² Lökosit adezyonunun sadece aterosklerozun erken evrelerinde değil, plak instabilitesinde ve yırtılmasında da belirgin önemi vardır.⁶³ Ateroskleroz ve ilgili risk faktörleri nükleer faktör-k β yoluyla hücre adezyon moleküllerinin artışına neden olur. Bu yol interlökinler, TNF- α , MCP ve interferondan oluşan bir dizi sitokine

de bağlıdır.⁶⁴ NO'nun lökosit adezyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir.⁶⁵ Adezyon moleküllerinin çözünebilir şekilleri, kanda endotel aktivasyonunun belirteci olarak ölçülebilmektedir.⁶⁶

Trombosit dengesi: Antiagregan, antiadheziv özellikleriyle antitrombotik etki gösteren NO, trombositlerdeki P-selektin ekspresyonunu inhibe ederek fibrinojen bağlayan glikoprotein IIb-IIIa (GP IIb-IIIa) reseptöründe kalsiyuma bağlı yapısal değişikliği baskılar.⁶⁷ Endotel bağımlı vazodilatasyonda yetersizlik olduğunda trombositler aktive olur. Trombosit aktivasyonu kararsız koroner sendromlarda ve koroner girişimlerde tedavinin ana hedefi GP IIb-IIIa reseptör blokajı olduğu için özellikle önemlidir.⁶⁸

NO'deki azalmanın nedenleri şunlardır:

- eNOS ekspresyonunun azalması
- Yetersiz substrat (L-arginin) ve kofaktörler (tetrahidrobiopterin)
- eNOS aktivasyonunda yetersizlik
- NO parçalanma hızının artması

Son iki neden reaktif oksijen türleri (ROS) süperoksit radikalleri ve potansiyel toksik peroksinitrat üretimi ile ilişkilidir. Reaktif oksijen türleri; moleküler oksijen ve süperoksit (O_2^-), hidroksi radikali (OH^-), NO, lipid radikalleri gibi onun tüm aerobik hücresel metabolitleri için kullanılan bir terimdir. ROS'un başlıca kaynağı, damar endotelinde bulunan ksantin oksidaz, NADH / NADPH oksidaz ve eNOS' tur.⁶⁹ Nitrik oksit sentetaz (NOS) enziminin tanımlanan 3 izoformu içinde vasküler homeostaz ve dolayısıyla endotel disfonksiyon patogeneğinde en önemli rolü olan eNOS enzimidir. Tetrahidrobiopterin ve L-arginin ile bağlandığında, eNOS endotel kökenli NO yapımını katalizler. Tetrahidrobiopterin veya L-arginin ile bağlı olmadığı durumda eNOS, NO yerine O_2^- ve H_2O_2 yapımını artırır. Endotel disfonksiyonu eNOS' ın BH_4 veya L-arginin ile bağlanmasını

bozar. Sonuç olarak NO biyoaktivitesi azalırken O_2^- ve peroksinitrit ($ONOO^-$) yapımı artar. Peroksinitrit aterosklerotik lezyonlarda lipid peroksidasyonu ve köpük hücre yapımında kilit bir öneme sahiptir. Ayrıca peroksinitrit, BH_4^- i okside ederek daha çok eNOS' u bağlanmamış halde bırakır.⁷⁰ Hiperlipidemi, sigara, hipertansiyon, diyabet gibi kanıtlanmış kardiyovasküler risk faktörleri ve birtakım hastalıklar ROS'un aşırı üretimi (dolayısıyla NO parçalanmasının artması) ve oksidatif stresin artması ile ED' na yol açarlar.⁷¹ Oksidatif stresin artması ED' nun majör mekanizması olup, aynı zamanda çoğu risk faktörünün endotel fonksiyonlarını bozucu etkisinin de altında oksidan stres vardır.

IV.BÖLÜM

EKOKARDİYOĞRAFI

SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARININ BELİRLENMESİNDE EKOKARDİYOĞRAFI

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

Sistolik fonksiyonların belirlenmesinde kantitatif değerlendirme: Sol ventrikül sistolik fonksiyonları sistol sonu ve diyastol sonu endokardiyal sınırlar belirlenerek bir ya da birden fazla tomografik planda değerlendirilebilir. Bu hesaplamada modifiye Simpson tekniği en çok kullanılan tekniklerden biridir. Bu tekniklerle diyastol sonu ve sistol sonu volümler hesaplanarak atım volümü (ejeksiyon fraksiyonu) bulunabilir. Deneyimli bir araştırmacı ejeksiyon fraksiyonunu (EF) diğer kantitatif değerlendirme teknikleriyle uyumlu olarak hesaplayabilir.⁷²

Son zamanlarda ventriküler fonksiyonu değerlendirmede miyokard performans indeksi (MPI) ya da Tei indeksi denilen Doppler ölçümlere dayalı kolay ve kullanışlı bir teknik geliştirilmiştir. Tei indeksi kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını birlikte değerlendirerek ventrikülün global fonksiyonu hakkında bilgi vermektedir.⁷³ Bu indeksin önyük, ard yük, kalp hızı ve triküspit kapak yetmezliği gibi değişikliklerden bağımsız olduğu da gösterilmiştir.⁷⁴

Transmitral akımın pulse wave Doppler analizi: Pulse wave Doppler mitral kapak akım paternini kaydetmek için en uygun pozisyon Doppler dalgalarına paralel düşmesi nedeniyle apikal 2-4 boşluk olup, mitral kapak bölgesinde sample volümün anüler bölgeye veya 0.5 cm altında sol atriyum içine veya anüler çizginin 0.5-1 cm üstüne

yerleştirilmesiyle elde edilebilir. Anüler çizgiden sol ventrikül içine doğru gidildikçe mitral E akım hızında artış görülür. Mitral kapakçık uçlarından alınan trasede E akım hızının daha fazla olması kapakçık uçlarından geçen kesitte diyastolik gevşeme ve emme gücünün en fazla olmasıyla açıklanabilir.

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.⁷⁵ 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.⁷⁶ Normal değeri ortalama: 76 ± 11 msn (56-120) < 50 yaş

2-Hızlı doluş fazı (RFP=Rapid Filling Period):

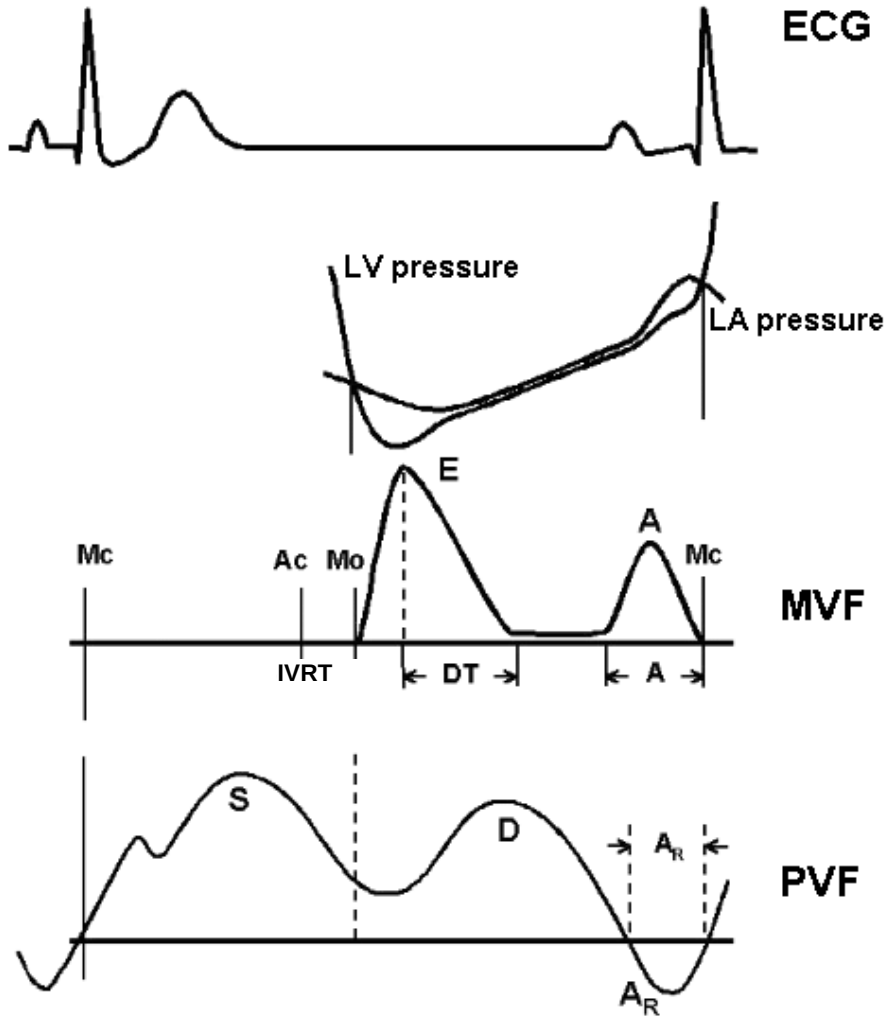
Atriyoventriküler kapakların açılmasıyla bir önceki ventrikül sistolü boyunca atriumlara dolan kan, ventrikülün gevşemesi ile beraber hızlı bir şekilde ventriküle dolmaya başlar. Böylece transmitral Doppler kayıtlarındaki E dalgası oluşur. Ventriküler diyastolik doluşun % 80' e yakın çok büyük bir kısmı bu dönemde olur.⁷⁷ Mitral E akım hızı, hız-zaman integrali ve deselerasyon zamanı (DT) değeri ile ifade edilir. Deselerasyon zamanı (DT) transmitral diyastolik basınç farkının E akım hızının pik değere ulaşmasından sonraki sıfırlama noktasına kadar geçen süredir. Mitral E akım hızı; normal değeri: 0.72 ± 0.14 m/sn (0.6-1.3) (yaş < 50).

