

**T.C.
FATİH ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**YAVAŞ KORONER AKIM SAPTANAN HASTALARDA
TROMBİN İLE AKTİVE
EDİLEBİLEN FİBRİNOLİZİS İNHİBİTÖRÜNÜN ROLÜ**

**DR. MAKBULE NUR YILDIRIM
UZMANLIK TEZİ**

ANKARA - 2010

**T.C.
FATİH ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**YAVAŞ KORONER AKIM SAPTANAN HASTALARDA
TROMBİN İLE AKTİVE
EDİLEBİLEN FİBRİNOLİZİS İNHİBİTÖRÜNÜN ROLÜ**

DR. MAKBULE NUR YILDIRIM

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Yusuf Selçoki

ANKARA – 2010

ÖNSÖZ

Kardiyoloji ihtisası yaptığım dönemde bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen hocalarım Prof. Dr. Beyhan Eryonucu, Yrd. Doç. Dr. İnci Aslı Atar ve tezimin her aşamasında destek veren tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Yusuf Selçoki' ye, tezin laboratuvar aşamasında yardımlarından dolayı Dr. Sema Uysal' a, birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve bölüm çalışanlarına, ihtisasımın tüm aşamalarında desteğini hissettiğim aileme, ihtisasımın son yılında hayatıma girerek desteğini esirgemeyen eşime
Teşekkür ederim.

Makbule Nur YILDIRIM

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfalar</u>
Önsöz	i
İçindekiler	ii
Özet	iii
İngilizce Özet (Abstract)	v
Kısaltmalar	vii
Şekil Listesi	ix
Tablo Listesi	x
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Kan akımının lokal kontrolü	3
2.1.1. Kan akımı dinamiği	3
2.1.2. Kan damarlarının endotelial kontrolü	5
2.1.3. Kan damarlarının nöronal kontrolü	6
2.2. Koroner arter fiziolojisi	7
2.2.1. Koroner kan akımını etkileyen fiziksel faktörler	8
2.2.2. Koroner kan akımını etkileyen metabolik faktörler	9
2.2.3. Koroner kan akımını etkileyen humoral faktörler	10
2.2.4. Koroner kan akımını etkileyen nöral faktörler	12
2.2.5. Koroner refleksler	12
2.2.6. Koroner kollateral dolaşım	13
2.3. Yavaş koroner akım fenomeni	13
2.3.1. Tanım	13
2.3.2. Tarihçe ve epidemiyoloji	14
2.3.3. Patogenez	15
2.3.4. Klinik	21
2.3.5. Tanı	22
2.3.6. Tedavi	24
2.4. Trombin ile aktive edilebilen fibrinoliz inhibitörü (TAFİ)	25
2.4.1. TAFİ'nin özellikleri	25
2.4.2. TAFİ'nin fibrinoliz ve koagülasyondaki yeri	28
3. Materyal ve Metod	32
3.1. Çalışma grubu	32
3.2. TAFİ Ag ölçümü	33
3.3. Koroner anjiyografi	33
3.4. Yavaş koroner akım tespiti ve TIMI kare sayısı	34
3.5. İstatistiksel inceleme	34
4. Bulgular	36
4.1. Temel demografik ve klinik özellikler	36
4.2. TAFİ Ag düzeylerine ait standart grafik ve sonucu	38
4.3. Plazma TAFİ Ag düzeyi ile cinsiyet arasındaki ilişki	40
4.4. Plazma TAFİ Ag düzeyi ile bireylerin klinik özellikleri arasındaki ilişki	41
4.5. Diğer laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması	44
5. Tartışma	46
6. Sonuç	54
7. Kaynaklar	55

ÖZET

YAVAŞ KORONER AKIM SAPTANAN HASTALARDA TROMBİN İLE AKTİVE EDİLEBİLEN FİBRİNOLİZİS İNHİBİTÖRÜNÜN ROLÜ

Yavaş koroner akım (YKA) fenomeni, epikardial damarlarda darlık olmaksızın koroner anjiyografi sırasında opak maddenin yavaş ilerlemesi ile karakterizedir. YKA fenomeninin patofizyolojik mekanizması net değildir. Aterosklerozun erken evresi, küçük damar disfonksiyonu, dilate koronopati, vazodilatör ve vazokonstriktör faktörler arasındaki dengesizlik, trombosit fonksiyon bozukluğu ve inflamasyon YKA patogenezinde öne sürülen hipotezlerdir. Bu hipotezlerden ateroskleroz ve inflamasyon patogenezinde en yaygın kabul gören mekanizmalardır.

Trombin ile aktive edilebilir fibrinoliz inhibitörü (TAFİ); son zamanlarda tanımlanan, koagülasyon ve fibrinolitik sistem üzerinde önemli role sahip yeni bir fibrinoliz inhibitörüdür. TAFİ' nin inflamasyon ve koroner arter hastalığında ateroskleroz gelişiminde de rol oynadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Literatürde, anjiyografik olarak YKA saptanan hastalarda TAFİ düzeyleri konusunda yapılmış bir çalışma yoktur.

Çalışmamızda, YKA saptanan hastalarda TAFİ antijen (Ag) düzeylerini ve TAFİ Ag düzeylerinin diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisini incelemeyi amaçladık. Çalışma grubunu YKA saptanan 41 hasta ve kontrol grubunu ise normal koroner akıma sahip 46 kişi oluşturdu. Her bireyde TAFİ Ag düzeylerine bakıldı. Kontrol ve çalışma grubu arasında TAFİ Ag düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu ($p < 0,05$). TAFİ Ag düzeyleri YKA grubunda kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksekti ($132,21 \pm 21,14$ ve $122,15 \pm 21,59$). Bununla birlikte, TAFİ Ag düzeyleri ile akut faz reaktanlarından olan C- reaktif protein (CRP) düzeyleri arasında pozitif korelasyon

mevcuttu. Bulgularımız, daha önce yapılmış olan çalışmalardaki inflamasyon gelişiminde TAFİ' nin rol oynayabileceği fikrini desteklemekteydi.

TAFİ' nin, YKA gelişiminde diğer klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşünmekteyiz. YKA gelişiminde TAFİ Ag düzeylerinin önemine dair yapılacak daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Yavaş koroner akım, trombin ile aktive edilebilen fibrinolizis inhibitörü, ateroskleroz, koroner arter hastalığı, inflamasyon.

İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)

THE ROLE OF THROMBIN ACTIVATABLE FIBRINOLYSIS INHIBITOR IN SLOW CORONARY FLOW

The slow coronary flow (SCF) phenomenon is characterized with slow progression of angiographic contrast in the coronary arteries in the absence of stenosis in the epicardial vessels. The pathophysiological mechanisms of SCF phenomenon remain uncertain. Several hypotheses however, have been suggested for SCF phenomenon, including a form of early phase of atherosclerosis, small vessel dysfunction, dilatation of coronary vessels, imbalance between vasoconstrictor and vasodilatory factors, platelet function disorder and inflammation. Atherosclerosis and inflammation are the most accepted mechanisms for pathogenesis of SCF.

Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) was described as a new inhibitor of fibrinolysis recently and plays an important role in coagulation and fibrinolysis. In previous studies, the role of TAFI was determined in inflammation and evolution of atherosclerosis in coronary artery disease. There are no data available about TAFI levels in patients with SCF phenomenon investigated by angiography.

We aimed to evaluate TAFI Ag levels in patients with SCF and the association of TAFI Ag level with traditional cardiovascular risk factors in our study. The study group constituted angiographically of 41 patients with SCF and 46 patients with normal coronary flow as the control group. The levels of TAFI Ag of every individual were determined. Between control and study group there was meaningful difference statistically in the levels of TAFI Ag ($p < 0.05$). TAFI Ag level was significantly higher in SCF group than control group ($132,21 \pm 21,14$ versus $122,15 \pm 21,59$). In addition, TAFI Ag levels were positively correlated with C-reactive protein (CRP) known as an

acute phase reactant. Our findings support the idea of previous studies that increased TAFI levels may be associated with inflammation.

We have demonstrated that TAFI might be a risk factor for the development of SCF independently of conventional cardiovascular risk factors. Further large studies are required to evaluate the importance of TAFI antigen levels in relation to the development of SCF.

KEYWORDS: Slow coronary flow, thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, atherosclerosis, coronary artery disease, inflammation.

KISALTMALAR

aa: aminoasit

Ach: asetilkolin

ADH: antidiüretik hormon

ADP: adenzin difosfat

Ag II: anjiyotensin II

AMP: adenzin monofosfat

AS: ateroskleroz

ATP: adenzin trifosfat

cGMP: siklik guanozin monofosfat

CRP: C-reaktif protein

DM: diyabetes mellitus

ET 1: endotelin 1

EDRF: endotel kaynaklı gevşetici faktör

EDCF: endotel kaynaklı kasıcı faktör

FFR: fractional flow reserve

HT: hipertansiyon

HPL: hiperlipidemi

IVUS: intravasküler ultrasonografi

KAH: koroner arter hastalığı

NE: norepinefrin

NO: Nitrik oksit

NKA: normal koroner akım

pCO₂: parsiyel karbondioksit basıncı

PGI₂: prostasiklin 2

pO₂: parsiyel oksijen basıncı

TAFİ: trombin ile aktive edilebilen fibrinolizis inhibitörü

TAFİa: aktive trombin ile aktive edilebilen fibrinolizis inhibitörü

TAFİ Ag: trombin ile aktive edilebilen fibrinolizis inhibitörü antijeni

TGF β: transforming growth factor beta (dönüştürücü büyüme faktörü beta)

t-PA: doku plazminojen aktivatörü

YKA: yavaş koroner akım

YKAF: yavaş koroner akım fenomeni

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfalar</u>
Şekil 1: TIMI kare sayısı metodu. İlk ve son kare tanımlaması ve distal belirleyici noktalar.	24
Şekil 2: TAFİ gen ve proteinine genel bakış.	26
Şekil 3: TAFİ' nin aktivasyonu ve trombin- trombomodulin kompleksi tarafından TAFİa' nın inaktivasyonu.	27
Şekil 4: Kan koagülasyon modeli.	30
Şekil 5: TAFİ Ag derişimlerinin standartlara karşılık gelen konsantrasyon grafiği.	39
Şekil 6: Plazma TAFİ Ag düzeylerinin grafik olarak karşılaştırılması	40

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: YKA ve NKA gruplarının ortalama yaşları.	36
Tablo 2: Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin klinik özellikleri.	37
Tablo 3: YKA grubunun TIMI Kare Sayıları.	38
Tablo 4: YKA ve NKA gruplarının plazma TAFİ Ag düzeylerinin karşılaştırılması.	39
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubundaki erkek ve kadın bireylerin plazma TAFİ Ag düzeyi açısından karşılaştırılması.	41
Tablo 6: Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin klinik özellikleri ile plazma TAFİ Ag düzeylerinin karşılaştırılması.	43
Tablo 7: Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin TAFİ Ag düzeyleri ve diğer laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılması	44
Tablo 8: TAFİ, CRP, üre, kreatinin ve fibrinojenin kendi aralarındaki ilişki.	45

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde halen en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Koroner arter hastalığında (KAH) aterosklerotik süreç ve tedavisine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisindeki gelişmelere rağmen bu hastalıklar ölüm nedeni olarak birinci sırada yer almakta ve hayat kalitesini önemli derecede azaltmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı ölüm nedenleri listesinde 2020 yılında KAH birinci sırayı alacaktır (1).

Koroner anjiyografi yapılan hastaların bir kısmında ciddi darlığa neden olan ya da olmayan KAH tespit edilir. Darlığa neden olan lezyonlar, lezyonun ciddiyeti, yerleşimi ve bulunduğu damara bağlı olarak skorlanmakta ve belirli bir risk oranı belirlenebilmektedir. Ciddi darlığa neden olan lezyonlar, transkatater yolla ya da cerrahi olarak tedavi edilmektedir. Bunun yanı sıra yapılan anjiyografik incelemelerde normal koroner anatomik yapı görülmesine karşın verilen opak maddenin daha yavaş ilerlediği gözlemlenmiş ve bu durum farklı bir kategoride değerlendirilerek “Yavaş Koroner Akım” (YKA) ya da “Yavaş Koroner Akım Fenomeni” (YKAF) olarak adlandırılmıştır (2). Gensini ve arkadaşları tarafından tanımlanan TIMI kare sayısı metodu ile objektif olarak YKAF tanısı konulabilmektedir.

Bugüne kadar YKA' ya neden olabilecek etiyolojik faktörlerle ilgili çok sayıda araştırma yapılmış olmakla birlikte, bu konu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Kardiyovasküler hastalıkların çoğunun birden fazla faktörün etkisiyle ortaya çıktığı bilinmektedir. YKA etyopatogenezi ile ilgili yapılmış çalışmalarda, çok çeşitli faktörlerin bu fenomenin ortaya çıkmasında rol oynayabileceği gösterilmiştir. YKA' ya neden olabilecek etiyolojik faktörler arasında endotel disfonksiyonu, ateroskleroz,

mikrovasküler disfonksiyon, koroner arterlerin dilatasyonu, vazodilatör ve vazokonstriktör faktörler arasındaki dengesizlik ve inflamasyon yer almaktadır (2-6).

YKA ile ilgili çalışmalarda KAH risk faktörleri de göz önünde tutularak ateroskleroza neden olabilecek faktörler araştırılmıştır. Geleneksel aterosklerotik risk faktörleri KAH oluşumundaki nedenlerin ancak bir kısmını açıklayabilmektedir. Son yıllardaki çalışmalar yeni risk faktörlerinin saptanması üzerine odaklanmıştır.

Trombin ile aktive edilebilen fibrinolizis inhibitörü (TAFİ) insan plazmasından izole edilen bir zimojen olup, hemostatik mekanizmalarda önemli rolü olduğu saptanmıştır. Trombin tarafından aktive olan molekül, plazminojenin fibrin ile etkileşimini engellemektedir. Bu durum fibrinin yıkımını yavaşlatmaktadır. Fibrinolitik sistemdeki bu yavaşlamanın sonucunda tromboza eğilim artmaktadır. TAFİ' nin koagülasyon ve fibrinolitik sistem üzerindeki hassas rolünden dolayı KAH etyopatogenezinde rol oynayabileceği düşünülmüştür. Literatürde bu konuda yapılmış olan birçok çalışma vardır. Ancak YKA etyopatogenezindeki rolüne dair bir çalışma yapılmamıştır.

Bu çalışmada; TIMI kare sayısına göre YKA saptanan bireylerle, normal koroner akım (NKA) bulunan bireyleri plazma TAFİ antijen (TAFİ Ag) düzeyleri açısından araştırmayı, TAFİ Ag düzeylerinin, YKAF ve geleneksel kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkisini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kan Akımının Lokal Kontrolü

2.1.1. Kan akımı dinamiği

Dolaşımın en temel kurallarından biri her dokunun kendi kan akımını metabolik gereksinimlerine göre kendisinin belirlemesidir. Dokular aşağıdaki faktörler nedeniyle kan akımına ihtiyaç duyarlar:

1. Oksijenin dokulara taşınması
2. Glikoz, amino asitler, yağ asitleri gibi besin maddelerinin dokulara taşınması
3. Karbon dioksidin dokulardan uzaklaştırılması
4. Hidrojen iyonlarının dokulardan uzaklaştırılması
5. Dokulardaki diğer iyonların konsantrasyonlarının dengelenmesi
6. Çeşitli hormonların ve spesifik moleküllerin farklı dokulara taşınması

Vücudun herhangi bir organına giden kan akımının miktarı, arteriyel ve venöz basınç farkı ve organdaki vasküler direnç ile belirlenir. Yemek yeme, egzersiz ve stres gibi birçok durumda, arteriyovenöz (A-V) basınç farkının değişmesine rağmen kan akımı dağılımındaki değişiklikler dokunun vasküler direnci ile belirlenir (7, 8). Vasküler direnç ise damar çapındaki değişiklik ve yeni vasküler kanalların açılması sonucu oluşur. Vasküler direncin çoğu küçük arter ve arteriyoller seviyesinde belirlenir.

Direnç (Resistance): $R = 80 \times \text{İki nokta arasındaki ortalama basınç farkı } (\Delta P) / \text{iki nokta arasındaki ortalama kan akımı } (F)$ formülü ile hesaplanır (9).

İletkenlik, damarda belli bir basınç farkıyla akan kan miktarının ölçüsüdür ve genellikle ml/sn/mmHg olarak ifade edilir. İletkenlik damar direnci ile ters, damar çapı ile doğru orantılıdır.

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

Damar içinde laminer akım vardır. Laminer akım; kanın uzun, düz bir damardan sabit bir hızda akışı olarak tanımlanır. Damara değen dış tabakadaki sıvı molekülleri, çeperle arasındaki adhezyon kuvveti nedeniyle zor; ortadaki sıvı daha hızlı hareket eder. Küçük damarlarda hemen bütün kan kitlesi çepere yakın olduğu için çok yavaş akar, orta kesimde hızlı akış yoktur. Damar içi total kan akımının ortalama hızı;

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

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

Yine buradan yola çıkarak, Poiseulle yasası olarak bilinen eşitlik bulunur. Bu eşitliğe göre; belli bir zamandaki kan akımı miktarı (Q), hızın (V), enine kesit alanı (πr^2) ile çarpımına eşittir. $Q(\text{akım}) = V \times \pi r^2 = \pi \times \Delta P \times r^4 / 8 \times n \times l$

Normal kan damarlarının tümü bir miktar genişleyebilme özelliğine sahiptir. Artan intralüminal basınç, damar duvarındaki transmural basıncı ve damar çapını artırır. Akım, geniş bir perfüzyon basıncı aralığında sabit tutulmaktadır. Damarın gerilmesine bağlı olarak düz kasların kasılmasına “miyojenik tonus” denir. Miyojenik tonus kan akımının lokal otoregülasyonunda önemli rol oynar (10). Vasküler tonusun düzenlenmesinde (damar dinamiği) rol alan major faktörler şunlardır:

1. Metabolik, kimyasal ve hormonal maddeler

2. Basınç

3. Akım

4. Kan damarlarını innerve eden otonom sinir sistemi ve lokal olarak salınan norepinefrin (NE) ve asetilkolindir (Ach) (11).

Çoğu sistemik arterde ve olasılıkla venlerde, hipoksiye ve/veya parsiyel karbondioksit basıncı (pCO_2) artışına vasodilatasyon ile cevap verilir. Nitrik oksit (NO) olarak da bilinen endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF), endotelin, nöropeptidler ve diğer vasoaktif peptidler, prostaglandinler, laktik asid, histamin ve bilinmeyen bir çok metabolik ürünler damar dinamiğinin lokal kontrolünde çok önemlidir (12, 13). Beyin damarları pCO_2 ' ye, koroner damarlar ise parsiyel oksijen basıncına (pO_2) daha duyarlıdır (14). Hipoksi çok aşırı olmadığı müddetçe, hipoksiye olan vasodilatör yanıt, direkt pO_2 etkisinden ziyade metabolit olan adenzin aracılığı ile olur. Bu metabolik etkenler, çoğu dokuda otonom sinir sistemi ile sinerjistik olarak çalışırlar (15).

2.1.2. Kan damarlarının endotelial kontrolü

Endotel, arteriyel ve arterioler tonusun düzenlenmesinde aktif rol oynar. Endotelden salınan NO, siklik guanozin monofosfat (cGMP) aracılığı ile hücre içi serbest kalsiyumu azaltarak vazodilatasyona neden olur (16). NO; Ach, adenzin mono fosfat (AMP), adenzin difosfat (ADP), adenzin trifosfat (ATP), substans P, histamin, bradikinin ve serotonin gibi birçok vazoaktif maddeye verilen lokal vasküler cevabın önemli bir modülatörüdür. Damar yatağında artmış akımla oluşan sıyrıma (shear) stresine cevap olarak endotelden NO salınır ve vazodilatasyona sebep olur.

Prostasiklin I2 (PGI2), endotelden salınıp vazodilatasyona neden olmaktadır. PG I2 ek olarak trombosit adezyonunun inhibisyonuna katkıda bulunur. Nitratlar, sodyum nitroprussid, hidrojen iyonları, adenozin, CO₂ ve K⁺ damar düz kaslarına endotel aracısız direkt etki ederler.

Endotel, vazokonstriksiyona neden olan endotelin ve endotel kaynaklı kasıcı faktör (EDCF) salgılar. Anjiotensin II (AgII), epinefrin, antidiüretik hormon (ADH), trombin gibi koagulasyon ürünleri, sitokinler, serbest oksijen (O₂) radikalleri ve dönüştürücü büyüme faktörü-beta (transformig growth factor-beta, TGF- β) gibi aktive trombosit ürünleri endotelin salınımını arttıırırlar (17).

2.1.3. Kan damarlarının nöronal kontrolü

Kan damarlarının kontrolünde 3 ana sinir lifi önemlidir:

1. Sempatik vazokonstriktör lifler
2. Sempatik vazodilatör lifler
3. Parasempatik vazodilatör lifler

Sempatik vazokonstriktör lifler, tüm arterler ve venlerde bulunurken kapillerlerde bulunmaz. NE, α -1 reseptörlere bağlanarak vazokonstriksiyona neden olur. Bu lifler, lokal kontrolde çok önemlidir. Egzersiz esnasında, çalışan kaslar ve vital organlara kan akımını yönlendirmek için; çalışmayan kaslarda, bu liflerin etkisiyle vazokonstriksiyon olur. Ek olarak bu lifler, karotis sinüs ve aortik ark gerim reseptörleri, karotis kemoreseptörleri, intratorasik vasküler yatağın düşük basınç alanlarındaki gerim reseptörleri aracılığı ile olan refleks değişiklikler için major yol oluşturur (18). Bu liflerin etkileri, serebral ve koroner damarlarda çok hafiftir.

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

2.2. Koroner Arter Fizyolojisi

Normal koroner dolaşım değişen şartlar altında kalbin oksijen ihtiyacını karşılayabilir ve bu akım gerektiğinde istirahatteki akımın 5-6 katına çıkabilir. İnsanda ortalama dinlenme koroner kan akımı 225 ml/dk' dır. Kalp kasının her gramı 0,7- 0,8 ml kan alır, bu değer toplam kalp debisinin % 4- 5' idir. Ağır egzersizde genç bir erişkinde kalp debisi 4- 7 kat artabilir.

Koroner damar akım rezervi, koroner dolaşımın miyokarda ek oksijenli kan sağlayabilme kapasitesidir. İstirahat sırasında oksijen tüketimi yaklaşık 8-10ml/100g/dk olarak ölçülmüştür.

Fick eşitliğine göre miyokardiyal oksijen tüketimi (MVO_2), koroner kan akımı (KKA) ve koroner yataktaki arteriyovenöz oksijen farkının “(A-V) O_2 ” bir ürünüdür.

$$MVO_2 = KKA \times (A-V)O_2$$

Koroner sinüsteeki kanın 100 ml' de 5 ml oksijen bulunur. Bu değer %30 saturasyona ve 18-20 mmHg parsiyel oksijen basıncına denk düşmektedir. Sonuç olarak; kandan oksijen serbestleşmesi artırılarak kalbin artan oksijen ihtiyacının çok küçük bir kısmı karşılanabilir. Bu nedenle artan ihtiyacı karşılamak için koroner arterin kan akımını artırabilme yetenekleri (koroner akım rezervi) çok önemlidir.

Koroner arterlerde kan akımını belirleyen iki faktör vardır. Bunlar; sistemin iki ucu arasındaki basınç farkı ve akıma karşı olan dirençtir. Koroner yatakta sistemin bir ucunda aort, diğer ucunda ise koroner akımın koroner sinüs aracılığı ile drene olduğu sağ atrium vardır. Bu iki uç arasındaki basınç farkı koroner perfüzyon basıncı olarak bilinir (19).

Koroner perfüzyon basıncındaki değişikliklere rağmen miyokardın bölgesel kan akımı sabit seviyede tutulabilmektedir. Koroner kan akımının otoregülasyonu denen bu fenomen, arterioller ve prekapillerin vazodilatasyonu tarafından sağlanır (20).

Deneysel çalışmalar koroner perfüzyon basıncının 60-130 mmHg değerleri arasında değişiminin koroner kan akımında herhangi bir değişikliğe neden olmadığını göstermiştir. Bu basınç aralığı otoregülatuar aralık olarak tanımlanır. Perfüzyon basıncının 60 mmHg altına düştüğü veya tüm vazodilatör rezervin kullanıldığı noktadan itibaren kan akımı azalır (21).

2.2.1. Koroner kan akımını etkileyen fiziksel faktörler

Koroner kan akımının esas belirleyicileri; arteriyel basınç gradiyenti (Aort kökü basıncı-sol ventriküler diyastolik basınç) ve basınç süresidir. Koroner arterlerin geniş bir perfüzyon basınç yelpazesi vardır ve bunu oluşturan koroner arter tonusundaki değişikliklerdir. Koroner arterin tonusu miyojenik değişiklikler yoluyla oluşan otoregülasyon mekanizmasıyla sağlanır (22).

Koroner kan akımı; konjenital koroner arter anomalileri, aterosklerotik koroner arter daralması, trombozis veya vazokonstriksiyon gibi efektif koroner arter perfüzyon basıncını azaltan faktörler nedeniyle azalabilir. Genel olarak istirahat sırasındaki

koroner akımın belirgin olarak azalması için damar kısa kesit alanının en az 2/3 oranında azalması gerekmektedir.

Ventriküler sistol sırasında, sol ventrikül intramiyokardiyal koroner damarlar belirgin derecede baskılanır ve intramiyokardiyal kan akımı engellenir hatta retrograd bir akım oluşur (23). Sistolik intramiyokardiyal koroner arter baskılanmasına ek olarak, sistol sırasında koroner arterlerin bükülmesine ve eğilmesine bağlı olarak artan sürtünme kuvveti de koroner kan akımını azaltır. Bundan dolayı sol ventrikül koroner kan akımı ihtiyacının büyük kısmını diyastol sırasında alırken, sağ ventrikül sistol ve diyastol sırasında hemen hemen aynı miktarda koroner kan akımı alır.

Doku basıncı ve özellikle sol ventrikül diyastolik basıncı koroner kan akımını etkiler. Özellikle sol ventrikül fonksiyonu bozulmuş ve beraberinde arteriyel hipotansiyonu olan hastalarda subendokardiyal kan akımı azalabilir. Koroner sinüs veya sağ atriyum basıncının yükselmesi de koroner kan akımını etkileyebilir ancak koroner arter hastalığı olmayanlarda belirgin bir etkisi yoktur. Kan viskozitesi de koroner kan akımını etkileyebilen fiziksel faktörlerden birisidir (23).

2.2.2. Koroner kan akımını etkileyen metabolik faktörler

Koroner kan akımı, artan miyokardiyal oksijen ihtiyacıyla doğru orantılı olarak artar. Koroner kan akımındaki artışın büyük kısmı, metabolik otonüregülasyona sekonder gelişen koroner vazodilatasyon aracılığı ile olur. Koroner dolaşımın metabolik otonüregülasyonundan çok sayıda faktör sorumludur.

Adenozin bir koroner vazodilatatördür ve koroner direncin metabolik kontrolünde esas rolü oynayabilir (24). Etki eden diğer faktörler; farklı nükleotidler, prostoglandinler, karbondioksit, EDRF ve pH' yı içerir (25). Oksijen basıncı

mediyatörlerin salınımını etkileyerek indirek olarak koroner rezistansı ayarlayabilir. pH ve pCO₂' deki değişikliklerde oksijen, hemoglobin ayrılma eğrisini etkileyerek miyokardiyal oksijenizasyonu, kan akımını değiştirmeksizin bir miktar artırabilir (26). Lokal olarak üretilen Ag II inotropiyi ve kronotropiyi etkileyebildiği gibi koroner kan akımı düzenlenmesinde de yardımcı olabilir (27-30).

Koroner endotel, koroner tonusun ayarlanmasında önemli bir role sahiptir ve EDRF olarak bilinen NO salgılayarak vazodilatasyon oluştururken, endotelin ile vazokonstriksiyona neden olur.

Prostaglandinler vazodilatasyon oluşturabilmelerine rağmen, koroner direncin kontrolünde birincil rolleri olmadığı düşünülmektedir. Bununla birlikte bazı çalışmalarda son derece vazokonstriktör bir madde olan tromboksan A₂' nin koroner spazm oluşumunda önemli olabileceği ileri sürülmüştür (31-33). Serotonin ve vazopressin koroner vazokonstriksiyon oluştururlar. Lokal olarak gelişen ateroskleroz alfa-agonistlerin, NE, serotonin veya histaminin vazokonstriktör etkilerini artırır (34-36). Bu tür bir artış koroner spazma neden olabilmektedir. Koroner damar endotelinin veya endotel fonksiyonunun fokal kaybı, dilatasyonu sağlayan EDRF mekanizmasının kaybına neden olur. Bu durumda Ach, hastalıklı koroner damarlarda paradoksal vazokonstriksiyon oluşturur (37-42).

2.2.3. Koroner kan akımını etkileyen humoral faktörler

NE ve epinefrin gibi katekolaminler koroner damarlardaki alfa reseptörleri uyarırlar ve direk koroner vazokonstriksiyon oluştururlar. Fakat artan miyokardiyal kontraktilite ve oksijen tüketimine bağlı olarak, NE ve epinefrinin dolaşım üzerinde etkisi kana salınan dozla değişiklik gösterir. Bununla beraber etkileri genellikle hafif koroner

vazodilatasyon şeklidir. İsoproterenol beta adrenerjik vazodilatör reseptörleri uyarır ve hayvanlarda koroner venöz oksijen saturasyonunda artışa neden olur.

Ag II koroner vazokonstriksiyon oluşturmakla kalmayıp aynı zamanda sistemik basıncı, sol ventrikül duvar stresini, kalp hızını ve miyokardiyal kontraktiliteyi artırarak miyokardiyal oksijen tüketimini artırır. Ayrıca koroner vazodilatasyon oluşturan prostaglandin E2 ve F salınmasına da neden olabilir. Vazopressinin direkt koroner vazokonstriksiyon oluşturur (26).

Tiroid hormonu kontraktilite ve kalp hızı artışına bağlı olarak oksijen tüketimini artırır ve bunun sonucu olarak indirek koroner vazodilatasyon oluşturur. Adrenal steroidler; sistemik hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi oluşturarak koroner kan akımını olumsuz etkilerler. Glukagon kalp hızı ve kontraktilite artışına bağlı sekonder koroner vazodilatasyon yapar (26).

Adenozin ve Ach normal damarlarda belirgin vazodilatasyon oluşturur. Koroner aterosklerozlu ve endotel disfonksiyonlu hastalarda Ach paradoksal olarak koroner vazokonstriksiyon oluşturabilir. Histamin ve serotonin hem direkt hem de indirekt olarak koroner vazodilatasyon oluşturur. Bradikinin prostaglandinler aracılığı ile koroner kan akımını artırır (43). Substance P, endotel bağımlı koroner vazodilatasyon oluşturur, fakat koroner kan akımı düzenlenmesindeki rolü bilinmemektedir. Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), koroner vazodilatasyona neden olabilmektedir (44). Prostaglandinlerin çoğu özellikle endotelial hücreler tarafından sentez edilen PG I2 koroner vazodilatasyon oluşturur (45). Tromboksan A2 plateletlerden salınan güçlü bir vazokonstriktördür ve aralıklı vazospazm oluşturarak koroner kan akımının azalmasına neden olabilir.

2.2.4. Koroner kan akımını etkileyen nöral faktörler

Kalp ve koroner damarların sempatik innervasyonu son üç servikal ve ilk dört torakal sempatik gangliyonlardan kaynaklanır. Sempatik adrenerjik lifler hem epikardiyal hem de intramural arter ve venleri innerve eder. Büyük koroner damarlarda alfa ve beta reseptörlerinin her ikisi de bulunurken, küçük damarlarda esas olarak beta-2 reseptörleri daha fazladır. Koroner damarlarda beta-1 adrenerjik reseptör yoktur (26).

Kardiyak sempatik sinirlerin uyarılması koroner arterlerde direkt vazokonstriksiyon oluşturur. Fakat kalp hızı ve kontraktilitenin sempatik uyarıya bağlı olarak artması sonucu sekonder olarak gelişen koroner vazodilatasyon (indirekt metabolik vazodilatasyon) vazokonstriksiyondan daha baskındır ve net etki vazodilatasyon şeklinde olmaktadır. Ancak bu durum fizyolojik düzeydeki sempatik uyarılarla ilişkilidir. Fizyolojik düzeyleri aşan sempatik uyarılarda bu denge bozulabilir.

Parasempatik sistem, bradikardi ve miyokardiyal kontraktilitede azalma oluşturur. Miyokardiyal oksijen ihtiyacı azalır ve sekonder koroner vazokonstriksiyon gerçekleşir. Ach, adenilat siklazı inhibe eder, bunun sonucunda cAMP düşer ve miyokardiyal kontraktilite azalır. Ventrikül miyokardındaki vagal lif innervasyonu nisbi olarak küçük olduğundan koroner dolaşım üzerinde parasempatik sistem etkisi belirgin değildir (26).