3-Yavaş Doluş fazı (SFB=Slow filling period):

Hızlı dolum fazını, diyastazis olarak adlandırılan yavaş dolum evresi izler. Atriyal ve ventriküler basınçların eşitlenmesi ile başlayıp, atriyumların kontraksiyonuna kadar olan evredir. Bu dönem kalp hızına bağımlıdır. Kalp hızının artması ile diyastol kısaldığı için bu evre kaybolabilir. Diyastolik doluşun %5' ini oluşturur.

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. Oluşan A dalgası, akım hızı, süresi ve hız zaman integral değeri olarak ifade edilebilir. Sol ventrikül kompliyansı ve perikardiyal patojiler ile ilişkilidir. Normal değeri: 0.47 ± 0.4 (0.2-0.7) (yaş<50).



Şekil 1: Konvansiyonel Doppler ile yazdırılan mitral diyastolik akım ve eşzamanlı EKG, Pulmoner ven akımı traseleri, sol ventrikül ve atriyum içi basınç traseleri (LV: sol ventrikül, Ac: aort kapağı kapanışı, Mo: mitral kapak açılışı, Mc: mitral kapak kapanışı, IVRT: izovolumetrik relaksasyon dönemi, DT: deselerasyon süresi, MVF: mitral valv akımı, PVF: pulmoner ven akımı)

DIYASTOLİK DİSFONKSİYONUN EKOKARDİYOĞRAFİK EVRELERİ

Normal diyastolik fonksiyon sol ventrikülün gerek istirahatte gerekse egzersiz sırasında, diyastol sonu basınçta artış olmaksızın yeterli doluşunun sağlanması anlamına gelir. Normal doluş, sol ventrikül Frank Starling mekanizması ile normal atım hacminin pompalanmasını sağlar. Sol ventrikül doluşu kalbe ait ve kalp dışı pek çok faktörden etkilenen hemodinamik olaylar dizisinden oluşur. Diyastolik fonksiyonlar klinikte en sık Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilip aşağıda anlatıldığı gibi derecelendirilir.

Normal diyastolik fonksiyon:

Diyastolün ilk evresi miyokardın gevşemesidir. Sol ventrikül basıncı sol atriyum basıncının altına düştüğünde mitral kapak açılır ve sol ventrikülün hızlı erken diyastolik doluşu (E akımı) başlar. Normal koşullarda erken diyastolik doluşu etkileyen en önemli faktör, sol ventrikülün gevşeme hızıdır. Basınçlar middiyastolde eşitlenerek akım yavaşlar. Geç diyastolde, sol atriyum kontraksiyonu küçük bir gradiyent oluşturup transmitral akımı tekrar hızlandırarak, E dalgasından daha az büyüklükte ikinci bir zirveyle A dalgasını meydana getirir. Ancak sol ventrikül gevşemesi, kompliyansı ve doluş basıncı normal ise bu durum izlenir. Bu normal bireylerde $E/A > 1$, $EDT < 220$ msn' dir.⁷⁸

Evre 1 diyastolik disfonksiyon:

Sol ventrikül gevşeme hızı yavaşlamış, ancak hala normale yakın kompliyansı ve doluş basıncı olan vakalardır. Asemptomatik ya da hafif semptomatiktirler, Hafif sol atriyum genişlemesi görülebilir. $E/A < 1$, $EDT > 220$ msn' dir. $IVRT > 100$ msn'dir. Ayrıca pulmoner ven trasesinde $S > D$, doku Doppler ile $Em < 8$ cm/sn' dir.

Evre 2 diyastolik disfonksiyon (Psödonormal patern):

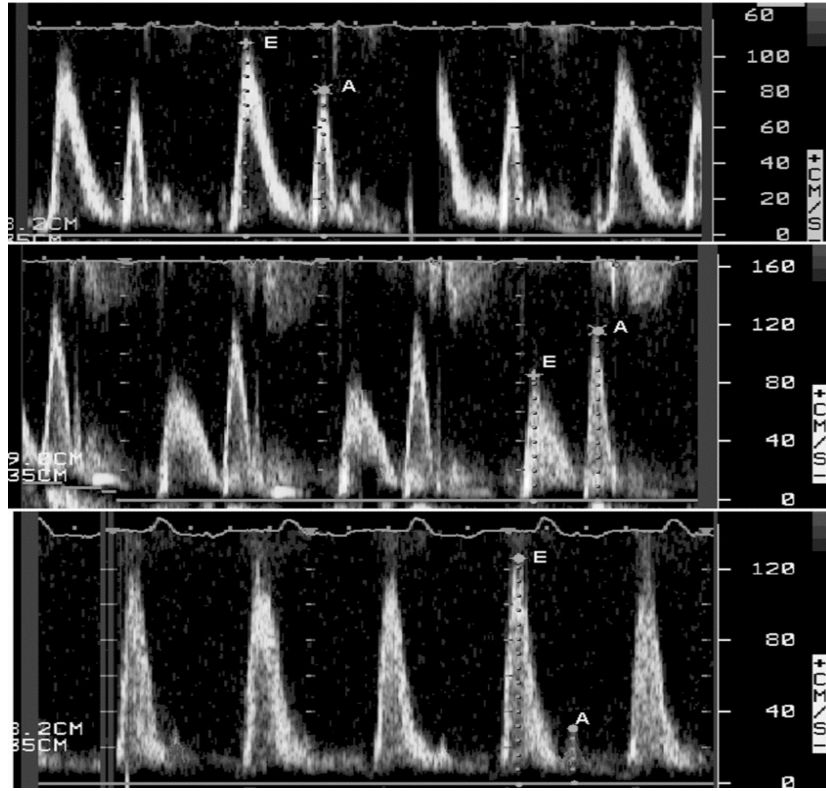
Tanısı en zor olan evredir. Standart Doppler ekokardiyografi parametreleri normal evreye benzer. Sol ventrikül gevşemesi ve kompliyansı azaldığı için doluş basıncı arttırılarak kardiyak outputun idamesi sağlanır. Transmitral Doppler trasesinde $E/A > 1$, EDT 150-200 msn, IVRT 60-100 msn' dir. Pulmoner ven trasesinde $S/D < 1$ ' dir. Doku Dopplerde $Em < 8$ cm/sn ölçülür.