2.2.5. Koroner refleksler

Koroner vasküler direnç primer olarak metabolik otonöregülasyonla sağlanmasına rağmen, sinüs karotikus'taki baroreseptörler tarafından algılanan arteriyel basınç değişikliklerine yanıt olarak sempatik sinir sistemi tarafından da kısmen ayarlanır.

Karotis reseptörleri asidoz, hipoksi veya hiperkapni durumunda uyarılırlar ve koroner direnci etkilerler. Predominant etkisi vagal sistem aracılığıyla olan vazodilatasyondur. Vagal refleks bloke olduğunda ortaya çıkan sempatik sinir sistemi aracılığıyla hafif vazokonstriksiyon etkisi de vardır. Bazı hastalarda koroner arterin tıkanmasını takiben bazı periferik vasküler yataklarda vazodilatasyon olurken aynı zamanda kalp hızı ve kontraktilitesinde de değişiklikler olur (46). Santral solunum sistemi kontrolünün refleks inhibisyonlarından en iyi bilineni Hering-Breuer pulmoner inflasyon refleksidir. Derin inspiriyum yapmak bu refleksi aktive ederek solunum uyarısının bir süre için oluşmamasına neden olur. Bu refleks koroner vazodilatasyon oluşturan bir refleksdir ve sempatik tonusun kısmen azalmasına neden olur (47). Kalpte bulunan kardiyak mekanoreseptörlerin koroner vasküler regülasyondan sorumlu olduğuna dair görüşler bulunmaktadır.

2.2.6. Koroner kollateral dolaşım

Koroner kollateral dolaşımın gelişmesi için gerekli mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir (48). Hipoksinin major bir rolü olduğu düşünülmektedir. Hipoksiye maruz kalan dokuda çeşitli mekanizmalar sonucu gelişen kollateraller konstriktör ve dilatatör uyarılara yanıt verebilecek durumdadır (48). Primer akım kaynakları yeterli duruma geldiğinde genellikle kollateraller belirginliğini kaybederler.

2.3. Yavaş Koroner Akım Fenomeni

2.3.1. Tanım

Koroner yavaş akım fenomeni (YKAF) normal ya da normale yakın koronerlerde, anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişinin yavaş olmasıdır.

2.3.2. Tarihçe ve epidemiyoloji

İlk kez 1972' de Tambe ve arkadaşları tarafından normal koroner anatomiye rağmen kontrast maddenin koroner arterler içinde yavaş ilerlediği farkedilmiş ve bu durum yavaş koroner akım (YKA) olarak adlandırılmıştır (2).

Koroner anjiyografi yapılan hastalarda, normal koroner arterler içinde kontrast maddenin yavaş akımı nadir olmayan bir patolojidir. YKAF, anjina ya da anjina benzeri göğüs ağrısı nedeni ile anjiyo yapılan tüm hastalarda yaklaşık %1 oranında gözlenirken, normal koroner arter saptananlarda % 23,7 oranında bulunmuştur (49). TIMI-III3A çalışmasında unstable anjina tanısı olan hastaların %4' ünde normal koroner arterler saptanırken, YKAF olarak adlandırılan defektif anjiyografik koroner doluş gösterilmiştir (50).

Mangieri ve arkadaşları tarafından kardiyovasküler hastalıktan şüphelenilen hastalarda YKAF insidansı %7 olarak rapor edilmiştir (5).

Göğüs ağrısı nedeniyle koroner anjiyografiye alınan hastaların %14,5' inde koroner arterler normal ya da normale yakın bulunmaktadır (51). Tipik anjinası olan ve normal koroner arterlere sahip hastalar ilk kez Kemp (52) tarafından Sendrom X olarak tanımlanmıştır. Bu hastalardaki anjinanın nedeni olarak küçük koroner arterlerin vazodilatör rezervinin azalması (mikrovasküler anjina) sonucunda gelişen miyokardiyal iskemi gösterilmiştir (53). Bazı araştırmacılar küçük damar disfonksiyonu ile olan ilişkisi nedeniyle yavaş koroner akımın Sendrom X' in bir türü olduğunu ileri sürmüşse de bu konu halen tartışmalıdır (54). Çünkü, her iki fenomen klinik özellikleri açısından birbirinden belirgin bir şekilde ayrılmaktadır.

YKAF, sigara içen erkeklerde daha sık gözlenirken; aksine Sendrom X hastaları daha çok postmenopozal kadınlardır. Sendrom X hastaları daha çok eforla gelen anjina

tariflerken, YKA hastaları daha çok istirahat ağrısı ile hastaneye başvurumaktadırlar (49, 55). Normal koroner akım saptanan hastalara göre anormal dinlenim EKG' si ve pozitif egzersiz stres testi YKA tanısı olan hastalarda daha sık gözlenmektedir (50). YKA hastalarının % 28-75' inde reversibl miyokardiyal perfüzyon anormalliği (56, 57) saptanırken, %80' in üzerindeki hastada egzersizle tekrarlayan göğüs ağrısı, üçte birinde akut başlangıçlı hastaneye başvuru gözlenmiştir (58, 59). Bazen bu hastalar akut miyokard enfarktüsü bulguları ile başvurabilirler (60).

YKAF sıkça karşılaşılmasına rağmen altta yatan mekanizma ve klinik önemi tam olarak netlik kazanmamıştır.

2.3.3. Patogenezi

Sendrom X hastalarında anjina nedeni olarak, koroner yatağın vazodilatator rezervinin azalması sonucu gelişen miyokard iskemisi gösterilmiştir (52, 61, 62). Tambe ve ark. YKAF' nin koroner mikrosirkulasyondaki anormalliklere bağlı olabileceğini ileri sürmüştür (2).

YKAF' de, anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişi yavaş olmaktadır. Bazı hastalarda saptanan YKA, opak maddenin yeterince kuvvetli verilememesine bağlı olabilir (63). Ancak, gerçek olgularda opak madde çok kuvvetli verilse bile normal anjiyografik görüntü elde edilemez. Anjiyoplasti ya da trombolizis gibi reperfüzyon tedavisi sonrasında da sekonder koroner yavaş akım görülebilmektedir (58). Benzer şekilde koroner spasm, miyokardiyal disfonksiyon, kalp kapak hastalığı ve belirli bağ doku hastalıkları da ayırıcı tanıda düşünölmelidir (64). YKAF aynı zamanda anjiyoplasti sırasında yanlışıklıkla olan hava embolisi veya gözden kaçan ostial bir lezyona bağlı olabilir.

Konuyla ilgili olarak birçok çalışma yapılmış ve yapılan bu çalışmalar sadece bir mekanizmayı desteklemekle kalmamış çeşitli patofizyolojik mekanizmaların da ileriye sürülmesine neden olmuştur (65).

2.3.3.1. Küçük koroner arterlerin tıkaçıcı hastalığı

Küçük koroner arterlerin tıkaçıcı hastalığı, YKAF' nin etiolojisini aydınlatmak için ileri sürülen bir hipotezdir (4). Bu hipotezde, YKAF' nin aterosklerozun (AS) erken bir formu olabileceği görüşü öne sürülmüştür (66).

İntravasküler ultrasonografi (IVUS) tekniği kullanılarak yapılmış olan birçok çalışmada anjiyografik olarak normal görünümde olan koroner arterlerde yaygın AS saptanmış olup, çoğunda epikardiyal arterler boyunca uzanan yoğun kalsifikasyon odakları gözlenmiştir (67). Bunun yanında; makro ve mikrovasküler hastalığın bir arada bulunabileceği yine yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir (68).

Fractional flow reserve (FFR) tekniği epikardiyal damar boyunca akıma karşı oluşan direncin bir göstergesi olup distal ve proksimal koroner arter basınçları arasındaki oran olarak tanımlanmaktadır. Normal koroner arterlerde arter boyunca direnç saptanmamakta ve basınç düşüşü gözlenmemektedir. IVUS tekniğiyle koroner anatomisinin, FFR kullanılarak da epikardiyal direncin ölçüldüğü bir çalışmada, YKAF olan hastalarda distal koroner basıncın düşüşüne bağlı belirgin olarak düşük FFR değerleri saptanmıştır. Düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile FFR arasında belirgin negatif korelasyon bildirilmiş olup yine bu çalışmada benzer ilişki IVUS sonucu intimal kalınlık ve FFR arasında da gözlenmiştir.(68).

Yoğun koroner hastalık risk faktörleri varlığında veya AS' nin erken fazında, fiziksel veya farmakolojik stres ile koroner arteriollerin vazodilatasyon kapasitesi

bozulmaktadır (69). YKA tanısı almış hastalardaki bu anormal akım, koroner arterlerde endotel hasarı yaparak yaygın aterosklerotik hastalığa neden olabilmektedir (65).

2.3.3.2. Küçük damar disfonksiyonu

YKA tanımlandığından bu yana küçük damar disfonksiyonu patogeneizde yer almaktadır (2). YKA tanısı almış hastalardan alınan ventrikül biyopsisinin histopatolojik incelemesinde küçük damar hasar göstergesi olarak kapiller endotelde kalınlaşma, lümen daralması, nükleusun normal morfolojisini kaybetmesi ve piknoz belirlenmiştir. Mosseri ve ark. ları, YKA tanısı almış 6 hastadan yapılan sağ ventrikül biyopsisi sonucunda, miyokardiyal hipertrofi, yama tarzında fibrozis ve küçük koroner arterlerde anormallikler tespit etmişlerdir. Bu hastaların çoğunda, bu değişikliklere neden olabilecek başka hastalıkların da bulunduğu belirtilmiştir (4). Daha sonra Mangieri ve ark. ları, başka kardiyak veya sistemik hastalığı olmayan, YKA tanısı almış 10 hastada sol ventrikül biyopsi örneklerini histopatolojik olarak incelemiş ve kapiller hasar, hücre ödemine bağlı endotel kalınlaşması ve küçük damar çaplarında azalma gibi küçük damar hasarını gösteren bulgular elde etmişlerdir (5). Bu hastalarda, mikrovasküler vazodilatör ajan olan dipiridamol verilmesiyle etkilenen damarlarda akımın normale döndüğü görülmüştür (5). Yine bir mikrovasküler vazodilatör ajan ve T-tipi kalsiyum kanal blokeri olarak bilinen mibefradil kullanımının, YKA' lı hastalarda koroner akımı belirgin ölçüde düzelttiği görülmüştür (70). Yapılmış olan bu çalışmalar sonucunda mikrosirkülasyondaki bozukluk ortaya çıkarılmıştır. Bu bulgulardan yola çıkarak, YKA' nın patogenezinde mikrovasküler bir bozukluk olduğu düşünülen Kardiyak Sendrom X' in bir alt grubu olduğu düşünülse de, her iki fenomen klinik özellikleri açısından farklı olduğundan bu görüş tartışmalı bir hal almıştır (53, 54).

Tambe ve arkadaşları da YKA' ın koroner mikrosirkülasyondaki anormalliklere bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (2). Küçük damarları tutan, skleroderması olan bir hastada yavaş akımın görülmesi bu durumu desteklemiştir (71). Tebbe ve arkadaşları, transseptal sol atriyum kateterizasyonu esnasında anjina ve ST elevasyonu gelisen bir hastaya yaptıkları anjiografide YKA tespit etmişler ve mevcut durumu refleks arteriyoler direnç artışına bağlamışlardır (72, 73).

2.3.3.3. Dilate koronopati

Bu hipotez, YKA'nın daha çok ektatik ve anevrizmal şekilde dilate olmuş koroner arterlerde tespit edildiğini ve koroner arter çapı arttıkça, bununla orantılı bir şekilde kan akımının da bozulduğunu ileri sürer. Bu hipotez, bir tüp içindeki akıma karşı oluşan direncin, tüpün boyutu ve içindeki sıvının viskozitesine bağlı olduğunu belirten Hagen-Poiseuille eşitliği ile uyum gösterse de, YKA ile damar çapı arasındaki ilişkiyi açıklayan yeterli çalışma henüz yapılmamıştır (69). Van Lierde ve arkadaşları, YKA tanısı olan bir hastada ektazik koroner arterler ve normal koroner akım rezervi saptamışlar ve her hastada mikrosirkülasyonda bozukluk olmadığı, tromboz gibi faktörlerin de bu duruma yol açabileceği fikrini ortaya atmışlardır (74).

2.3.3.4. Vazodilatör ve vazokonstriktör faktörler arasındaki dengesizlik

Bu hipoteze göre, vazodilatör ve vazokonstriktör faktörler arasındaki dengesizlik sonucu YKA ortaya çıkmaktadır (75).

Endotelin-1 (ET-1) ve NO, stres sonucu vazodilatör yanıtı düzenleyen çok önemli iki moleküldür. Son zamanlarda NKA bulunan bireylerle, YKA saptanmış hasta bireyler arasında ET-1 ve NO salınımları ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (67).

Akut miyokard infarktüsünde gelişen yavaş akım sadece infarkttan sorumlu arterde değil aynı zamanda %45 oranında diğer arterlerde de görülmektedir. Sorumlu arterdeki darlık giderildiğinde ilginç olarak diğer arterdeki akım da hızlanmaktadır (76). Hayvan çalışmalarında köpeklerin sol ön inen koroner arter proksimali tıkanıldığında sol ve sağ ventrikülün posterior segmentlerinde (tıkanmadan etkilenmeyen kısım) fokal nekroz alanlarının (mikro-infarkt) geliştiği gösterilmiştir (77). Bu nedenle infarkttan sorumlu olmayan arterde gelişen yavaş akımın mikrovasküler yapıdaki nekroza veya lokal olarak salınan nörohumoral mediyatörlerin yaptığı vazokonstriksiyona bağlı olabileceği belirtilmiştir. Mikrovasküler konstrüksiyon cevabının muhtemel mediyatörlerinin ise endotelin olabileceği ileri sürülmüştür (78).

NKA ve YKA saptanan gruplarda, çalışma başlangıcında ve pacing sonrasında ölçülen arteriyel ve koroner sinüs NO düzeyleri karşılaştırılmış ve her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bunun yanında, YKA tanısı almış hastalarda bazal plazma ET-1 düzeyleri bariz derecede yüksek olarak tespit edilmiştir (75). Ayrıca YKA tanısı almış hastalarda koroner sinus ET-1 düzeylerinin, femoral arter ET-1 düzeylerine kıyasla daha fazla arttığı gözlenmiştir. Yine IVUS tekniği kullanılarak, ET-1 düzeyleri ile koroner intimal kalınlık arasında korelasyon olduğu da bildirilmiştir (67). Bu bulgulara dayanarak, YKAF' nin vasküler tonusun ayarlanmasında rolü olan ET-1 salınımındaki dengesizlikten kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür.

2.3.3.5. Trombosit fonksiyon bozukluğu

Bu hipoteze göre, trombosit fonksiyon bozukluğunun YKA patogenezinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (79, 80).

Gökçe ve ark. ları YKA tanısı almış hastalarda, NKA olan bireylere göre trombosit kümelenmesinin anlamlı olarak daha fazla olduğunu yaptıkları çalışmalarla göstermişlerdir (80).

2.3.3.6. İnflamasyon

Yapılan çalışmalar sonucunda, AS' nin başlangıç ve ilerlemede inflamasyonun önemli rol oynadığı ortaya çıkmıştır (81-84).

İnflamasyonun koroner arter hastalıklarının farklı klinik biçimleriyle ilişkili olduğu ve birçok kardiyovasküler olayda payı olduğu gösterilmiştir. Yakın geçmişte Turhan ve ark. ları tarafından yapılmış olan bir çalışmada ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin gibi adezyon moleküllerinin, YKA saptanan hastalarda endotelial aktivasyonu veya inflamasyonun muhtemel belirteçleri olup olmadıkları araştırılmıştır. YKA tanısı almış hastaların plazma ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin düzeyleri, NKA bulunan kontrol grubundaki bireylerle kıyaslanmış ve YKA tanısı almış bireylerde bu parametrelerin düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ortalama TIMI kare sayısının, ICAM-1, VCAM-1 ve E-Selektin düzeyleri ile orantılı olduğu tespit edilmiştir (85). Böylece, artmış inflamatuvar sitokin düzeylerinin endotelial aktivasyonu ve inflamasyonun belirteci olabileceği gibi YKAF' ye neden olabilecek faktörler arasında da sayılabileceği ileri sürülmüştür.

Sonuç olarak; YKA' nın ciddi darlığa sahip olanlarda, primer ve elektif perkütan translüminal koroner anjioplasti sırasında, kardiyak yapılardaki hasara refleks yanıt olarak oluşan mikrovasküler direnç artışı sonucu, trombolitik yapılmış hastalarda, koroner arter ektazilerinde görülebildiği göz önüne alındığında YKAF' nin koroner dolaşımı etkileyen patolojik bir sürecin sonucu olduğu düşünülebilir. Bu yüzden YKAF' yi ayrı bir klinik ve patolojik durum mu, yoksa aterosklerotik sürecin ve mikrovasküler

metabolik regülasyonun bir sonucu olarak mı değerlendirmek gerektiği konusu halen tartışmalıdır.

2.3.4. Klinik

Bu hastaların, genel demografik özellikleri hakkında yeterli bilgi yoktur. YKA' lı hastalar, KAH' nın tüm şekillerinde prezente olabilirler. Efor anjinası (57, 86-90), kararsız anjina pektoris, ST yükselmez myokard infarktüsü (57) ve ST yükselmeli myokard infarktüsü (73, 91) şeklinde ortaya çıkabilirler. Bazen de kateterizasyon işlemi esnasında refleks yollarla YKA oluşabilir (73). Bu hastalar, genelde verilen antiiskemik tedaviye iyi yanıt verirler. Hastaların %84' ünde 2 yıl içinde göğüs ağrısı tekrarlar (92).

M.Yazıcı ve ark. (93) tarafından; YKA tanısı almış hastalarda hipertansiyon % 58, sigara içme oranı % 80, ailede KAH öyküsü % 45, dislipidemi % 45, diyabetes mellitus (DM) % 22 oranında saptanmıştır.

Normal koroner arterleri ve göğüs ağrısı olan hastaların genellikle iyi bir prognoza sahip olduğu düşünülmeyle birlikte semptomların devam etmesi ve akut koroner sendroma aday olabilmeleri nedeniyle çok da masum olmadıklarına inanılmaktadır (58, 94, 95). Przybojewski ve Becker yavaş koroner akımı olan hastalarda miyokard infarktüsü gelişebileceğini bildirmişlerse de yavaş koroner akımın trombozisi artırıcı bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir (96).

Bununla birlikte Kurtoğlu ve ark. dipiridamol tedavisi ile yavaş koroner akımın normale dönebildiğini göstermişlerdir (6). Yine Atak ve ark. ventriküler aritmi riski ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olan QT dispersiyonunun yavaş koroner akımı olan hastalarda yüksek olduğunu saptamışlardır (92). Ancak yüksek QT dispersiyonunun bu hastalarda mortalite üzerinde bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir (97).

YKA tanısı almış hastaların klinik ve demografik özellikleri hakkında daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.3.5. Tamı

Yavaş koroner akım anjiyografik bir bulgudur ve genellikle kontrastın koroner damarın başından uç noktalarına kadar seyri sırasında görüntü kareleri sayısı ile ölçülmektedir. TIMI kare sayısı yöntemi (The TIMI Frame count) Gibson ve ark. tarafından geliştirilmiştir (98). Bu yöntem daha önce TIMI 4 çalışmasında kullanılmıştır (99). Bir koroner arterin kontrastla dolmaya başlamasından distalde belirlenmiş bir noktaya ulaşması için gereken zaman sine-kare sayısı (cine frame count) olarak hesaplanmıştır.

Normal koroner arteri olan hastalarda; LAD için $36,2 \pm 2,6$, Cx için $22,2 \pm 4,1$, RCA için $20,4 \pm 3,0$ kare standart değerler olarak alınmıştır. Bu değerlerin üzerinde kare sayısına sahip olup, akımda yavaşlamaya neden olabilecek darlık olmayanlar YKA olarak adlandırılmıştır.

2.3.5.1. TIMI akım derecelendirmesi

Anjiyografik olarak koroner akımın değerlendirilmesi, koroner arterlerin tamamen dolması için geçen sürenin kaç kalp atımı kadar olduğuna bakılarak yapılırken, 1985'te TIMI çalışma grubunun oluşturduğu TIMI akım derecelendirmesi (TIMI flow grading) trombolitik tedavi verilen hastalarda sorumlu arterdeki akımı değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır (99). Trombolitik ajanın etkinliği ve kötü sonuçlar açısından yüksek riskli olan hastaları seçmek için de bu derecelendirme kullanılmıştır. Derecelendirme şu şekildedir:

TIMI 0: Perfüzyon yok; oklüzyon noktasının ötesinde antegrad akım yok.

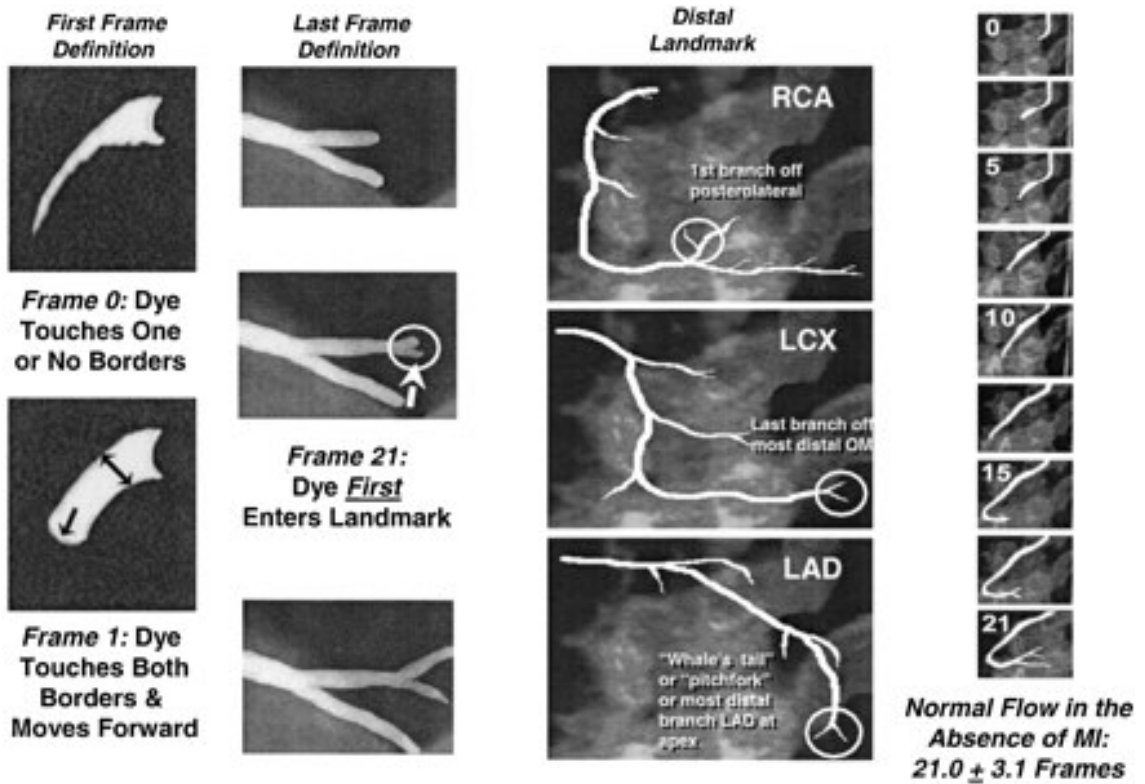
TIMI 1: Perfüzyon olmadan penetrasyon; kontrast madde obstrüksiyonun ötesine geçer, fakat sine çekimi esnasında distaldeki tüm koroner yatağa ulaşamaz.

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

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

Bu derecelendirmede görsel ve subjektif değerlendirme yapılması nedeniyle kişiler arası değişkenlik fazla olabilmektedir. Bu nedenle, koroner akımı standardize etmek için TIMI-4 çalışmasında TIMI kare sayısı kavramı geliştirilmiştir (100). Daha sonra, Gibson ve ark. , objektif ve kantitatif değerlendirme sağlayacak şekilde bunu düzenlemişlerdir (98). Bir koroner arterin kontrastla dolmaya başlamasından distalde belirlenmiş bir noktaya ulaşması için gereken zaman sine-kare sayısı olarak hesaplanmıştır. İlk kare, arter orijinini tamamıyla doldurup her iki kenarına dokunması ve ilerlemeye başlaması olarak; son kare ise, her bir koroner için belirleyici bir distal damara ulaşması olarak belirlenmiştir. Her bir major damar için TIMI kare sayımı spesifik bir distal işaret noktasına göre standartize edilmiştir. Söz konusu distal nokta; sol ön inen arter (LAD) için bıyık olarak adlandırılan distal bifurkasyon, sirkumfleks arter (Cx) için en uzun dalın distal bifurkasyonu, sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arterin (PL) ilk yan dalının çıktığı nokta olarak belirlenmiştir (Şekil 1). 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 elde edilmiştir. Koroner arteri normal olan 78 hastadan elde edilen verilere göre LAD 36.2 ± 2.6 , Cx 22.2 ± 4.1 , RCA 20.4 ± 3.0 kare uzunluğunda saptanmıştır (98). Bu verilere göre, belirlenmiş standart sapmaların üzerinde kare sayısına sahip olan ve akımda yavaşlamaya neden olabilecek gözle görülebilen patolojiye sahip olmayanlar YKA olarak sınıflandırılmıştır.



Şekil 1: TIMI kare sayısı metodu. İlk ve son kare tanımlaması ve distal belirleyici noktalar (98).

2.3.6. Tedavi

Bu hastalara klasik antiiskemik tedavi verilir; ancak oturmuş bir tedavi protokolü yoktur. Kurtoğlu ve ark. , oral dipridamol tedavisinin etkili bir şekilde hastaların şikayetlerini azalttığını ve anjiyografik düzelme sağladığını bildirmişlerdir (6). Demirkol ve ark. miyokard perfüzyon sintigrafisinde (MPS) iskemi saptanan 17 YKAF'li hastaya dipridamol ile MPS yapmışlar, hepsinde de perfüzyonun düzeldiğini

göstermişlerdir (56). Vazodilatör özelliği olan, T-tipi kalsiyum kanal blokeri mibefradil, anjiyografi esnasında, çiğnemenin 30 dakika sonra koroner akımı düzeltmiş, oral kullanımında ise angina sıklığını azaltmıştır (70). Antiiskemik tedavi yanında endotel fonksiyonlarını düzenlemek amacıyla anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve statinler verilebilir.

2.4. Trombin ile Aktive Edilebilen Fibrinoliz İnhibitörü (TAFİ)

Yeni bir fibrinolitik inhibitör olan TAFİ bir karboksipeptidaz olup koagülasyon ve fibrinoliz arasındaki dengede anahtar rol oynamaktadır. Trombin tarafından aktiflendikten sonra fibrinolizin down regülasyonunu yapmaktadır. İnsanlarda TAFİ karaciğerde sentezlenmektedir (101-104). Ayrıca TAFİ trombositlerde de saptanmıştır (105).

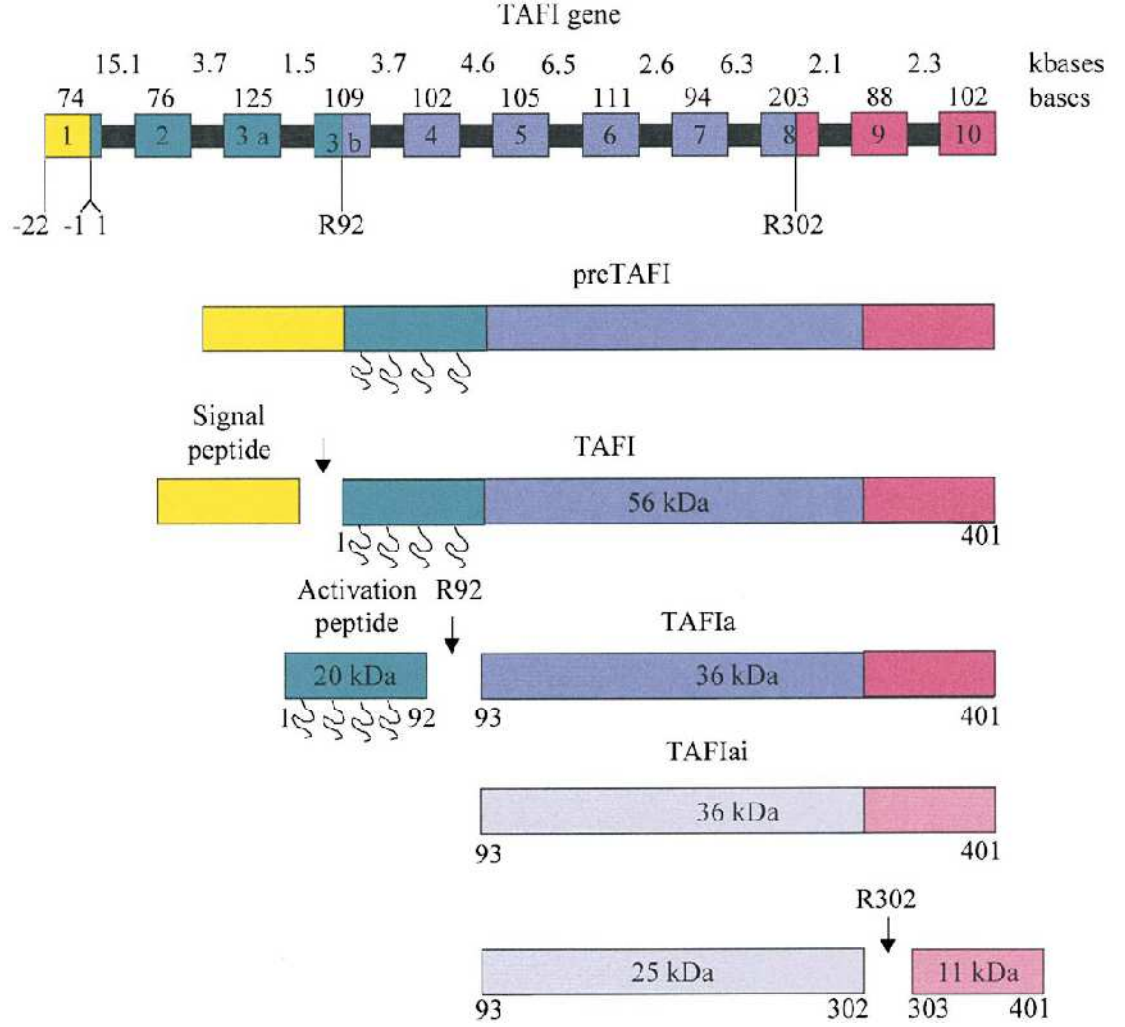
2.4.1. TAFİ' nin özellikleri

TAFİ 423 aminoasit (aa) içeren bir prepropeptid olarak karaciğerde sentezlenmektedir. 22 aa' in N terminal ucu intraselüler olarak uzaklaştırılmaktadır (103). TAFİ, moleküler ağırlığı 55kDa ve izoelektrik noktası 5.0 olan bir glikoproteindir. Plazma konsantrasyonu 4 ± 15 mg/ml dir (106, 107).

TAFİ geni 13. kromozom (13q14.11) üzerinde lokalize olmuş yaklaşık 47 kb'lik ve 13 ekzonu bulunan bir gendir. TAFİ geni promoter bölgesinde 7 adet polimorfizm saptanmıştır.