Evre 3 diyastolik disfonksiyon (restriktif patern):

Relaksasyon kusurunun en ileri evresidir. LV genişlemesi ve kompliansı çok azalmış, sol atriyum basıncı ve LV sertliği belirgin artmış, erken diyastolik dolum hızları yükselmiş, deselerasyon hızı ve atriyal kontraksiyonu takiben geç dolum belirgin azalmıştır. Ciddi düzeyde kalp yetersizliği bulguları, orta-ileri derecede sol atriyum genişlemesi vardır.^{79,80,81} Buna göre, A dalga hızından daha az olan ve uzamış deselerasyon hızına sahip bir E dalga hızı, Doppler ile bozulmuş erken diyastolik relaksasyon varlığını gösterirken, artmış E dalgası hızı azalmış A dalgası hızına eşlik eden azalmış deselerasyon süresi oldukça artmış sol atriyal basınç ile birlikte non kompliyant LV yi gösterir.^{82,83}

Konvansiyonel Doppler ölçümlerinde $E/A > 2$, EDT < 150 msn, IVRT < 60 msn olarak saptanır. Pulmoner ven trasesinde S (sistolik dalga) kaybolur. Renkli M mode ile $Vp < 45$ cm/sn, doku dopler ile $Em < 8$ cm/sn saptanır.

Restriktif model, restriktif koardiyomiyopati ya da hangi nedenle olursa olsun ilerlemiş LV disfonksiyonunu göstermesine karşın perikardiyal hastalıkta da görülebilir.⁸⁴ Restriktif patern ilerlemiş konjestif kalp yetmezliği olan hatsalar da artmış mortalite hızı ile ilişkilidir.⁸⁵ Bu paternin yüklenme durumunda ki değişikliğe karşın sebat etmesi ek bir kötü prognoz işaretidir.⁸⁶



Şekil 2: Üstte normal mitral akım paterni, ortada orta düzeyde relaksasyon bozukluğu altta ise ileri düzeyde relaksasyon bozukluğunu gösteren Doppler traseleri görülmektedir

Diyastolik disfonksiyonu gösteren bu modeller klinik olarak anlamlıdır. Ancak diyastolik fonksiyon dışındaki bazı değişkenler trans mitral dolun hızlarını etkileyebilir. Trans mitral Doppler dolun parametreleri hastanın yaşı⁸⁷, kalp hızındaki değişiklikler⁸⁸, solunum⁸⁹ ve mitral kapak orifisi içindeki sample volümün pozisyonundan⁹⁰ etkilendikleri gösterilmiştir. Trans mitral akım yüklenme şartlarına çok duyarlıdır. Nitrogliserin ile LV ön yükündeki azalmalar ve vücut alt kısmında negatif basınç, diyastolik özelliklerdeki değişikliklerden bağımsız olarak erken trans mitral dolun hızlarında bariz azalmaya yol açabilirler⁹¹. LV yüklenmesinin trans mitral doluma etkisi, kardiyak disfonksiyon nedeni ile sol atriumdaki basınç artışı, erken diyastolik dolun hızlarını düzelterek bozulmuş relaksasyonu hafifleterek pseudonormalizasyona yol açar.⁹²

DOKU DOPPLER GÖRÜNTÜLEME

Doku Doppler görüntüleme (DDG) konvansiyonel PW Doppler' in modifiye bir şeklidir. İlk olarak İsaaz ve ark. tarafından 1980'lerde tarif edilmiştir. Konvansiyonel Doppler tekniğiyle kalp içerisinde düşük frekans ve hızla hareket eden kan akımı görüntülenerek yüksek frekanslı ve düşük hızlı duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku Doppler tekniğinde ise duvar filtresi kaldırılarak, NL (nyquest limiti) 10-20 cm/sn'ye düşürülmek ve gain ayarı kan akım hızları kayboluncaya kadar kısılmak suretiyle spektral Doppler trasesinde sample volümün konulduğu miyokarda ait hızların görüntülenmesi sağlanmaktadır.

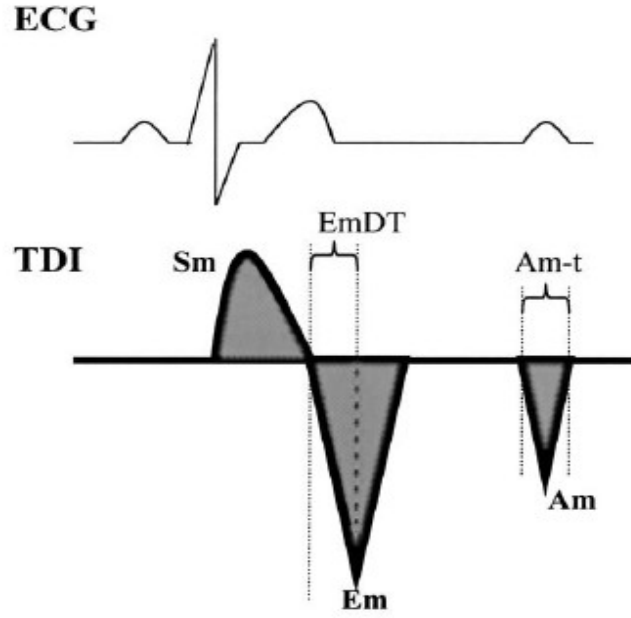
Klinik Kullanımı: Diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde DDG tekniğinin konvansiyonel yöntemlerden iki temel farkı vardır. Öncelikle, PW doku Doppler' de sample volümün konulduğu yere ait hızlar siklus boyunca elde edildiği için bölgesel sistolik ve diyastolik fonksiyonlar hakkında fikir verebilir. Bu özelliği iskemik kalp hastalıklarında uygulama alanı bulmuştur. İskeminin tetiklenmesiyle birlikte ilgili bölgede öncelikle diyastolik hızların ardından da sistolik hızların bozulduğu gösterilmiştir.

İkinci önemli fark global diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde ortaya çıkmıştır. Transmitral Doppler parametrelerinden farklı olarak apikal dört boşluk görüntüde sample volüm, sol ventrikül global fonksiyonlarını en iyi yansıtan yerleşim olması nedeniyle mitral anulus-lateral duvar kesişmesine konarak elde edilen diyastolik dalgalar, disfonksiyon ilerledikçe küçülür ve doluş basıncından nispeten bağımsız olduğu için diyastolik fonksiyon bozukluğunun hiçbir evresinde normalize olmaz.

Sohn ve ark' nın yaptığı bir çalışmada PW Doku Doppler' in preloaddan bağımsız olduğu da gösterilmiştir.⁹³

Pulse wave doku Doppler: İzometrik kontraksiyon ile başlayan tek bir pozitif sistolik S dalgasından sonra 2 negatif diyastolik dalga gelir (Şekil-3). DDG' deki diyastolik faz profili daha kompleks olup 4 klasik periyodu içerir:

- Bölgesel izovolumetrik relaksasyon zamanı (rIVRT)
- Erken doluş periyodu (Em)
- Diyastazis
- Hızlı doluş periyodu (Am)

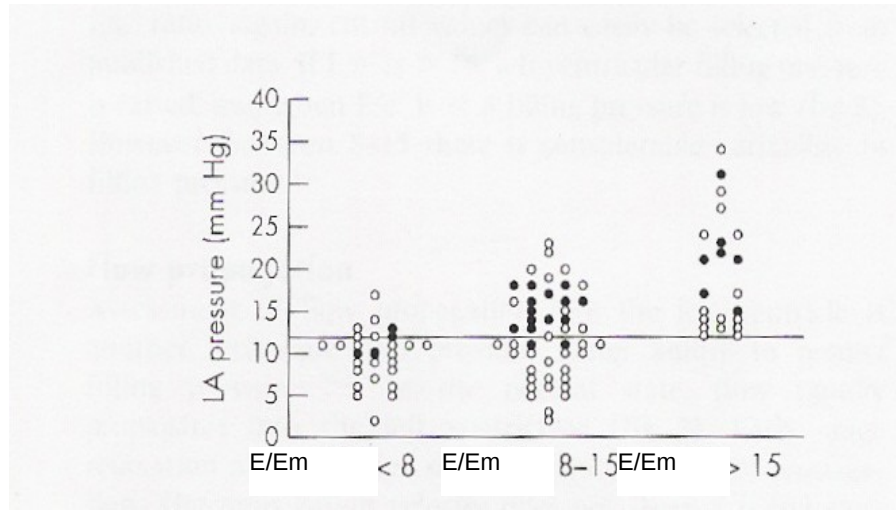


Şekil 3: Doku Doppler ile yazdırılan miyokardiyal velasitelerin şematizasyonu ve eş zamanlı EKG trasesi (EKG: Elektrokardiyografi, TDI: Doku Doppler, Sm: miyokardiyal sistolik hareket, Em: miyokardiyal E dalgası, Am: miyokardiyal A dalgası, EmDT: miyokardiyal E dalgasının deselerasyon süresi)

Doku Doppler Em velositesi ventrikülün relaksasyon süresi ile orta derecede ilişkilidir. Diyastolik disfonksiyonun başlangıcında, relaksasyon velositesi (Em) azalır ve diyastolik disfonksiyonun hemen hemen geri kalan tüm evrelerinde azalmış olarak kalır.⁹⁴

Bu yeni yöntemin yaygın olarak kullanılmasını takiben araştırmacılar mitral akımın (E) /mitral annuler velositeye (Em) oranının sol ventrikül doluş basıncını predikte edebileceğini göstermişlerdir. Bu oranın doluş basıncını predikte etmede değeri normal sinüs ritimli, sinüs taşıkardili, korunmuş sistolik fonksiyonlu, atriyal fibrilasyonlu ve hipertrofik kardiyomyopati hastalarda gösterilmiştir. Bu kombinasyon normal ve psödonormal doluş basıncını ayırma gücünü de çözebilir. Diyastolik disfonksiyonlu , fakat normal mitral akım paterni olan hastalarda 'Em' velosite azalarak, E/Em oranı artacaktır.