TAFİ' nin aktivasyonu tripsin, plazmin, trombin veya meizotrombin tarafından 92. pozisyonundaki Arg kırılması sonucu olmaktadır. Aktive molekülün glikolizasyonu dolaşımdaki TAFİ' nin yarı ömrünü uzatmakta ve stabil kılmaktadır. Farelerde yapılan

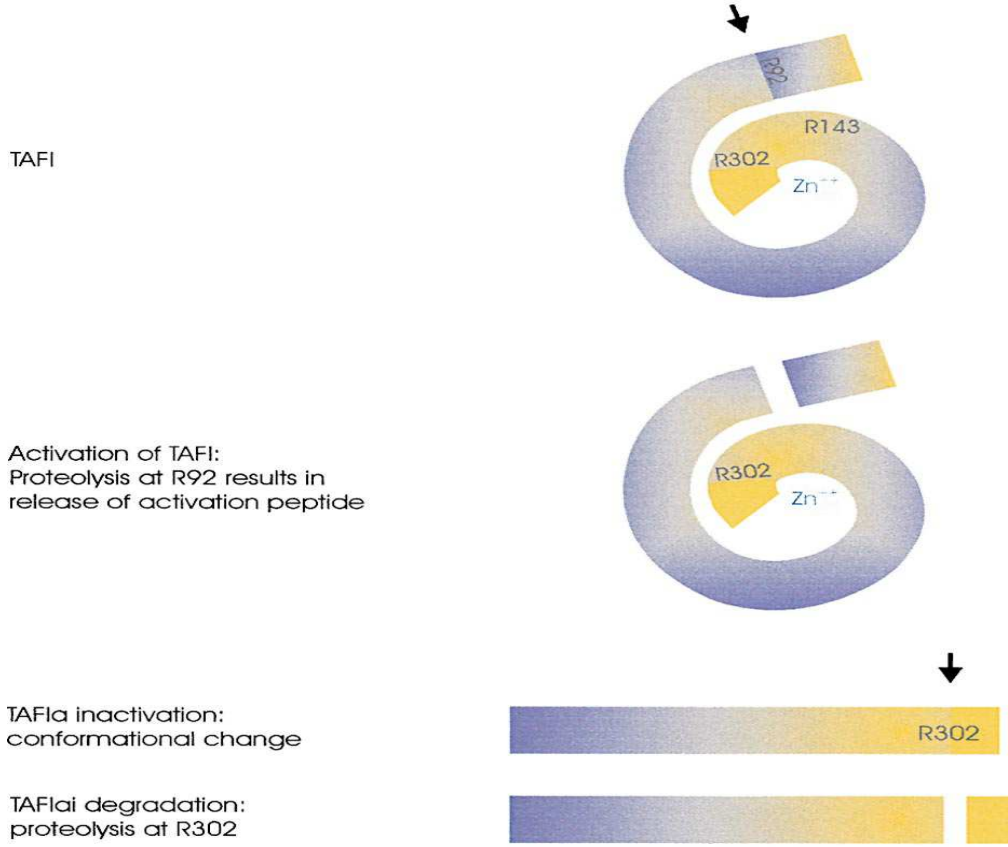
bir çalışmada TAFİ' nin plazma yarı ömrü saatlerle ifade edilirken, glikozillenmemiş TAFİ' nin yarı ömrü dakikalarla ifade edilmektedir (108) (Şekil 2).



Şekil 2: TAFİ gen ve proteinine genel bakış (109).

TAFİ, plazmada hızla inaktif olan stabil olmayan bir moleküldür. İnaktivasyonu spontan, ısı bağımlı yolla ve proteolitik parçalanma ile olmaktadır (103, 110-112). TAFİ, aktivasyonunu sağlayan enzimler tarafından yıkılmaktadır. Yıkım Arg 330-320-302 bölgelerinden olmaktadır. Aktive TAFİ (TAFİa) ısıya oldukça duyarlıdır. Yarılma ömrü 37 °C' de 10 dakika iken 30 °C' de 45 dakika ve 22 °C' de birkaç saattir (112) (Şekil 3). 0°C' de enzim stabildir. TAFİa kısmen yıkılmış fibrinin

bulunduğu durumlarda daha etkindir, çünkü fibrine bağlı TAFİa spontan aktivite kaybına dirençlidir.



Şekil 3: TAFİ' nin aktivasyonu ve trombin- trombomodulin kompleksi tarafından TAFİa' nın inaktivasyonu (109).

Birçok çalışmada normal populasyonda TAFİ düzeyleri ölçülmüş olup geniş bir dağılım göstermiştir (107, 113). TAFİ Ag düzeyleri normal bireylerde TAFİ aktivitesi ve pıhtı yıkımı ile ilişkilidir (107). TAFİ Ag düzeylerinde cinsiyet ve yaşa bağlı bir farklılık gözlenmemiştir (113, 114). Schatteman ve ark., yaptıkları çalışmada TAFİ düzeylerinin erkeklerde ve hormon tedavisi almayan bayanlarda yaşla pozitif korelasyonunu göstermişlerdir (115). Oral kontraseptifleri de içeren hormon tedavisi alan bireylerde TAFİ düzeyleri yüksek saptanırken, gebeliğin TAFİ düzeyleri üzerine herhangi bir etkisi saptanmamıştır (114-116). TAFİ geni 152 (A-G) pozisyonunda ve

438 (A-G) pozisyonundaki mutasyon özellikle genç kadınlarda tromboz riski açısından önemli bulunmuştur. Aynı yaş grubu Yahudi erkeklerle kıyaslandığında siyah Afrikalı erkeklerde TAFİ Ag düzeyleri belirgin olarak düşüktür (113). Stabil anjina pektoris ve koroner arter hastalığı olan hastalarda artmış TAFİ düzeyleri tespit edilmiştir (117).

TAFİ' nin inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olabileceği düşünülerek yapılan hayvan çalışmalarında; TAFİ düzeyleri, C-reaktif protein (CRP) ve haptoglobin gibi akut faz reaktanlarıyla korele bulunmuş, böylece TAFİ bir akut faz reaktanı olarak tanımlanmıştır (118, 119).

2.4.2. TAFİ' nin fibrinoliz ve koagülasyondaki yeri

Pıhtılaşma mekanizması, inaktif proenzimlerin aktive olmuş enzimlere çevrildiği bir dizi enzimatik reaksiyon sonucunda meydana gelen trombin tarafından eriyebilir nitelikteki fibrinojenin erimeyen lifsel protein olan fibrine dönüşümüyle sonuçlanan bir süreçtir (120).

Koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasında serin proteazlar ile bunların aktivatör ve inhibitörlerinin kompleks etkileşimine dayanan bir denge mevcuttur. Bu dengenin bozulması kanama eğilimi veya tromboza eğilim ile sonuçlanır. Trombin, koagülasyon ve fibrinolitik sistemler arası regülasyonda anahtar rol oynayan bir serin proteazdır (121).

Plazminojen- plazmin sistemi fibrini parçalamaya ve fibrin polimerizasyonunu kontrol etmeye yarar. TAFİ, plazminojen- plazmin sistemine etki ederek fibrinolitik sistemi negatif yönde etkileyen önemli bir proteindir. Fibrinolitik sistem, plazminojen ve doku plazmin aktivatörünün (t-PA) fibrinin yüzeyine bağlanmasıyla ve fibrin formasyonu oluştuktan sonra başlar. Bu bağlanmaya karboksi- terminal lizin rezidüllerinin (kısmi yıkılmış fibrinden açığa çıkan) ve plazminojen ile t-PA' daki lizin

bağlanma bölgeleri ile etkileşimi aracılık eder (117). Plazmin fibrini yıkar ve böylece daha ileriki dönemde plazmin formasyonunu stimüle edecek yeni karboksi- terminal lizin rezidüleri ortaya çıkar. TAFİa' nın fibrinden bu karboksi-terminal lizin rezidüllerini ayırarak fibrinolizi inhibe ettiği ve böylece plazmin formasyonunu sınırladığı gösterilmiştir (122, 123).

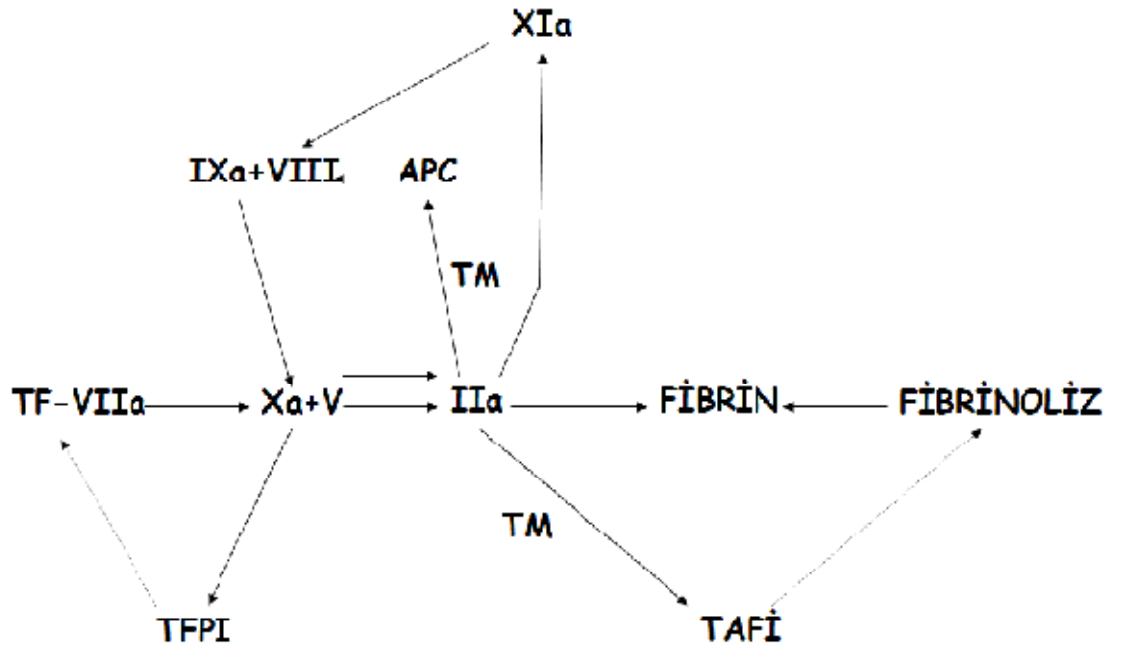
TAFİ'nin fibrinolizdeki etkisi, plazmin tarafından TAFİ'nin aktivasyonu ve plazminin TAFİa tarafından inaktivasyonu ile düzenlenir. TAFİ, trombomodulin-trombin kompleksi tarafından çok etkin bir biçimde aktive edildiği için, trombin yapımı ve endoteldeki trombomodulin konsantrasyonu, TAFİ aktivasyonunun en önemli regülatörleridir. Trombomodulin- trombin kompleksi doza bağlı olarak hem TAFİ, hem de protein C' yi beraber aktive edebilir. Bununla birlikte: düşük konsantrasyonda trombomodulin TAFİ aktivasyonunu artırırken; yüksek konsantrasyonda trombomodulin protein C aktivasyonunu artırır, böylece trombin oluşumunu azaltarak TAFİ aktivasyonunu da azaltmış olur.

Koagülasyonun intrinsik yolu iki bacaklıdır; birincisi trombinden fibrin oluşumuna kadar geçen süreci etkilerken ikincisi ise fibrin yıkımını engellemektir. İntrinsik koagülasyon faktörlerinin artması sonucu trombin üretimi artmakta ve trombotik olaylara zemin hazırlamaktadır. Faktör VIII, IX ve XI in yüksek seviyeleri artmış venöz trombüs riski ile ilişkili bulunmuştur (124-126).

Trombomodulin varlığında trombinin TAFİ aktivasyonunu 1250 kat katalize etmesine dayanılarak, trombin- trombomodulin kompleksinin TAFİ'nin fizyolojik bir aktivatörü olduğu varsayılmıştır (111). TAFİa bağımlı pıhtı erimesinde uzama in vitro olarak trombomodulinin yokluğunda eğer intakt intrinsik koagülasyon yolu varsa

gözlenebilir (127, 128). Ayrıca, TAFİa' nın tromboliz üzerine in vivo etkisi faktör XI' in aktivasyonunu önleyen bir antikor tarafından zayıflatılabilir (111) (Şekil 3).

Arteriyel hasardan sonra subendotelyal matrikste bulunan glikozaminoglikanların TAFİ' nin plazmin tarafından aktivasyonunu 20 kata kadar artırabildiği gösterilmiştir (129). İn vivo olarak TAFİ aktivasyonu; plazmin, trombin ve trombin-trombomodulin tarafından gerçekleştirilebilir. Ancak bu yolların TAFİ aktivasyonuna kantitatif katkısı in vivo farklı durumlarda belirlenmelidir (Şekil 4).



Şekil 4: Kan koagülasyon modeli (109) (TF-VIIa: doku faktörü-faktör VIIa kompleksi, TFPI: doku faktörü yolu inhibitörü, TM: trombomodulin, APC: aktive protein C)

TAFİ yolunun farmakolojik inhibisyonu trombozu önlemek veya trombolitik tedavinin etkinliğini artırmak için yeni bir strateji olabilir. Tersine, TAFİ yolunun uyarılması hemofilinin kanama komplikasyonlarını azaltabilir. Bununla birlikte yara iyileşmesi üzerinde ve koagülasyon sisteminin aktivitesinin inflamasyon ile

bağlantısında rol oynar. Popülasyonda TAFİ Ag konsantrasyonu ve işlevsel TAFİ' nin belirgin değişkenliği mevcuttur, bu durum TAFİ' nin damarsal hastalık gelişimi için risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (130). İnflamasyon sırasında artan TAFİ düzeylerinin dissemine intravasküler koagülasyondaki protrombotik ve antifibrinolitik durumla ilişkili olabileceği düşünülmüştür (131).

3. MATERYAL VE METOD

Fatih Üniversitesi ve Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Bölümünde Temmuz 2009- Ağustos 2010 tarihleri arasında yapılan koroner anjiyografi sonucu ‘Yavaş Koroner Akım’ tespit edilen 41 hasta çalışmaya dahil edildi.

3.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya, koroner anjiyografide koroner yavaş akım tespit edilen 41 hasta alınmıştır. Kontrol grubu için koroner anjiyografide normal koroner akımı olan 46 kişi seçilmiştir. Toplam 87 kişilik çalışma grubunun 47’si erkek, 40’ı kadın olgulardan oluşuyordu ve ortalama yaşları hasta ve kontrol grubunda sırasıyla $50,9 \pm 9,32$ ve $53,8 \pm 11,71$ yılı. Koroner anjiyografiden önce olguların her birinden detaylı anamnez alındı ve koroner arter hastalığı risk faktörleri açısından sorgulandı. Diyabet öyküsü olan, oral antidiyabetik ilaç ya da insülin kullanan, diyetle kontrol altında olan hastalar veya özgeçmişinde diyabeti olmayıp ardışık birden fazla ölçümde açlık plazma kan glukozu ≥ 126 mg/dl olan hastalar diyabetes mellitus (DM) hastası olarak değerlendirildi. Özgeçmişlerinde hipertansiyon (HT) öyküsü olan, antihipertansif ilaç alan hastalar veya özgeçmişinde HT öyküsü olmayıp, ardışık yapılan üç ölçümde tansiyon değeri 140/90 mmHg’ nin üzerinde olan hastalar HT hastası olarak değerlendirildi. Hiperlipidemi (HPL) açısından hastalar LDL kolesterol değerleri ≥ 100 mg/dl yada trigliserit düzeyi ≥ 200 olanlar veya lipid düşürücü ilaç kullanan hastalar HPL hastası olarak değerlendirildi. Anamnezde baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken koroner arter hastalığı gelişiminin olması pozitif aile hikayesine sahip hasta grubunu oluşturdu. Yapılan fizik muayeneden sonra laboratuvar testleri tamamlandı. Tüm vakaların %60,3’ ünde stabil angina pectoris vardı. Diğer olgularda ise yakınmalar

atipik karakterde idi. Vakaların %27,5' inde yapılan efor testinin pozitif olması sonucu koroner anjiyografi planlanmıştı.

Koroner arter hastalığı, geçirilmiş miyokard infarktüsü ve bilinen sol ventrikül disfonksiyonu olan vakalar çalışma dışında tutuldu. Ayrıca hematolojik hastalığı, renal disfonksiyonu, bağ dokusu hastalıkları ve tiroid fonksiyon bozukluğu olanlar çalışmaya alınmadı. Koroner vazospazm tespit edilen, koroner ektazisi bulunan ve koroner anjiyografi sırasında TIMI kare sayımını etkileyebilecek özelliğe sahip hastalar da çalışma dışında tutuldu.

Bu çalışma Helsinki deklarasyonu özelliklerine göre yapıldı ve Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından 19. Etik Kurul kararı ile onaylandı.

3.2. TAFİ Ag Ölçümü

Anamnez sonrası her hastadan TAFİ Ag ölçümü için, sitratlı tüp ortamına 2 ml periferik kan alındı, 20dk 2500 g'de santrifüj edildikten sonra -20°C'de muhafaza edildi. TAFİ Ag ölçümü Biotek marka ELISA yıkayıcı ve okuyucu cihazında Aniara Zymutest marka TAFI kiti kullanılarak (Hyphen Biomed, Fransa) ELISA yöntemiyle yapıldı.

Hastalardan ve kontrol grubundan eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), CRP, fibrinojen ve biyokimyasal tetkiklerinin tayini için 12 saatlik açlık sonrası kan alındı. Bu kanlar en geç 1 saat içerisinde laboratuarda işleme alınarak standart yöntemlerle analiz edildi.

3.3. Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografiler standart Judkin's tekniği kullanılarak femoral arter yoluyla yapıldı. Kontrast madde olarak Iohexol (Omnipaque 350 mgI/ml) kullanıldı ve her poz için 6-8 ml kontrast madde manuel olarak enjekte edildi. Koroner arterler sağ ve sol

oblik planda, kraniyal ve kaudal açılardan saniyede 15 kare hızda (15 fps) görüntülendi ve DICOM programıyla CD' ye aktarıldı.

3.4. Yavaş Koroner Akım Tespiti ve TIMI Kare Sayısı

Koroner kan akımının kantitatif ölçümü için TIMI kare sayısı metodu kullanıldı. Her bir koroner arter için distal belirleyici noktalara kontrastın ulaşması için geçen zaman kare sayısı olarak ifade edildi. Başlangıç noktası olarak, kontrast maddenin arterin her iki kenarına değip ilerlemeye başladığı an; son nokta olarak, kontrast maddenin LAD için moustache (bıyık) denilen distal dallanma noktasına ulaştığı, RCA için posterolateral arterin ilk yan dalını verdiği, ve Cx için en uzun dalın distal bifurkasyonu görüntülediği an alındı. LAD diğerlerinden daha uzun seyirli olduğu için bulunan değer 1.7' ye bölünerek standardize edildi. 15 fps hızda yapılan çekimle elde edilen kare sayıları; Gibson ve arkadaşlarının yaptıkları araştırmada 30 fps hızda çekim yapmaları nedeniyle 2 sabit sayısı ile çarpıldı. LAD için 36.2 ± 2.6 , Cx için 22.2 ± 4.1 , RCA için 20.4 ± 3.0 değerlerinin verilen standart sapmaları üzerinde kare sayısına sahip en az bir koroner arteri olan hastalar, dışlama kriterleri göz önüne alınarak, YKA olarak belirlendi. Pratik olması açısından LAD için 40' ın üzeri, Cx için 28' in üzeri, RCA için 24' ün üzeri kare sayısı yavaş akım olarak kabul edildi.

3.5. İstatistiksel İnceleme

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS for Windows 13.0 istatistik paket programı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadıkları Shapiro wilk testi ile test edildi. Normal dağılım gösteren değişkenlere parametrik testler, normal dağılım göstermeyen verilere ise parametrik olmayan testler uygulandı. Hasta ve kontrol gruplarının laboratuvar ve klinik parametrelerinin karşılaştırılmasında Student's T-Test ve Chi-

square testi kullanıldı. Değerler arasındaki korelasyonu test etmek amacıyla Pearson korelasyon analizi kullanıldı. $P < 0,05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmamızdaki çalışma grubunu, koroner anjiyografiye göre normal koroner anatomi ve yavaş koroner akıma sahip 41 kişi; kontrol grubunu ise normal koroner anatomi ve normal koroner akıma sahip 46 kişi oluşturdu.

4.1. Temel Demografik ve Klinik Özellikler

Kontrol grubundaki bireylerin yaşları $53,8 \pm 11,71$; hasta grubundaki bireylerin yaşları $50,90 \pm 9,32$ olarak bulundu (Tablo 1). Yaş yönünden gruplar arası farklılık önemsiz bulundu ($t= 1,26$ $p= 0,208$ $p> 0,05$).

Tablo 1: YKA ve NKA Gruplarının Ortalama Yaşları.

	YKA N:41 Ortalama \pm SD	NKA N:46 Ortalama \pm SD
YAŞ	$50,9 \pm 9,32$	$53,8 \pm 11,71$

YKA: Yavaş koroner akım, NKA: Normal koroner akım

Toplam 87 kişilik çalışma grubunun 47' si erkek, 40' ı kadın olgulardan oluşuyordu. Tüm vakaların % 60,3' ünde stabil angina pectoris vardı. Diğer olgularda ise yakınmalar atipik karakterde idi. Vakaların %27,5' ine yapılan efor testinin pozitif olması sonucu koroner anjiyografi planlanmıştır.

Her iki gruptaki bireyler sigara içme durumuna göre karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p= 0,058$, $p> 0,05$). Hasta grubundaki bireyler kontrol grubundaki bireylere göre daha fazla oranda sigara kullanmaktaydı. Hasta ve kontrol grubundaki sigara içme yüzdesi sırasıyla %25,9 ve %9 idi.

Her iki gruptaki bireyler HPL açısından karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p= 0,909$, $p> 0,05$).

Her iki gruptaki bireyler HT açısından karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p= 0,051$, $p> 0,05$).

Her iki gruptaki bireyler DM açısından karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p= 0,293$, $p> 0,05$).

Her iki gruptaki bireyler koroner arter hastalığı için pozitif aile hikayesi açısından karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemsiz bulunmuştur ($p= 0,647$, $p> 0,05$)

(Tablo 2).

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin klinik özellikleri.

	KONTROL n / %	HASTA n / %	P değeri ($p<0,05$)
HİPERLİPİDEMİ			
Yok	26 (% 60,5)	17 (% 39,5)	0,909
Var	10 (% 58,8)	7 (% 41,2)	
HİPERTANSİYON			
Yok	23 (% 44,2)	29 (% 55,8)	0,051
Var	23 (% 65,7)	12 (% 34,3)	
DİYABET			
Yok	38 (% 55,9)	30 (% 44,1)	0,293
Var	8 (% 42,1)	11 (% 57,9)	
POZİTİF AİLE HİKAYESİ			
Yok	36 (% 65,5)	19 (% 34,5)	0,647
Var	8 (% 72,7)	3 (% 27,3)	
SİGARA			
Yok	40 (% 66,7)	20 (% 33,3)	0,058
Var	4 (% 36,4)	7 (% 63,6)	

Hastaların anjiyografilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen TIMI kare sayısı, beklendiği gibi YKA grubunda belirgin olarak daha fazlaydı (Tablo 3).

Tablo 3: YKA grubunun TIMI Kare Sayıları.

	YKA N:41 Ortalama \pm SD
cLAD	46,39 \pm 3,17
CX	31,63 \pm 2,33
RCA	27,77 \pm 2,04

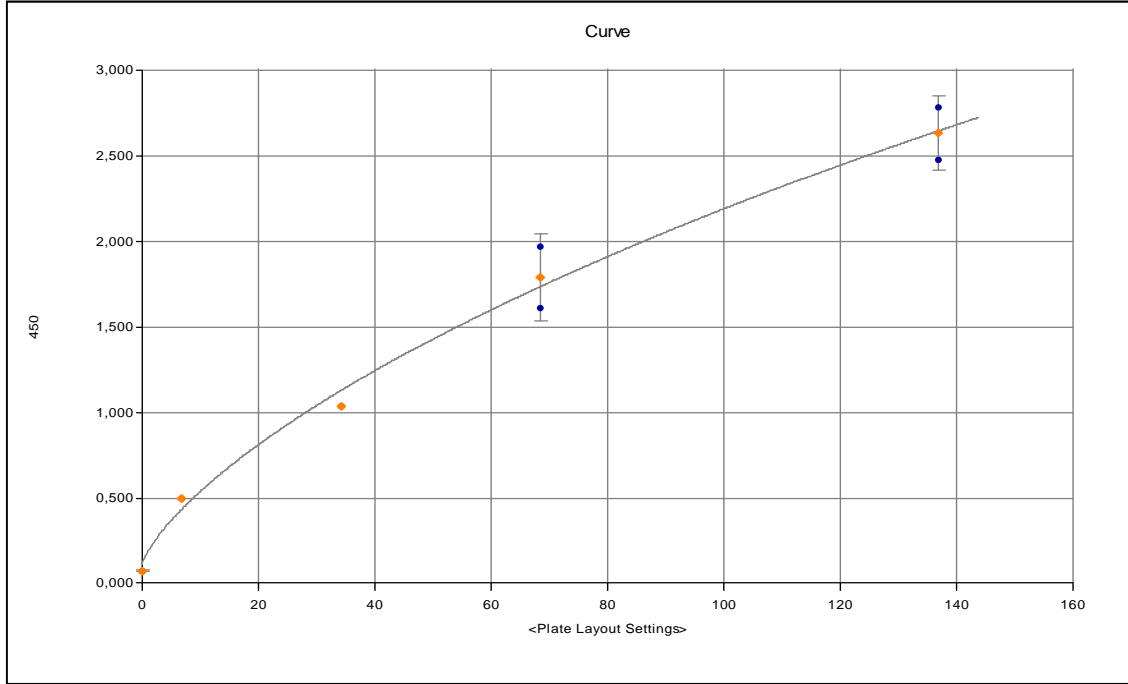
LAD: Sol ön inen arter, CX: Sirkumflex arter, RCA: Sağ koroner arter

Her damarın TIMI kare sayıları plazma TAFİ Ag düzeyleri ile karşılaştırıldı, istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmadı.

4.2. TAFİ Ag Düzeylerine Ait Standart Grafik ve Sonuç

Her iki gruptaki bireylerin plazma TAFİ Ag derişimlerinin istatistiksel olarak değerlendirilmesi ve standartlara karşılık gelen konsantrasyon grafiği aşağıdaki gibi çizilmiştir (Şekil 5).

Şekil 5: TAFİ Ag derişimlerinin standartlara karşılık gelen konsantrasyon grafiği.

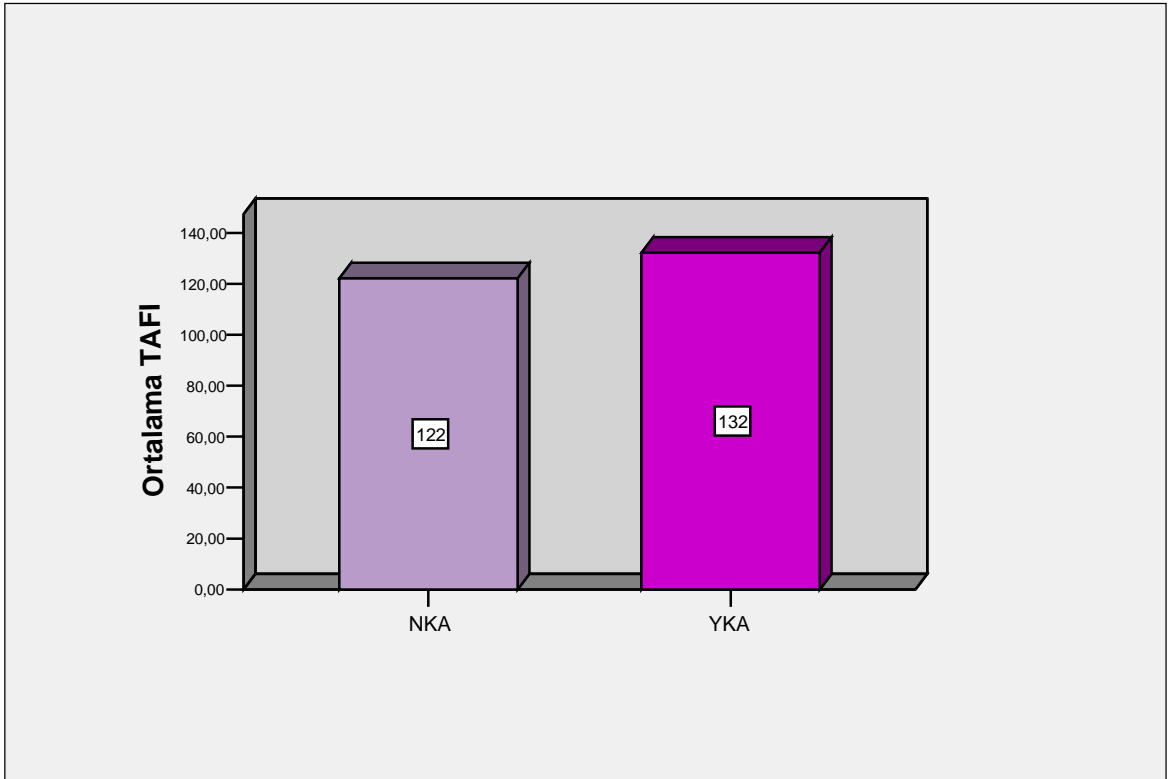


Her iki gruptaki bireyler ölçülen TAFİ Ag düzeyleri açısından karşılaştırıldığında; gruplar arasında istatistiksel farklılık anlamlı bulunmuştur ($p= 0,031$, $p < 0,05$) (Tablo 4). Hasta grubundaki bireylerin plazma TAFİ Ag düzeyleri kontrol grubundaki bireylere göre daha yüksek bulunmuştur (Şekil 6).

Tablo 4: YKA ve NKA gruplarının plazma TAFİ Ag düzeylerinin karşılaştırılması.

	Grup	N	Ortalama \pm SD	P değeri ($p < 0,05$)
TAFİ Ag	kontrol	46	122,15 \pm 21,59	0,031
(%)	hasta	41	132,21 \pm 21,14	

p= 0,031 (p<0,05)



Şekil 6: Plazma TAFİ Ag düzeylerinin grafik olarak karşılaştırılması.

4.3. Plazma TAFİ Ag Düzeyi ile Cinsiyet Arasındaki İlişki

Hasta ve kontrol grubundaki kadınlar, plazma TAFİ Ag düzeyi yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel olarak fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Hasta kadınların plazma TAFİ Ag düzeyleri kontrol grubundaki kadın bireylere göre daha yüksektir (Tablo 5).

Hasta ve kontrol grubundaki erkekler, plazma TAFİ Ag düzeyi yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Hasta erkeklerde plazma TAFİ Ag düzeyi kontrol grubundaki erkek bireylere göre daha yüksektir (Tablo 5).

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubundaki erkek ve kadın bireylerin plazma TAFİ Ag düzeyi açısından karşılaştırılması.

TAFİ Ag Düzeyleri (%)				
CİNSİYET	Grup	N	Ortalama ± SD	P değeri (p< 0,05)
ERKEK	Kontrol	15	126,75 ± 18,07	0,50
	Hasta	33	130,97 ± 21,07	
KADIN	Kontrol	31	119,93 ± 23,05	0,06
	Hasta	8	137,33 ± 22,07	

4.4. Plazma TAFİ Ag Düzeyi ile Bireylerin Klinik Özellikleri Arasındaki İlişki

Hasta ve kontrol grubunda HPL olan ve olmayan bireylerin plazma TAFİ Ag düzeyleri karşılaştırıldığında HPL' si olan grupta farklılık önemli bulunmuştur (p< 0.05). Her iki grupta da hasta bireylerin plazma TAFİ Ag düzeyi kontrol grubundaki bireylere göre yüksektir. HPL' si olan hem kontrol hemde hasta grubundaki bireylerin plazma TAFİ Ag düzeyleri ise HPL' si olmayan gruba göre daha yüksek bulunmuştur (Tablo 6).

Hasta ve kontrol grubunda HT' si olan ve olmayan bireylerin plazma TAFİ Ag düzeyleri karşılaştırıldığında HT'si olmayan gruptaki farklılık önemli bulunmuştur (p< 0.05). Her iki gruptaki bireylerde de hasta grubu bireylerin plazma TAFİ Ag düzeyleri kontrol grubundaki bireylere göre yüksek bulunmuştur (Tablo 6).

Hasta ve kontrol grubunda DM' si olan ve olmayan bireylerin plazma TAFİ Ag düzeyleri karşılaştırıldığında DM' si olmayan gruptaki farklılık önemli bulunmuştur (p<0.05). Her iki gruptaki bireylerde de hasta grubu bireylerin plazma TAFİ Ag düzeyleri kontrol grubundaki bireylere göre yüksek bulunmuştur (Tablo 6).

Hasta ve kontrol grubunda pozitif aile hikayesi olan ve olmayan bireylerin plazma TAFİ Ag düzeyleri karşılaştırıldığında pozitif aile hikayesi olmayan grupta

farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Her iki grupta da hasta bireylerin plazma TAFİ Ag düzeyi kontrol grubundaki bireylere göre yüksektir (Tablo 6).

Hasta ve kontrol grubunda sigara grupta farklılık önemli bulunmuştur ($p < 0.05$). Her iki grupta da hasta grubunu oluşturan bireylerin plazma TAFİ Ag düzeyleri kontrol grubundaki bireylere göre daha yüksektir. Sigara içen grupta ise hem kontrol hem de hasta grubu bireylerde plazma TAFİ Ag düzeyi içmeyen gruba göre daha yüksektir (Tablo 6).

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin klinik özellikleri ile plazma TAFİ Ag düzeylerinin karşılaştırılması.