Bu oranın cut-off değerleri şekil-4'de gösterilmiştir.



Şekil-4: Sol atriyum (LA) basıncına göre gruplandırılmış hastalarda mitral erken doluş dalgasının mitral annulus velositesine oranlarının (E/Em) cut-off değerleri

Sonuç olarak, PWDD mitral anulus-lateral duvar bileşkesi diyastolik hızları birçok klinik durumda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılması mümkün ve pratik bir yöntemdir. Özellikle sol ventrikül doluş basıncının yükseldiği ve transmitral Doppler akımlarının güvenilirliğinin azaldığı durumlarda diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde ve sol ventrikül doluş basıncının noninvaziv tahmininde oldukça yararlıdır.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı ile başvuran, tanı için uygulanan efor stres testi pozitif olan hastalara yapılan koroner anjiyografide TIMI frame count (TFC) yöntemiyle koroner yavaş akım tespit edilen 30-65 yaş arası gönüllü 15 hasta dahil edilmiştir. Karşılaştırma için aynı demografik özelliklere sahip anjiyografisi normal koroner akımı olan 15 kişi ile de kontrol grubu oluşturulmuştur. Tüm hastalardan ve kontrol grubu olgularından aydınlatılmış onam belgesi alınmıştır. Bu çalışmada amacımız yavaş koroner akımı olan hastalar ile normal koroner akımı olan bireylerin plazma NO düzeyi ve sol ventrikül sistolo-diyastolik fonksiyonlar arasındaki ilişkinin irdelenmesi olması nedeniyle iki gruptan açlık plazma NO düzeyi bakılmış ve ekokardiyografik parametreler incelenmiştir.

Dışlanma kriterleri:

- Tip 1 ve Tip 2 Diabetes mellitus,
- Gebelik,
- Sol ventrikül konsantrik hipertrofi (LVKH) ,
- Obstrüktif koroner arter hastalığı (KAH) ,
- Ciddi kalp kapak hastalıkları ,
- Karaciğer , renal ve tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar
- Kardiyomiyopatiler ,
- Sistolik disfonksiyon (LVEF: < %40)
- Kontrolsüz hipertansiyon olarak belirlendi.

Çalışma Celal Bayar Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Ekokardiyografi ve Koroner Anjiyografi laboratuvarları ile Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

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

Koroner anjiyografi: Koroner anjiyografiler standart Judkin’s tekniği kullanılarak femoral arter yoluyla yapılmış, kontrast madde olarak Iopromide (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 35-mm cine film saniyede 25 kare hızda (25 fps) görüntülenmiştir. Koroner kan akımının kantitatif ölçümü için TIMI kare sayısı metodu kullanılmıştır.⁹⁵ 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 deyim 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 görüntülendiği an alınmıştır. LAD diğerlerinden daha uzun seyirli olduğu için bulunan değer 1,7’ ye bölünerek standardize edilmiştir. LAD için 36.2 ± 2.6 , Cx için 22.2 ± 4.1 , RCA için 20.4 ± 3.0 değerlerinin verilen standart sapmaları üzerinde kare sayısına sahip en az bir koroner arteri olan hastalar, dışlama kriterleri göz önüne alınarak, yavaş koroner akım olarak belirlendi.

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

Sistolik fonksiyonlar: Hastaların ejeksiyon fraksiyonları (EF) apikal 4 boşluk kesitlerde modifiye Simpson yöntemi kullanarak yapılmış ayrıca Doppler görüntüleme ile sample volüm mitral kapakçık uçlarına gelecek şekilde yerleştirildikten sonra transducer LV çıkış yoluna doğru yönlendirilerek IVRT, IVCT ve ET (ejeksiyon zamanı) ölçümleri alınarak Miyokard perfüzyon indeksi (MPI): $IVRT+IVCT/ET$ formülü ile Tei indeksi hesaplanmıştır.

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/s 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, AT (akselerasyon zamanı), DT , E-area, A-area, AFF (Atriyal doluş fraksiyonu), IVRT alınmıştır.

Mitral kapak E ve A akım velositelerinin en yüksek değerleri tespit edilerek E/A oranı hesaplandı. E-area adı verilen ve erken diyastolik doluş dalgasının altında kalan alan velocity-time integral (VTI) olarak cihazın elektronik planimetresi ile ölçülmüş A-area'da yine aynı yöntemle A-dalgasının altında kalan alan olarak ölçülmüştür. Akselerasyon zamanı erken diyastolik doluşun başlangıcı ile peak yaptığı nokta (E-velosite) arasında kalan zaman olarak, DT E-velosite ile erken doluşun sonlandığı nokta arasında kalan zaman aralıklarında m/s olarak ölçülmüştür. Atriyal doluş fraksiyonu ise A-alanının toplam alana bölünmesi ile bulunmuştur. Aort ve mitral kapağın aynı anda dual olarak yazdırılan görüntülerinden IVRT hesaplamaları yapılmıştır.

IVRT: Aort Doppler akımı görüldüğünde aort akımının bittiği nokta ile mitral akımın başladığı nokta arası ölçülerek hesaplanmıştır.

Doku Doppler inceleme: Cihaz TDI moduna çevrilerek apikal 4 boşluk kesitlerde 'transducer'a paralel gelecek şekilde uygun açılanma sağlanarak sample volüm mitral anulus-lateral duvar köşesine getirilmiştir. Aynı kardiyak siklusta bölgesel izovolumetrik kontraksiyon zamanı (rIVCT), bölgesel ejeksiyon zamanı (rET), bölgesel izovolumetrik relaksasyon zamanı (rIVRT), miyokardiyal E dalgası (Em), miyokardiyal A dalgası (Am), Em/Am PWDD kayıtları alınmıştır . Modifiye MPI indeksi için rIVRT ile rIVCT toplanarak rET zamanına bölünmüştür. Son olarak sol atriyum basıncı için prediktör olan E/Em oranları hesaplanmıştır.

Biyokimyasal analizler (kan NO düzeyi): Hastalardan 10 saatlik açlık sonrası sabah saat 08:00 ila 10:00 arasında venöz kan örnekleri alınmıştır. Alınan örnekler 1000 g' de 10 dakika +4°C' de santrifüj edilerek serumları ayrılmıştır. Kanlardan ayrılan serum örnekleri -20°C' de dondurularak tüm analizler toplu olarak çalışılmıştır. Biyokimyasal analizler Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Nitrik oksit çok labil bir molekül olduğu için biyolojik örneklerde analizi çok zordur. Suda çözünen ortamlarda NO moleküller oksijen ile reaksiyona girerek plazmada nitrit ve nitrat iyonları olarak birikir. Nitrik oksidin dayanıklı son ürünler analizi esnasında dayanıklı moleküller olan nitrit ve nitrat düzeylerinin toplamı analiz edilmiştir. Serum nitrit ve nitrat düzeyleri Griess metoduyla (Cortas 1990) analiz edilmiştir. Serum örnekleri Somogy reaktifi ile deproteinize edilmiş ve supernatantlar kullanılmıştır. Serum total nitrit ve nitrat birleşimi analizi için glisin tampon içinde (pH 9.7) bakır kaplı kadmiyum granülleri ve daha sonrasında sulfanilamid ile diazo reaksiyonu ve naftilen dietilen daimin ile birleşimi prensibine dayanılarak yapılmıştır. Reaksiyonun absorbanansı 545 nm' de spektrofotometre (Shimadzu Co., Japonya) ile ölçülmüştür. Kalibrasyon eğrisi için 2-10 µmol/L sodyum nitrat değişik konsantrasyonlarda kullanılarak hazırlanmıştır. Elde edilen veriler

NO metabolitleri olan nitrit ve nitratın toplam konsantrasyonunu göstermektedir ve $\mu\text{mol/L}$ olarak ifade edilmiştir. ⁹⁶

İstatiksel analiz: Verilerin analizi SPSS 10.0 bilgisayar istatistik programı kullanılarak değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama \pm standard sapma olarak gösterilmiştir. N sayısının <30 olması nedeni ile nonparametrik testler kullanılmıştır. Grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon's işaret testi, gruplar arası kıyaslamalarda ise Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatiksel anlamlılık olarak $p<0.05$ kabul edilmiştir.