	Plazma TAFİ Ag düzeyleri				P değeri
	Kontrol		Hasta		
	N	Ortalama ± SD	N	Ortalama ± SD	
Hiperlipidemi					
Yok	26	121,03 ± 23,16	17	129,18 ± 19,25	0,23
Var	10	122,25 ± 14,80	7	142,25 ± 22,87	0,04*
Hipertansiyon					
Yok	23	118,88 ± 21,72	29	134,63 ± 15,74	0,004*
Var	23	125,42 ± 21,43	12	126,37 ± 30,69	0,91
Diyabet					
Yok	38	121,23 ± 22,27	30	133,03 ± 16,97	0,01*
Var	8	126,52 ± 18,65	11	129,96 ± 30,74	0,78
Pozitif aile hikayesi					
Yok	37	123,06 ± 22,12	20	139,30 ± 23,63	0,012*
Var	9	118,41 ± 19,99	3	137,80 ± ,36	0,13
Sigara					
Yok	42	121,21 ± 21,86	20	136,88 ± 23,73	0,013*
Var	4	132,08 ± 17,77	8	137,27 ± 11,73	0,55

*: p< 0,05

4.5. Diğer Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması (Tablo 7)

Hasta ve kontrol grubu, plazmada bakılan diğer laboratuvar testleri açısından karşılaştırıldığında PT, aPTT, Hb ve kreatinin değerlerinde istatistiksel anlamlı fark bulundu ($p<0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin TAFİ Ag düzeyleri ve diğer laboratuvar değerleri açısından karşılaştırılması.

Laboratuvar sonuçları			
	NKA Ortalama \pm SD	YKA Ortalama \pm SD	P değeri
TAFİ (%)	122,15 \pm 21,59	132,21 \pm 21,14	0,031*
CRP (mg/L)	4,64 \pm 3,06	5,06 \pm 3,81	0,59
PT (sn)	16,03 \pm 3,99	14,26 \pm 2,95	0,03*
INR	1,31 \pm 0,45	1,17 \pm 0,35	0,15
APTT (sn)	45,09 \pm 12,67	38,23 \pm 13,19	0,02*
FİBR (mg/dl)	265,68 \pm 79,98	299,21 \pm 89,67	0,11
HB (gr/dl)	13,74 \pm 1,24	14,56 \pm 1,99	0,04*
HCT (%)	40,61 \pm 3,59	42,72 \pm 5,50	0,06
BK ($\times 10^9/L$)	7,5 \pm 2,83	8,6 \pm 2,82	0,11
PLT ($\times 10^9/L$)	260,39 \pm 63,86	245,30 \pm 88,20	0,42
URE (mg/dl)	32,00 \pm 13,33	33,30 \pm 40,97	0,84
CREA (mg/dl)	0,72 \pm 0,15	0,88 \pm 0,16	0,00*
Ü.ASİT (mg/dl)	4,77 \pm 1,28	5,57 \pm 0,88	0,059
NA (mmol/l)	138,97 \pm 2,34	138,98 \pm 2,54	0,98
K (mmol/l)	4,31 \pm 0,40	4,23 \pm 0,29	0,40
TOT KOL (mg/dl)	186,78 \pm 32,78	186,75 \pm 44,05	0,99
HDL (mg/dl)	44,53 \pm 10,24	42,54 \pm 14,08	0,53
LDL (mg/dl)	114,75 \pm 26,62	113,24 \pm 38,52	0,85
VLDL (mg/dl)	26,96 \pm 14,16	31,08 \pm 13,97	0,30
TG (mg/dl)	135,41 \pm 72,10	156,38 \pm 70,39	0,27
SEDİM (mm/saat)	14,60 \pm 8,97	11,08 \pm 7,60	0,28

*: $p < 0,05$

Bunun yanında; plazma TAFİ Ag düzeyleri diğer laboratuvar testleri ile birlikte değerlendirildiğinde, TAFİ Ag düzeyi ile CRP, Üre ve kreatinin değerleri arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 8). Pozitif korelasyon saptanan değerlerin TAFİ Ag düzeyi üzerindeki rolü 'linear regression' analizi ile incelendiğinde CRP' nin TAFİ Ag düzeylerini diğer faktörlerden bağımsız olarak pozitif yönde etkilediği saptanmıştır (p= 0,004).

Fibrinojen ve CRP arasında da anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu (Tablo 8).

Tablo 8: TAFİ, CRP, üre, kreatinin ve fibrinojenin kendi aralarındaki ilişki

	CRP	ÜRE	KREATİNİN	FİBRİNOJEN
TAFİ	r= 0,326 p= 0,03*	r= 0,291 p= 0,015*	r= 0,375 p =0,001*	r= 0,228 p= 0,063
CRP				r= 0,509 p= 0,00*

*: p< 0,05

5. TARTIŞMA

YKAF, normal koroner anatomik yapıya rağmen koroner anjiyografi sırasında opak maddenin yavaş ilerlemesi ile karakterizedir (2).

YKA' nın patofizyolojik mekanizması ile ilgili birçok çalışma yapılmış ve çeşitli hipotezler öne sürülmüştür, ancak mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Küçük koroner arterlerin tıkaçıcı hastalığı-ateroskleroz, küçük damar disfonksiyonu, dilate koronopati, vazodilatör ve vazokonstriktör faktörler arasındaki dengesizlik, trombosit fonksiyon bozukluğu ve inflamasyon YKA patogenezinde öne sürülen hipotezlerdir (65). Bu hipotezlerden küçük damar hastalığı- ateroskleroz ve inflamasyon patogenezde en yaygın kabul gören mekanizmalardır.

YKAF tanımlandığı ilk günlerde, göğüs ağrısı, pozitif efor testi ve normal koroner arterler üçlüsü ile karakterize Kardiyak Sendrom X' in bir alt gurubu olarak anılmaktaydı (49). Daha sonraları farklı klinik özellikleri ve IVUS tekniğinin gelişmesiyle bu sınıflandırmadan uzaklaşıldı.

IVUS tekniğinin gelişmesiyle anjiyografik olarak normal koroner arter saptanan hastalarda damar duvarında yaygın ateroskleroz ve kalsifikasyon olduğu gözlenmiştir. Benzer şekilde aynı hasta grubunda FFR' de distal koroner arterlerde artmış epikardiyal direnç saptanması da ateromatöz değişiklikleri destekler tarzdadır (68).

En son 2008 yılında Doğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışma da dahil olmak üzere yapılan bir çok çalışmada YKAF patofizyolojisinde aterosklerozun rol oynadığı ileri sürülmüştür (132).

Avşar ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada YKAF' si olan hastalarda erken aterosklerotik süreci göstermek için karotis intima-media kalınlığı ölçülmüştür, TIMI kare sayısı ile anlamlı ilişki saptanmıştır (133).

Yapılan tüm bu çalışmalar sonucu YKA' nın aterosklerozun erken bir formu olabileceği görüşü ağırlık kazanmıştır.

Kardiyovasküler hastalıklar önemli morbidite ve mortalite nedeni olduğu için birçok araştırmacının ilgi alanına girmiştir. Koroner arter hastalığı oluşumunda geleneksel aterosklerotik risk faktörlerinin yanı sıra yeni risk faktörlerine odaklanılmıştır. Trombin ile aktive edilebilen fibrinolizis inhibitörü (TAFİ), koagülasyon ve fibrinolitik sistem arasında anahtar role sahip yakın dönemde keşfedilen plazmadan izole edilmiş potent bir fibrinolizis inhibitörüdür.

Koagülasyon ve fibrinoliz dengesi arasında anahtar role sahip olan TAFİ' nin kardiyovasküler hastalık gelişiminde etkili olabileceği düşünülmüştür. TAFİ antijen konsantrasyonu ve işlevsel TAFİ' nin popülasyonda değişken değerlere sahip olması bu düşünceyi desteklemektedir.

İnflamasyonun da birçok kardiyovasküler olayda rolü olduğu ve YKA' ya neden olabilecek faktörlerden olduğu bilinmektedir (65). TAFİ' nin pıhtı erimesinin inhibisyonu yanında inflamasyonu düzenleyici etkisi, araştırmacıları bu molekül üzerine yoğunlaştırmıştır (130).

Koroner arter hastalığında ateroskleroz gelişiminde TAFİ' nin etkisini inceleyen literatürde birçok çalışma vardır. Bu konuda yapılmış çalışmaların sonuçları çelişkilidir.

D. A. Tregouet ve arkadaşları tarafından yürütülen AtheroGene çalışması, koroner arter hastalığı tanısı alan hastalarda Kasım 1996- Şubat 2004 tarihleri arasında yapılan prospektif bir çalışma olup, TAFİa/ TAFİai ELİSA tekniği ile bu hastalardaki TAFİa ve plazmadaki total TAFİ düzeylerine bakılmıştır. Çalışma sonucu koroner arter hastalığında; gelecek kardiyovasküler nedenli ölümlerde TAFİa düzeylerinin bilinen klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak güçlü bir belirleyici olduğu saptanmıştır (134). Yine bu çalışmada TAFİa/ TAFİai düzeylerinin trombin-trombomodulin konsantrasyonuna bağlı olduğu ve bu düzeyin trombin üretiminde bir belirleyici olabileceği düşünülmüştür. TAFİa' nın antifibrinolitik etkisi nedeniyle kardiyovasküler nedenli ölümlerdeki artıştan direkt sorumlu olabileceği düşünülmüştür.

Hayvan modelinden elde edilen verilerde; arteriyel trombotik olaylarda TAFİ nin aktive olduğu, TAFİ aktivitesinin inhibe edildiği durumlarda ise trombolitik tedavi etkisinin arttığı gösterilmiştir (135, 136). Bu sonuç çalışmadan elde edilen TAFİa düzeylerinin total TAFİ düzeylerinden farklı olarak kardiyovasküler nedenli ölümden neden risk faktörü olduğunu açıklamaktadır (137, 138).

Bununla birlikte TAFİ' nin pıhtı erimesinin inhibisyonu yanında inflamasyonu, kan basıncını ve vasküler tonusu düzenleyici birçok rolü vardır (130).

Koroner anjiyografi sonucu tespit edilen 364 KAH ve 134 kontrol grubu içeren bir çalışmada venöz kan ve intrakoroner plazma örneklerinden yapılan değerlendirme sonucu intrakoroner TAFİ düzeyleri belirgin olmak üzere her iki kan örneğinde de TAFİ düzeyleri hasta grubunda yüksek saptanmıştır. TAFİ' nin inflamasyondaki rolünü destekleyecek tarzda akut faz reaktanlarıyla da anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu çalışmada TAFİ düzeyi, klasik koroner risk faktörlerinden sadece total kolesterol ve fibrinojenle

korele bulunmuştur. Tüm bu sonuçlarla TAFİ' nin KAH' da bir risk faktörü olabileceği öngörülmüştür (139).

Elektif CABG operasyonu yapılan 45 KAH olan grupta TAFİ düzeyleri araştırılmış, bu hastalarda plasmin-antiplasmin kompleks düzeyindeki eş zamanlı artışla birlikte TAFİa düzeylerindeki azalmaya bağlı artmış fibrinolitik aktivite saptanmıştır (140).

A.S. Ortiz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 126' nın üzerinde cut-off değerine sahip fonksiyonel plazma TAFİ düzeylerinin akut koroner hastalığı riskinde 4 kat artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir (141).

Aksine A.P.Cellai ve arkadaşlarının akut koroner sendrom nedeniyle koroner yoğun bakım ünitesine başvuran 44 hastada yaptığı çalışmada, fibrinoliz inhibitör düzeylerine (TAFİa ve TAFİ Ag, plazminojen aktivatör inhibitörü-1(PAI-1)) bakılmıştır. TAFİa ve TAFİ Ag düzeyleri hasta ve kontrol grubunda benzer bulunurken, PAI-1 düzeyleri hasta grubunda belirgin olarak yüksek saptanmıştır (142).

TAFİ, fibrinolizi sağlayan doku plasminojen aktivatörünün potent bir inhibitörü olarak bilinmektedir buna dayanarak artmış TAFİ düzeylerinin tromboza eğilim ile ilişkili olduğu hipotezi ortaya atılmıştır (109, 114, 143). Normal popülasyonda TAFİ Ag düzeyleri büyük değişkenlik göstermektedir (113). Bu bireyler arası farklılıkta çevresel faktörlerden çok genetik faktörlerin etkili olduğu düşünülmekte ve bunu destekler tarzda TAFİ Ag düzeyini etkileyen birçok genetik polimorfizm gösterilmiştir (109, 113, 114, 143-146).

Fibrinolitik fonksiyondaki bir bozulma (yüksek PAI-1 düzeylerine bağlı) koroner arter hastalarında saptanmış olup (147-153), PAI-1 düzeylerindeki artış rekürren myokard infarktüsü için bir risk faktörü olarak düşünülmüştür (150).

T. Chatterjee ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 123 KAH saptanan grupta sol koroner arter ostiumundan alınan kan örneklerinde ELİSA yöntemi ile TAFİ Ag düzeyleri araştırılmış. KAH olan grupta kontrol grubuna kıyasla TAFİ Ag düzeyleri belirgin olarak yüksek saptanmış. TAFİ Ag düzeylerinin genetik olarak kişisel farklılık göstermesine rağmen KAH için bir risk faktörü olabileceği savunulmaktadır (139).

Koroner arter hastalarındaki TAFİ düzeyleri ile ilgili farklı gruplardaki (akut KAH, MI, stabil anjina, kronik KAH) çalışmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Aslında çoğu çalışmada KAH' da TAFİ düzeylerinde artmış bir eğilim mevcut iken (117, 139, 141, 154); Juhan-Vague, eski MI' lı (3-6 ay) hastalarda yaptığı çalışmada TAFİ düzeylerini belirgin düşük saptamıştır (144).

YKA' da TAFİ' nin rolünü inceleyen bir çalışma daha önce yapılmamıştır. Biz bu çalışmamızda fibrinoliz inhibisyonu ve inflamasyonda rolü olan TAFİ' nin YKAF ve diğer ateroskleroz risk faktörleriyle ilişkisini inceledik.

Çalışmamızda TAFİ aktivitesini değil, plazma TAFİ Ag düzeyini değerlendirdik. Değişik hasta gruplarında yapılan birçok çalışmada tek başına TAFİ aktivitesi veya TAFİ Ag düzeyi ile birlikte TAFİ aktivitesi değerlendirilmiştir (155-162). Plazma TAFİ Ag ile TAFİ aktivitesinin birbiriyle korelasyon gösterdiği sonucuna varan çalışmaların yanında TAFİ Ag düzeyi ve TAFİ aktivitesi arasında anlamlı korelasyonun bulunmadığı, bunun da TAFİ'nin yarı ömrünün TAFİ Ag' ye göre çok daha kısa olmasına ve TAFİ'nin tüketilmesine bağlı olduğu öne sürülmüştür (163,

164). Ceresa ve ark. tarafından TAFİ'nin TAFİ, TAFİa, inhibe edilmiş aktive TAFİ (TAFİai), TAFİai'nin yıkım ürünleri, aktivasyon peptidi gibi farklı şekillerde bulunması nedeniyle bunların ayrı ayrı ölçülmesiyle TAFİ aktivasyonunun daha iyi değerlendirilebileceği belirtilmiş ve bunun için çeşitli özel ELISA yöntemleri geliştirilmiştir (165). Biz çalışmamızda nispeten uzun yarı ömrü ve TAFİ aktivasyonunu göstermedeki avantajı nedeniyle TAFİ Ag' yi tercih ettik.

Yaptığımız çalışmada YKA tanısı almış hastalarda TAFİ Ag düzeyleri NKA grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p= 0,031$, $p< 0,05$). Bu sonuç koroner arter hastalığında TAFİ' nin bir risk faktörü olabileceğini gösteren çalışmaları destekler tarzda idi.

YKAF'nin patogenezini araştırmaya yönelik 2005 yılında yapılmış olan bir çalışmada, hastalarda sistemik inflamasyonun biyokimyasal göstergelerinden biri olan CRP düzeyleri araştırılmıştır. Çalışma sonucunda YKA saptanan hastalarla NKA bulunan bireyler arasında TIMI kare sayısı ile plazma CRP düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığının görülmesiyle beraber, CRP düzeylerinin her iki grupta da normal sınırlar içinde olduğunun saptanmış olması, hastalığın patogenezinde suçlanan mikrovasküler fonksiyon bozukluğundan inflamasyonun sorumlu olmadığını düşündürmüştür (166).