IV. BULGULAR

Her iki çalışma grubunun başlangıç demografik özellikleri Tablo-4' de gösterilmiş olup değerler arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4: YKA ve NKA Gruplarının Demografik Özellikleri.

	YKA n: 15 ortalama \pmSD	NKA n: 15 ortalama \pmSD
Yaş	48.0 \pm 8.80	45.5 \pm 6.68
Cinsiyet (kadın/erkek)	7 / 8	8 / 7

YKA: Yavaş koroner akım , NKA: Normal koroner akım

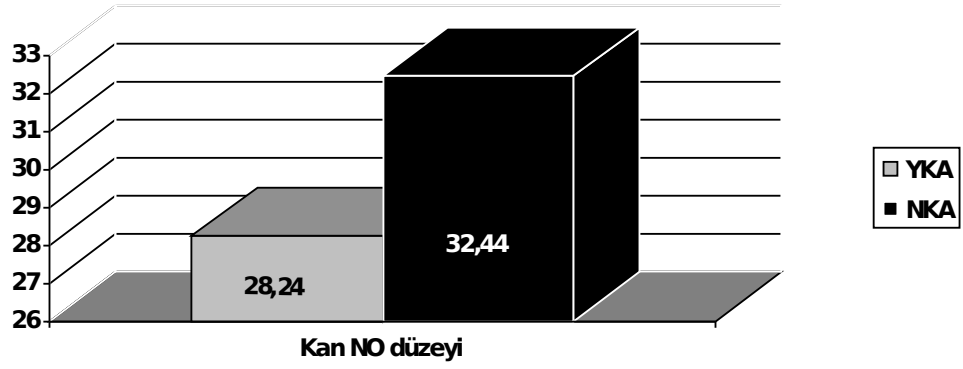
Grupların kan NO düzeyi Tablo-5' de gösterilmiştir.

Tablo 5: YKA ve NKA Gruplarının Kan NO Düzeylerinin Karşılaştırılması.

NO: Nitrik Oksid

	YKA n:15 ortalama \pmSD	NKA n:15 ortalama \pmSD	p değeri (p < 0.05)
NO Düzeyi (μmol/L)	28.24 \pm 19.12	32.44 \pm 25.13	0,0983

Yavaş koroner akım ve normal koroner akıma sahip olgular arasında kan NO düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmamasına karşın yavaş koroner akım olan grupta kan NO düzeyi daha düşük bulunmuştur.



Şekil 5: Kan NO düzeylerinin grafik olarak karşılaştırılması. (p:0.09)

Tablo 6: YKA ve NKA Gruplarının TIMI Kare Sayılarının Karşılaştırılması

	YKA n: 15 ortalama ±SD	NKA n: 15 ortalama ±SD	p değeri (p < 0.05)
cLAD	46.23 ±10.21	22.31 ± 4.93	0,0000
CX	18.40 ± 4.99	16.66 ± 2.22	0,0251
RCA	19.66 ± 7.07	14.13 ± 1.72	0,0032

LAD: Sol ön inen arter, **CX:** Sirkumflex arter, **RCA:** Sağ koroner arter

Hastaların anjiyografilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen TIMI kare sayısı, beklendiği gibi YKA grubunda belirgin olarak daha fazlaydı (Tablo-6).

Tablo 7: YKA ve NKA Gruplarının LV Sistolik ve Diyastolik Parametrelerinin Konvansiyonel Ekokardiyografi ile Karşılaştırılması.

	YKA n: 15 ortalama ±SD	NKA n: 15 ortalama ±SD	p değeri (p < 0.05)
E (cm/sn)	68.46 ± 19.51	74.46 ± 15.21	0.0493
A (cm/sn)	67.73 ± 14.57	66.73 ± 13.16	0.0967
E / A	1.11 ± 0.23	1.16 ± 0.28	0.0633
E ALAN (cm)	12.21 ± 2.11	11.56 ± 2.84	0,0468
A ALAN (cm)	6.62 ± 2.12	6.61 ± 2.59	0.0694
AFF (%)	0.62 ± 0.07	0.36±0.07	0.0739
AT (m/sn)	79.46 ± 24.95	90.00 ± 18.40	0.0290
DT (m/sn)	159.0 ± 60.58	177.20 ± 48.78	0.0507
IVRT (m/sn)	99.86 ± 17.91	102.46 ± 18.32	0.0983
IVCT (m/sn)	63.66 ± 18.78	63.00 ± 18.47	0.0819
ET (m/sn)	270.0 ± 31.41	267.20 ± 24.20	0.0740
LVEF (%)	60.67 ± 16.80	65.93 ± 3.01	0.0357
MPI (%)	0.61 ± 0.16	0.62 ± 0.16	0.0983

AFF: Atriyal doluş fraksiyonu, **AT:** Akselerasyon zamanı, **DT:** Deselerasyon zamanı, **IVRT:** İzovolumetrik relaksasyon zamanı, **IVCT:** İzovolumetrik kontraksiyon zamanı, **ET:** Ejeksiyon zamanı, **MPI:** Miyokard performans indeksi

Tablo 8: YKA ve NKA Gruplarının LV Sistolik ve Diyastolik Parametrelerinin Doku Doppler Ekokardiyografi İle Karşılaştırılması.

	YKA n: 15 ortalama \pmSD	NKA n: 15 ortalama \pmSD	p değeri (p < 0.05)
Em (cm/sn)	10.95 \pm 2.79	13.03 \pm 2.33	0.0051
Am (cm/sn)	9.77 \pm 2.42	9.56 \pm 2.72	0.0660
Em / Am	1.17 \pm 0.36	1.42 \pm 0.32	0.0056
rIVRT (m/sn)	95.53 \pm 22.78	82.26 \pm 19.46	0.0056
rIVCT (m/sn)	67.33 \pm 15.76	63.66 \pm 16.61	0.0531
rET (m/sn)	255.73 \pm 48.20	280.33 \pm 34.46	0.0164
mpi (%)	0.68 \pm 0.24	0.52 \pm 0.17	0,0078
E/Em	7.13 \pm 2.12	5.84 \pm 1.49	0.0059

Em; miyokardiyal E dalgası, **Am:** miyokardiyal A dalgası, **rIVRT:** Doku Doppler bölgesel relaksasyon zamanı, **rIVCT:** Doku Doppler bölgesel kontraksiyon zamanı, **rET:** Doku Doppler sistolik akım zamanı, **mpi:** Doku Doppler performans indeksi, **E/Em:** Mitral E dalgasının mitral annulus Em velositesine oranı

Sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları: Her iki grubun LV sistolik ve diyastolik parametreleri Tablo-7 ve Tablo-8' de gösterilmiştir. Konvansiyonel ekokardiyografi ile yapılan ölçümlerde E velosite, E alan E/ A, AT YKA grubunda anlamlı olarak daha düşük gözlenmiştir. Sistolik fonksiyon parametresi olarak kullanılan LV EF (%) NKA grubuyla karşılaştırıldığında YKA grubunda anlamlı olarak daha düşük gözlenmiştir (Tablo-7).

Doku Doppler çalışmamızda da pulse wave (PW) Doppler' e uygun olarak Em velosite ve Em/Am oranı YKA grubunda anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir. Fakat konvansiyonel Doppler' e göre doku Doppler ile YKA grubunda rIVRT anlamlı olarak daha uzun ve rET de anlamlı olarak daha kısa olarak saptanmıştır (Tablo-8).

Çalışmamızda sol atriyum basınç prediktörü olan E/Em oranı YKA grubunda NKA grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Sol ventrikül global fonksiyon parametresi olan MPI (Tei indeksi) konvansiyonel Doppler ile ölçümde her iki grup arasında anlamlı fark gözlenmezken doku Doppler ile ölçülen mpi (modifiye tei indeksi) YKA grubunda anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.

V. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıkların insidansı ve prevelansı yıllar içinde artış göstermiş ve günümüzde tüm toplumlar için en önde gelen mortalite ve morbidite nedeni olmuştur. Kardiyovasküler hastalıkların tanısı, takibi ve tedavisi ilerleyen teknoloji ile daha kolay hale gelmiştir. Tanı ve tedavide önemli mesafeler kat edilmesine karşın bu yeterli olmamaktadır.

Yavaş koroner akım 1972 yılında ilk tanımlayan Tambe ve ark. bu fenomenin koroner mikrosirkülasyondaki anormalliklere bağlı olabileceğini ileri sürmüştür. Önceleri, göğüs ağrısı, pozitif efor testi ve normal koroner anjiyografi üçlüsü ile tanı alan Kardiyak Sendrom 'X' in bir alt grubu olabileceği öne sürülmekteydi.¹² Her iki durumda da ET düzeyi yüksekliği ve NO konsantrasyonu düşüklüğünün saptanması ve son zamanlarda yapılan intrakoroner basınç ölçümleri ile mikrovasküler dirençte artış saptanması aralarındaki ilişkiyi doğrular nitelikte bulgular vermekteydi. Visüalize edilebilen aterosklerotik lezyonlarının olmaması sebebiyle YKA'lı hastaların koroner arter duvar yapıları normal kabul edilir, olayın suçlusu olarak mikrovasküler direnç artışı gösterilirdi. Ancak, IVUS tekniğinin geliştirilmesi ile, bu hastaların koroner arterlerinin normal olmadığı, aksine, damar duvarında yaygın ateromatöz değişiklikler ve kalsifikasyonların olduğu gözlenmiştir.¹⁰ Bu bulguların neticesinde, YKA'yı KAH alt tipi olarak görmek daha doğru olacaktır. Uzun süreli takiplerde, YKA olanlarda tekrarlayan iskemi ve miyokard infarktüsü gelişme sıklığının sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir.⁹⁷

Pekdemir ve ark. ve Çamsarı ve ark., istirahatte ve gerek atrial "pacing" gerekse egzersiz ile oluşturulan stres sonrasında, periferik kan ve koroner sinüste endotelin-1 (ET-1) konsantrasyonlarını yüksek, NO konsantrasyonlarını düşük bulmuşlar ve endotel fonksiyonlarının bozulduğunu desteklemişlerdir.^{9,27,28}

Sezgin ve ark.⁵ yaptığı çalışmada YKA hastalarında plazma NO düzeylerinin NKA bireyelerine göre daha düşük olduğu bulunmuş ve bu durumun endotel disfonksiyona bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Bu

bulgularla korele olarak Zeiher ve ark.⁹⁸ normal koroner arteriogram ve efor anjinal hastalarda egzersiz nedenli miyokard iskemisinin mekanizmasının koroner endotel disfonksiyonu olabileceği belirtilmiştir. Özellikle endotel kaynaklı NO biyoyararlanımında azalma sonucu oluşan endotel disfonksiyonu, ateroskleroz patogenezinde ve komplikasyonlarının oluşmasında erken evrede anahtar rolü olan sistemik bir bozukluktur.⁹⁹

Bizim çalışmamızda YKA hastaları ile NKA bireylerinin plazma NO düzeyleri arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı fark saptanmamasına karşın YKA hastalarında plazma NO daha düşük bulunmuştur. Yavaş koroner akım ve NKA gruplarının LV sistolik ve diyastolik parametreleri ekokardiyografi ile karşılaştırılmıştır. Sistolik fonksiyon parametresini gösteren LV EF YKA hastalarında anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Diyastolik fonksiyon parametreleri (E velosite, Em velosite, E Alan, E/A, Em/Am, AT, rIVRT anlamlı olarak YKA' da daha az) konvansiyonel Doppler ve doku Doppler ile karşılaştırılmış ve YKA hastalarında NKA bireyelerine göre diyastolik fonksiyon parametreleri anlamlı olarak bozuk saptanmıştır. Sol atriyum basıncını göstermede prediktör olarak kabul edilen diyastolik fonksiyonları değerlendirmekte kullanılan E/Em oranı (mitral erken doluş dalgasının / mitral anulus velositesine oranı) her iki grupta da cut off değeri olarak kabul edilen 8'in altında olduğu saptanmıştır.⁹⁴ Fakat YKA hastalarında NKA bireyelerine göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Sol ventrikülün hem sistolik hem de diyastolik performansının birlikte değerlendirilmesine imkan veren Tei indeksinin (MPI) konvansiyonel Doppler ile değerlendirmede her iki grup arasında fark saptanmazken aynı kardiyak siklusta sistolik ve diyastolik fonksiyonu birlikte değerlendirmesiyle avantaj gösteren doku Doppler modifiye tei indeksi (mpi) YKA grubunda anlamlı olarak daha yüksek gözlenmiştir. Harada ve ark' nın çalışmasında modifiye tei indeksi, LV miyokardiyal performansı değerlendirmede pulse Doppler MPI' ya alternatif bir yöntem olarak gösterilmektedir.¹⁰⁰

Kardiyak hastalıklarda en erken bozulan diyastolik fonksiyonlardır. Ateroskleroz tanısında ise ilk bulgu endotel disfonksiyonudur. Her iki bozuklukta klinik olarak kardiyak hastalık ortaya çıkmadan non invaziv yöntemlerle saptanabilmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda plazma NO düzeyi düşüklüğü ile korele olarak konvansiyonel ve doku Doppler incelemede gerek diyastolik gerekse sistolik fonksiyonların YKA hastalarında normal bireylere göre bozuk olması YKA fenomen patogenezinde endotel disfonksiyon olduğunu ve endotelyal hasarda plazma NO düzeyinin azalmasının rol oynayabileceğini göstermektedir.

VI. SONUÇ VE ÖNERİLER

Araştırmamızda yavaş koroner akım hastaları ile sağlıklı bireylerin endotel fonksiyonlarında regülatör rol oynayan NO' nun plazma düzeyleri karşılaştırılmış ve istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Fakat YKA hastalarında NO düzeyleri daha düşük olarak bulunmuştur. Anlamlı fark saptanmaması hasta sayısının yetersiz olması ve koroner sinüs yerine periferik damarlardan alınan kanda NO düzeyi bakılması ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda konvansiyonel ekokardiyografi ve doku Doppler ile sistolik ve diyastolik fonksiyon parametreleri değerlendirme sonucu YKA hastalarında hem sistolik hem de diyastolik parametrelerinde bozulma olduğunun saptanması, bu fenomenin miyokard iskemi nedeni olabileceğini düşündürmekte ve YKA' yı koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak değerlendirilmesi gerektiğini savunan görüşleri desteklemektedir.

VII. ÖZET

Bu çalışmada YKA hastaları ve NKA bireyleri arasında kan NO düzeyi ile ekokardiyografik sistolo-diyastolik fonksiyonlar arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla çalışmaya, göğüs ağrısı ile kardiyoloji polikliniğine başvuran ve tanı için yapılan efor stres testi pozitif olan hastalara yapılan koroner anjiyografide TIMI frame count (TFC) yöntemiyle koroner yavaş akım tespit edilen 30-65 yaş arası gönüllü 15 hasta dahil edilmiştir. Normal koroner arterleri olan 15 kişi de kontrol grubunu oluşturmuştur. Tip 1 ve tip 2 Diabetes mellitus, gebelik, sol ventrikül konsantrik hipertrofi (LVKH) , obstrüktif koroner arter hastalığı (KAH) , ciddi kapak hastalıkları , karaciğer , renal ve tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar kardiyomiyopatiler , sistolik disfonksiyon (LVEF:<%40) ve kontrolsüz hipertansiyonu olanlar çalışma dışında bırakılmıştır.

Tüm hastaların kan NO düzeyleri ölçülmüş, sol ventrikül sistolik fonksiyonları Vivid-3 Image Point ekokardiyografiyle iki boyutlu, apikal 4 boşluk pencerede modifiye Simpson yöntemi kullanılarak, diyastolik fonksiyonlar ise pulse ve doku Doppler görüntüleme kullanarak değerlendirilmiştir.

Yavaş koroner akım saptanan hastalarda kan NO düzeyi 28.24 ± 19.12 ve NKA bireylerinin kan NO düzeyi 32.44 ± 25.13 ($\mu\text{mol/L}$) saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmamasına karşın YKA olan grupta kan NO düzeyi daha düşük bulunmuştur. Ekokardiyografik incelemelerde ayrıca YKA hastalarında sistolik ve diyastolik fonksiyonlar NKA' sı olan kontrol grubuna göre anlamlı olarak bozulma gözlenmiştir.

VIII. SUMMARY

The relation between the systolo-diastolic parameters evaluated by echocardiography and NO blood levels had been investigated in this study. 15 volunteers aged between 30 and 65 who had been referred to the cardiology outpatient clinic for investigation of chest pain were enrolled in the study. They all had positive treadmill stress test and coronary angiography revealing slow coronary flow assessed by TIMI frame count. 15 people with normal coronary arteries had been taken as the control group. The patients with uncontrolled hypertension, chronic obstructive coronary disease, type 1 and type 2 diabetes mellitus, left ventricular hypertrophy evaluated with echocardiography, serious valvular disease, liver kidney or thyroid disease, cardiomyopathies and left ventricular systolic dysfunction (LVEF:<40) had been excluded.

All patients had plasma NO levels measurements. Their left ventricular systolic function were assessed using the two dimensional Vivid-3 Image point echocardiography on apical four chamber view using modified Simpson method. Diastolic functions were evaluated with pulsed and tissue doppler technics.

In patients with slow coronary flow (SCF) and the normal group, the NO plasma level had been found respectively 28.24 ± 19.12 and 32.44 ± 25.13 ($\mu\text{mol/L}$). Even though there was no statistically significant difference between both groups, the slow coronary flow patients tend to have lower NO levels. The patients with SCF had altered systolic and diastolic functions compared to the control group.

IX. KAYNAKLAR

- ¹- Kemp HG, Vokoanas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med* 1973; 54: 735-42
- ²- Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *JACC* 1983; 1: 1359-73
- ³- Holdright DR, Lindsay DC, Clarke D, Fox K, Poole-Wilson RA, Collins P. Coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Br Heart J* 1993;70: 513-9
- ⁴- Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries-A new angiographic finding. *Am Heart J* 1972; 84: 66-71
- ⁵- Sezgin AT, Sigirci M, Barutcu I. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 155-161
- ⁶ - 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
- ⁷ - Mangieri M, Machiarelli G, Ciavolella M, Barilla F, Avella A, Martinotti A, et al. Slow coronary flow: Clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diag* 1996; 37: 375-381
- ⁸ - Kurtoğlu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001; 87(Suppl 8A): 777-779
- ⁹ - Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Doven O, Katircibasi MT, Muslu N. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid rate atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol* 2004; 97(1): 35-41
- ¹⁰- Pekdemir H, Cin VG, Camsari A, Akkus MN, Doven O, Parmaksiz HT. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol* 2004; 59(2): 127-33
- ¹¹- Cin VG, Pekdemir H, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Parmaksiz HT, Katircibasi MT, Doven O. Diffuse Intimal Thickening of Coronary Arteries in Slow Coronary Flow. *Japan Heart J*. 2003; 44: 907,919
- ¹²- Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: A distinct angiographic subgroup in Syndrome X. *Angiology*. 2001; 52(8): 507-14
- ¹³- Apstein CS, Eberly FR. Diastolic functional dysfunction with exercise hypertrophy, ischemia and heart failure. *Cardiologia* 43: 1269-1279
- ¹⁴- Fernandez G, Zamarano J, Azeveda J. Doppler Tissue Imaging echocardiography. Madrid, PA: McGraw-Hill/Interamericana de espana, 1998: 153-61

- 15- Bassenge E, Heusch G. Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1990; 116: 77-165
- 16- Marcus ML. *The Coronary Circulation in Health and Disease* New York:McGraw-Hill;1983
- 17- Gupta MP, Zoneraich S, Zeitlin W, Zoneraich O, D'Angelo W. Scleroderma heart disease with slow flow velocity in coronary arteries. *Chest* 1975; 67(1): 116-9
- 18- Tebbe U, Neuhaus KL, Kreuzer H. Slow flow in the coronary artery system and ST elevation in the ECG in the left atrium catheterization. *Z Kardiol* 1984; 73(12): 789-91
- 19- Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, DeGeest H, Piessens J. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with "slow dye progression" in the coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 23(2): 117-20
- 20- Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37(4): 375-81
- 21- Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Friedman SB, Horowitz JD. The angiographic benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *JACC* 2004;44(1): 57-62
- 22- Nakatani S, Yamagishi M, Tavaai J, et al. Assessment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound application of simultaneous measurement of luminal area and pressure. *Circulation* 1995; 91:2904-10
- 23- Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenager and young adults: evidence from intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 2705-10
- 24- Bassenge E, Ruuse R. Endothelial modulation of coronary tone. *Prog Cardiovasc Dis.* 198, 30: 349-380
- 25- Marcus ML. *The Coronary Circulation in Health and Disease* New York:McGraw-Hill;1983
- 26- 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
- 27- Camsari A, Pekdemir H, Cicek D, et al. Endothelin -1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circulation* 2003; 67: 1022-28
- 28- Pekdemir H, Cicek D, Camsari A, et al. The relationship between plasma endothelin-1, nitric oxide levels, and heart rate variability in patients with coronary slow flow. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004, 9(1): 24-33
- 29- Yaymaci B, Dagdelen S, Bozbuga N, Demirkol O, Say B, Guzelmeric F, Dindar I. The response of the myocardial metabolism to atrial pacing in patients with coronary slow flow.

Int J Cardiol 2001; 78(2): 151-6

- ³⁰- Turkmen M, Barutcu I, Esen AM, Karakaya O, Esen O , Basaran Y. Comparison of exercise QRS amplitude changes in patients with slow coronary flow versus significant coronary stenosis. *Jpn Heart J* 2004; 45: 419-428
- ³¹- Cesar LA, Ramires JA, Serrana Junior CV, Meneghetti JC, et al. Slow coronary runoff in patient with angina pectoris: clinical significance and thalium-201 scintigraphic study. *Braz Med Biol Res.* 1996; 29(5): 605-13
- ³²- Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JB. The coronary slow flow phenomenon –a new coronary microvascular disorder. *Cardiology.* 2002; 97(4): 197-202
- ³³- Burckhart BA, Mukerji V, Alpert MA. Coronary artery slow flow associated with angina pectoris and hypertension—a case report. *Angiology.* 1998;49(6); 483-7
- ³⁴- Kapoor A, Goel PK, Gupta S. Slow coronary flow—a cause for angina with ST elevation and normal coronary arteries. A case report. *Int J Cardiol.* 1998; 67(3): 257-61
- ³⁵- Tebbe U, Neuhaus KL, Kreuzer H. Slow flow in the coronary system and ST elevation in the ECG in left atrium catheterization. *Z kardiol.* 1984; 73(12): 789-91
- ³⁶- Atak R, Turhan H, SEzgin AT; et al. Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003; 8(2): 107-11
- ³⁷- The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial. *N Eng J Med.* 1985;312: 932-36
- ³⁸- The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Eng J Med.* 1993; 329: 673-82
- ³⁹- The GUSTO Angiographic Invetigators. The effects of tPA, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after myocardial infarction. *N Eng J Med.* 1993; 329: 1615-1622
- ⁴⁰- Van De Werf F. Discrepancies between the effects of coronary reperfusion on survival and left ventricular function. *Lancet.* 1989; 1: 1367-69
- ⁴¹- Vogt A; von Essen, Tebbe U, et al. Impact of early reperfusion status of the infarct related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21: 1391-95
- ⁴²- Karagonius L, Sorensen SG, Menlove RL, MOreno F, Anderson JL, for the TEAM-2 Investigators. Does thrombolysis in myocardial infarction perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 study. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19:1-10
- ⁴³- Cannon CP, McCabe CH, et al and the TIMI-4 Investigators. Comparison of ront loaded recom. tPA, anistreplase, and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction.: results of TIMI-4 trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1602-10

- 44- Gibson CM, Cannon CP; Daley WL, Dodge JT; Alexander B Jr, Marble SJ; et al TIMI frame count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996; 93: 879-88
- 45- 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
- 46- Demirkol MO, Yaymaci B, Mutlu B. Dipyridamol myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patient with slow coronary flow. *Coron Artery Dis*. 2002;13(4): 223-9
- 47- Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Friedman SB, Horowitz JD. The angiographic benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *JACC* 2004;44(1): 57-62
- 48- Gimbrone MA. Vascular endothelium: Nature's blood container. In Gimbrone MA Jr (ed.). *Vascular endothelium in homeostasis and thrombosis*. Edinburgh : Churchill Livingstone, 1986;pp:1-13
- 49- Petty RG, Pearson JD. Endothelium-the axis of vascular health and disease. *J R Coll Physicians* 1989;23:92-101
- 50- Rubanyi GM: The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1993;22 (suppl 14):S1-S4
- 51- Müller MM, Griesmacher A. Markers of endothelial dysfunction. *Clin Chem Lab Med* 2000;38(2):77-85
- 52- Raitakari OT, Celermajer DS. Testing for endothelial dysfunction. *Ann Med* 2000;32:293-304
- 53- Moncada S, Higgs A. The L-Arginine-NO pathway. *N Engl J med* 1993;329: 2002-2012
- 54- Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-376
- 55- Ross DD, Palmar RMJ, Marcada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure, *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 85: 3375-3378
- 56- Duffy SJ, Keaney JF Jr., Holbrook M, et al. Short-and long-term black tea consumption reverses endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 151-6
- 57- Vallance P, Chan N. Endothelial function and nitric oxide: clinical relevance. *Heart* 2001; 85: 342-350
- 58- Qyyumi AA, Dakok N, Andrews NP, et al. Nitric oxide activity in the human coronary circulation. *J Clin Invest* 1995; 95: 1747-1755
- 59- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S Goto K, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produce cells. *Nature* 1988; 332: 411-415

- ⁶⁰- Vogel R.A. Measurement of endothelial function by brachial artery Flow-mediated vasodilation. *Am J Cardiol* 2001; 88 (suppl): 31-34
- ⁶¹- Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 92: 657-671
- ⁶²- Lunscinkas FW, Gimbrone MA. Endothelial-dependent mechanisms in chronic inflammatory leukocyte recruitment. *Ann Rev Med* 1996; 47: 413-421
- ⁶³- Crea F, Biasucci LM, Bufton A, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997. 80 suppl: 10-16
- ⁶⁴- Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kB-A pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J med* 1997; 336: 1066-1071
- ⁶⁵- Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 4651-4655
- ⁶⁶- Pavi G, Romano M, Mazzotti A, et al. Increased levels of soluble P-selectin in hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1998; 97: 953-957
- ⁶⁷- Michelson AD, Benoit SE, Furman MI, et al. Effect of endothelium derived relaxing factor/nitric oxide on platelet surface glycoproteins. *Am J Physiol* 1996; 270: 1640-1648
- ⁶⁸- The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb-IIIa receptor in high-risk coronary angioplasty. *N Engl J med* 1994; 330: 549-555
- ⁶⁹- Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840-844
- ⁷⁰- Fenster BE, Tsao PS, Rockson SG. Endothelial dysfunction: clinical strategies for treating oxidant stress. *Am Heart J*. 2003 Aug; 146(2): 218-226
- ⁷¹- Tomasian D, Keaney JF, Vita JA. Antioxidants and the bioactivity of endothelium-derived nitric oxide. *Cardiovasc Res*. 2000 Aug 18; 47(3): 426-435
- ⁷²- Tei C new non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995; 26: 396-404
- ⁷³- Lax JA, Bermann AM, Cianciulli TF, et al. Estimation of the ejection fraction in patients with myocardial infarction obtained from the combined index of systolic and diastolic left ventricular function: a new method. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 116-123
- ⁷⁴- Tokushima T, Reid CL, Gardin JM. Left ventricular diastolic function in the elderly. *Am J Geriatr Cardiol*. 2001 Jan-Feb; 10(1): 20-29. Review
- ⁷⁵- Chen W, Gibson D. Relation of isovolumic relaxation to left ventricular wall movement in man. *Br Heart J* 1979; 42: 51-56.
- ⁷⁶- 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.

- ⁷⁷- Enar R. Temel Kardiyoloji, semiyoloji ve kardiovasküler hastalıklar. Ankara: Nobel tıp kitabevi, 2007:21.
- ⁷⁸- Stlörk T, Müler RM, Piske G, et al. Noninvasive measurement of left ventricular filling pressure by means of transmitral pulsed Doppler ultrasound. *Am J Cardiol* 1989;64:655-660.
- ⁷⁹- Feigenbaum H. Echocardiography. 5th ed. Pennsylvania: Lea & Febiger, 1994: 151-8.
- ⁸⁰- Quinones MA. Doppler assessment of left ventricular diastolic function. In:Nanda, N.,ed. 2nd ed. Pennsylvania: Lea & Febiger 1993:197-215.
- ⁸¹- Little WC, Downes TR. Clinical evaluation of left ventricular diastolic performance. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 32: 273-90.
- ⁸²- Cohen GI, Pietrolungo JF, Thomas JD, Klein AL. A practical guide to assessment of ventricular diastolic function using Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27;1753-1760.
- ⁸³- Pai RG, Suzuki M, Heywood JT, et al. Mitral A velocity wave transit time to the outflow tract as a measure of left ventricular diastolic stiffness: Hemodynamic correlations in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1994; 84:553-557.
- ⁸⁴- Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Cardiac tamponade and pericardial effusion: Respiratory variation in transvalvular flow velocities studied by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:1020-1030.
- ⁸⁵- Xie G-Y, Berk MR, Smith MD, et al. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:132-139.
- ⁸⁶- Pozzoli M, Traversi E, Cioffi G, et al. Loading manipulations improve the prognostic value of Doppler evaluation of mitral flow in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1997; 95:1222-1230.
- ⁸⁷- Miyatake K, O'Kamoto M, Knoshita N, et al. Augmentation of atrial contribution to left ventricular inflow with aging as assessed by intracardiac Doppler flowmetry. *Am J Cardiol* 1984; 53:586-589.
- ⁸⁸- Appleton C, Carucci M, Henry C, Olajos M. Influence of incremental changes in heart rate on mitral flow velocity: Assessment of lightly sedated, conscious dogs. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:227-236.
- ⁸⁹- Dabestani A, Takenaka K, Allen B, et al. Effects of spontaneous respiration on left ventricular filling assessed by pulsed Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1988;61:1356-1358
- ⁹⁰- Pearson AC, et al. Effect of sample volume location on pulsed Doppler-echocardiographic evaluation of left ventricular filling. *Am J Cardiac Imaging* 1988;21:40.

- ⁹¹- Choong CY, Abascal VM, Thomas JD, et al. Combined influence of ventricular loading and relaxation on the transmitral flow velocity profile in dogs measured by Doppler echocardiography. *Circulation* 1988; 78:672-683.
- ⁹²- Klein AL, Hatle L, Burstow DJ, et al. Doppler characterization of left ventricular diastolic function in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:1017-1026.
- ⁹³- Ommen S, Nishimura A. A clinical approach to the assesment of left ventricular diastolic function by Doppler echocardiography. *Heart* 2003; 89: 12-23
- ⁹⁴- Ommen S, Nishimura A, Appleton CP, 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: 1788-1794
- ⁹⁵- Gibson CM, Cannon CP; Daley WL, Dodge JT; Alexander B Jr, Marble SJ; et al TIMI frame count: A quantitative method of assesing coronary artery flow. *Circulation*. 1996; 93: 879-88
- ⁹⁶- Cortas NK, Wakid NW. Determination of inorganic nitrate in serum and urine by a kinetic cadmium-reduction method. *Clin Chem* 1990; 36:1440-1443.
- ⁹⁷- Chambers J, Bass C. Chest pain with normal coronary anatomy: a review of natural history and possible etiologic factors. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 33: 161-84.
- ⁹⁸- Zeiher AM, Krause T, Schachinger V, Minners J, Moser E. Impaired endothelium-dependent vasodilatation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995; 91: 2345-52.
- ⁹⁹- Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Eng J Med* 1997; 337: 408-16. (Review)
- ¹⁰⁰- Harada K, Tamura M, Toyono M, et al. Assessment of global left ventricular function by tissue Doppler Imaging. *The American Journal of Cardiology* 2001; 88: 927-932