Aksine, bu konuyla ilgili olarak 2007 yılında yapılmış olan başka bir çalışmada YKA olan hastalarda, inflamasyonun bir göstergesi olan CRP düzeylerinin NKA olan bireylere göre bariz bir şekilde farklılık göstermesi, YKA saptanan hastalarda CRP düzeylerinin TIMI kare sayısı ile anlamlı olarak ilişkili bulunması ve yine çok yakınlarda yapılmış olan bir çalışmada YKA bulunan hastaların hem kolesterol düşürücü hem de bir anti-inflamatuar olarak bilinen statin tedavisi sonucu endotelial

fonksiyonlarda iyileşme gözükmesi hastalığın patogenezinde inflamasyonun ön planda olduğunu düşündürmüştür (167, 168).

Çalışmamızda YKA saptanan hasta grubunu oluşturan bireylerin akut faz reaktanlarından CRP ve fibrinojen düzeyleri NKA saptanan kontrol grubunu oluşturan bireylere göre anlamlı farklılık göstermemektedir. Bununla birlikte plazma TAFİ Ag düzeyleri CRP düzeyleri ile pozitif korelasyon göstermektedir. CRP ile fibrinojen arasında da pozitif korelasyon mevcuttur. Bu sonuç TAFİ' nin inflamasyondaki rolünü desteklerken, CRP ve fibrinojene göre inflamasyonda daha hassas rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Yapmış olduğumuz çalışmada, plazma TAFİ Ag düzeyinin çeşitli biyokimyasal parametreler ve geleneksel ateroskleroz risk faktörleriyle ilişkisini de araştırdık.

Hasta ve kontrol grubunu oluşturan kadın bireyler, plazma TAFİ Ag düzeyi yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmamıştır ($p > 0,05$). Hasta grubundaki kadın bireylerin plazma TAFİ Ag düzeyleri kontrol grubunu oluşturan kadın bireylerin plazma TAFİ Ag düzeylerine göre daha yüksektir. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan erkek bireyler, plazma TAFİ Ag düzeyi yönünden karşılaştırıldığında gruplar arası farklılık önemli bulunmamıştır ($p > 0,05$). Hasta erkek bireylerde plazma TAFİ Ag düzeyi kontrol grubunu oluşturan erkek bireylere göre daha yüksektir. Bu sonuç TAFİ Ag düzeylerinin cinsiyetler arası farklılık göstermediği bilgisini desteklemektedir.

Yine çalışmamızda diğer risk faktörleri açısından YKA ve NKA gruplarında TAFİ Ag düzeyleri karşılaştırıldığında, HPL olan grupta TAFİ Ag düzeyleri anlamlı olarak yüksek iken; HT, DM, pozitif aile hikayesi ve sigara risk faktörleri olmayan

grupta TAFİ Ag düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptandı. Tüm bu sonuçlar TAFİ' nin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak YKA ve ateroskleroz riskini belirlemede yol göstereceği görüşünü desteklemektedir.

6. SONUÇ

Anjiyografik olarak, YKA teşhisi almış 41 hasta ve NKA teşhisi almış 46 kişilik kontrol grubundan oluşan çalışmamızda, plazma TAFİ Ag düzeylerini YKA grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulduk.

TAFİ' nin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak YKA patogenezinde rol oynadığını ve YKA oluşum riskini belirlemede yol göstereceğini düşünmekteyiz.

Yapılacak KAH grubunu da içeren daha geniş çaplı araştırmalar ile hem YKA etyopatogenezinde hem de AS' de TAFİ' nin rolü araştırılmalıdır. Böylece YKA' nın ayrı bir klinik durum mu yoksa aterosklerotik sürecin sonucu mu oluştuğu açıklığa kavuşacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349(9063):1436-42.
2. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries--a new angiographic finding. *Am Heart J* 1972;84(1):66-71.
3. Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, Topal E, Sezgin N, Ozdemir R, et al. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003;14(2):155-61.
4. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986;74(5):964-72.
5. Mangieri E, Macchiarelli 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 Diagn* 1996;37(4):375-81.
6. Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001;87(6):777-9, A8.
7. Shepherd JT AF, eds., editor. *Handbook of physiology, sec 2.: the cardiovascular system, vol III: Peripheral Circulation and Organ Blood Flow, parts 1 and 2.* Bethesda, MD: American Physiological Society; 1984.
8. Berne RM LM. *Cardiovascular Physiology, 7th ed.* St Louis Mosby Year Book. 1997:1-298.
9. Nichols WW ORM. *McDonald's Blood Flow in Arteries. 3rd ed.* Philadelphia, Lea and Febiger. 1990:20-100.
10. Loscalzo J CM, Dzau VJ. *Vascular Medicine.* Boston: Little, Brown. 1992:1-1211.
11. Smiesko V, Lang DJ, Johnson PC. Dilator response of rat mesenteric arcading arterioles to increased blood flow velocity. *Am J Physiol* 1989;257(6 Pt 2):H1958-65.
12. Parent R, Pare R, Lavallee M. Contribution of nitric oxide to dilation of resistance coronary vessels in conscious dogs. *Am J Physiol* 1992;262(1 Pt 2):H10-6.

13. Marsden PA DN, Brenner BJ. Endothelin action on vascular smooth muscle involves inositol triphosphate and calcium mobilization. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988;18,58:86-93.
14. Korner p. Control of blood flow special vascular areas: Brain, kidney, muscle, skin, liver and intestine. Guyton AC, Jones CE, eds. *Cardiovascular Physiology*, ser I. Vol 1. Baltimore: University Park Press. 1974:123-62.
15. Davis M. Myogenic response gradient in an arteriolar network. In: Mulvany MJ, Aalkjaer C, Heagerty AM, Nybirk NCB, Strangaard S, eds *Resistance arteries: Structure and function.* Amsterdam: Elsevier. 1991:51-5.
16. Bassenge E, Busse R. Endothelial modulation of coronary tone. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;30(5):349-80.
17. Luscher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang ZH. Endothelium-derived contracting factors. *Hypertension* 1992;19(2):117-30.
18. Mancia G MA. Arteriel baroreceptors in human. In: Shepherd JT, Abboud FM, eds. *Handbook of physiology, sec 2.: the Cardiovascular System, vol III:Peripheral Ci society.* 1983:755-93.
19. Kılıçkap M AA. Koroner dolaşım ve iskemi; Eds: Candan İ, Oral D. *Kardiyoloji.* Antip A.Ş. 2002:630-6.
20. Maseri A LG, Tommaso S, Rigattieri S. Coronary blood flow and myocardial ischemia. Eds: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King SB, Wellens H J J. In: *Hurst's The Heart Volume 1* Mc Graw Hill. 2001:1109-12.
21. Shah K FE, editor. *Ischemic Heart Disease-Pathophysiology of myocardial ischemia*; Eds: Michael H. Crawford, John P DiMarco. In: *Cardiology*, Mosby International Limited 2001; Section 2:1.2; 2001.
22. Bevan JA. Vascular myogenic or stretch-dependent tone. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7 Suppl 3:S129-36.
23. Wiggers CJ. The interplay of coronary vascular resistance and myocardial compression in regulating coronary flow. *Circ Res* 1954;2(3):271-9.
24. Mubagwa K, Mullane K, Flameng W. Role of adenosine in the heart and circulation. *Cardiovasc Res* 1996;32(5):797-813.
25. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323(1):27-36.

26. Schlant R SE, Katz A. Normal physiology of cardiovascular system. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V. eds. *Hurt's The Heart*. 9th ed. New York. McGraw-Hill. 1998:81-124.
27. Dzau. Cardiac renin-angiotensin system: Molecular and functional aspects. *Am J Med*. 1998;84:22-7.
28. V d. Cardiac renin-angiotensin system: Molecular and functional aspects. *Am J Med*. 1998;84:22-7.
29. Dzau VJ, Re RN. Evidence for the existence of renin in the heart. *Circulation* 1987;75(1 Pt 2):I134-6.
30. Liao JC, Kuo L. Interaction between adenosine and flow-induced dilation in coronary microvascular network. *Am J Physiol* 1997;272(4 Pt 2):H1571-81.
31. Esumi K TM, Kuzuya T, Ohmori M, Inoue M. Thromboxane A₂ and prostaglandin I₂ in canine circulation during transient myocardial ischemia (abstr). *Circulation* 1981 ;64 (suppl 4). 1981:266.
32. Flots J CE, Rowe G. Platelet aggregation in partially obstructed vessels and its elimination with aspirin. *Circulation*. 1976;54:365-70.
33. Robertson RM, Robertson D, Roberts LJ, Maas RL, FitzGerald GA, Friesinger GC, et al. Thromboxane A₂ in vasotonic angina pectoris: evidence from direct measurements and inhibitor trials. *N Engl J Med* 1981;304(17):998-1003.
34. Yokoyama M GM HP. Supersensitivity of atherosclerotic arteries to ergonovine is partially mediated by a serotonergic mechanism (absts). *Circulation* 1979;60 (suppl 2):100.
35. Heistad DD, Armstrong ML, Marcus ML, Piegors DJ, Mark AL. Augmented responses to vasoconstrictor stimuli in hypercholesterolemic and atherosclerotic monkeys. *Circ Res* 1984;54(6):711-8.
36. Mudge GH, Jr., Goldberg S, Gunther S, Mann T, Grossman W. Comparison of metabolic and vasoconstrictor stimuli on coronary vascular resistance in man. *Circulation* 1979;59(3):544-50.
37. Cox DA, Vita JA, Treasure CB, Fish RD, Alexander RW, Ganz P, et al. Atherosclerosis impairs flow-mediated dilation of coronary arteries in humans. *Circulation* 1989;80(3):458-65.

38. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction. Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation* 1992;85(5):1927-38.
39. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315(17):1046-51.
40. Okumura K, Yasue H, Horio Y, Takaoka K, Matsuyama K, Kugiyama K, et al. Multivessel coronary spasm in patients with variant angina: a study with intracoronary injection of acetylcholine. *Circulation* 1988;77(3):535-42.
41. Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, et al. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 1986;74(5):955-63.
42. 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(2):482-90.
43. Needleman P, Marshall GR, Sobel BE. Hormone interactions in the isolated rabbit heart. Synthesis and coronary vasomotor effects of prostaglandins, angiotensin, and bradykinin. *Circ Res* 1975;37(6):802-8.
44. Brum J BA, Vanhoutte P. Participation of the endothelium in the vasodilator effects of vasoactive intestinal peptide and substance P in the coronary arteries (abstr). *Circulation* 1985 ;72 (suppl III). 1985:78-83.
45. Needleman P, Kaley G. Cardiac and coronary prostaglandin synthesis and function. *N Engl J Med* 1978;298(20):1122-8.
46. Hanley HG, Costin JC, Skinner NS, Jr. Differential reflex adjustments in cutaneous and muscle vascular beds during experimental coronary artery occlusion. *Am J Cardiol* 1971;27(5):513-21.
47. Vatner S MR. Interaction of the chemoreflex and the pulmonary inflation reflex in the regulation of coronary circulation in conscious dogs. *Circ Res* 1954; 2. 1954:271-9.

48. Gregg DE, Patterson RE. Functional importance of the coronary collaterals. *N Engl J Med* 1980;303(24):1404-6.
49. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in syndrome X. *Angiology* 2001;52(8):507-14.
50. Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, Sharaf BL, McCabe C, Thompson B, et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). *Am J Cardiol* 1994;74(6):531-7.
51. Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986;7(3):479-83.
52. Kemp HG, Jr., Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med* 1973;54(6):735-42.
53. Cannon RO, 3rd, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988;61(15):1338-43.
54. Nava Lopez G, Monteverde C, Jauregui R, del Rio A, Velez M, Ponce L, et al. [X syndrome. Angiographic findings]. *Arch Inst Cardiol Mex* 1989;59(3):257-65.
55. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(4):807-14.
56. Demirkol MO, Yaymaci B, Mutlu B. Dipyridamole myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2002;13(4):223-9.
57. Cesar LA, Ramires JA, Serrano Junior CV, Meneghetti JC, Antonelli RH, da-Luz PL, et al. Slow coronary run-off in patients with angina pectoris: clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. *Braz J Med Biol Res* 1996;29(5):605-13.
58. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon--a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002;97(4):197-202.

59. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J* 2003;146(1):84-90.
60. Kapoor A, Goel PK, Gupta S. Slow coronary flow--a cause for angina with ST segment elevation and normal coronary arteries. A case report. *Int J Cardiol* 1998;67(3):257-61.
61. Cannon RO, 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1983;1(6):1359-73.
62. Holdright DR, Lindsay DC, Clarke D, Fox K, Poole-Wilson PA, Collins P. Coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Br Heart J* 1993;70(6):513-9.
63. Levin DC, Phillips DA, Lee-Son S, Maroko PR. Hemodynamic changes distal to selective arterial injections. *Invest Radiol* 1977;12(2):116-20.
64. Kelly RF, Sompalli V, Sattar P, Khankari K. Increased TIMI frame counts in cocaine users: a case for increased microvascular resistance in the absence of epicardial coronary disease or spasm. *Clin Cardiol* 2003;26(7):319-22.
65. Li JJ, Xu B, Li ZC, Qian J, Wei BQ. Is slow coronary flow associated with inflammation? *Med Hypotheses* 2006;66(3):504-8.
66. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001;103(22):2705-10.
67. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid right atrial pacing in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2004;97(1):35-41.
68. Pekdemir H, Cin VG, Cicek D, Camsari A, Akkus N, Doven O, et al. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol* 2004;59(2):127-33.
69. Rim SJ, Leong-Poi H, Lindner JR, Wei K, Fisher NG, Kaul S. Decrease in coronary blood flow reserve during hyperlipidemia is secondary to an increase in blood viscosity. *Circulation* 2001;104(22):2704-9.

70. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Freedman SB, Horowitz JD. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(1):57-62.
71. 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.
72. Sutherland GR, Hatle L. Pulsed doppler myocardial imaging. A new approach to regional longitudinal function? *Eur J Echocardiogr* 2000;1(2):81-3.
73. 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.
74. Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, De Geest H, Piessens J. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with "slow dye progression" in the coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;23(2):117-20.
75. Sezgin N, Barutcu I, Sezgin AT, Gullu H, Turkmen M, Esen AM, et al. Plasma nitric oxide level and its role in slow coronary flow phenomenon. *Int Heart J* 2005;46(3):373-82.
76. Gibson CM, Ryan KA, Murphy SA, Mesley R, Marble SJ, Giugliano RP, et al. Impaired coronary blood flow in nonculprit arteries in the setting of acute myocardial infarction. The TIMI Study Group. Thrombolysis in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999;34(4):974-82.
77. Wyatt HL, Forrester JS, da Luz PL, Diamond GA, Chagrasulis R, Swan HJ. Functional abnormalities in nonoccluded regions of myocardium after experimental coronary occlusion. *Am J Cardiol* 1976;37(3):366-72.
78. Larkin SW, Clarke JG, Keogh BE, Araujo L, Rhodes C, Davies GJ, et al. Intracoronary endothelin induces myocardial ischemia by small vessel constriction in the dog. *Am J Cardiol* 1989;64(14):956-8.
79. Lanza GA, Andreotti F, Sestito A, Sciahbasi A, Crea F, Maseri A. Platelet aggregability in cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2001;22(20):1924-30.
80. Gokce M, Kaplan S, Tekelioglu Y, Erdogan T, Kucukosmanoglu M. Platelet function disorder in patients with coronary slow flow. *Clin Cardiol* 2005;28(3):145-8.
81. Li JJ. Inflammation: an important mechanism for different clinical entities of coronary artery diseases. *Chin Med J (Engl)* 2005;118(21):1817-26.

82. Li JJ, Fang CH. Atheroscleritis is a more rational term for the pathological entity currently known as atherosclerosis. *Med Hypotheses* 2004;63(1):100-2.
83. Li JJ, Fang CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Med Hypotheses* 2004;62(4):499-506.
84. Shah PK. Inflammation, neointimal hyperplasia, and restenosis: as the leukocytes roll, the arteries thicken. *Circulation* 2003;107(17):2175-7.
85. Turhan H, Saydam GS, Erbay AR, Ayaz S, Yasar AS, Aksoy Y, 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(2):224-30.
86. Cin VG, Pekdemir H, Camsar A, Cicek D, Akkus MN, Parmaksyz T, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Jpn Heart J* 2003;44(6):907-19.
87. Nakatani S, Yamagishi M, Tamai J, Goto Y, Umeno T, Kawaguchi A, et al. Assessment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound. Application of simultaneous measurements of luminal area and pressure. *Circulation* 1995;91(12):2904-10.
88. Camsarl A, Pekdemir H, Cicek D, Polat G, Akkus MN, Doven O, et al. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circ J* 2003;67(12):1022-8.
89. Yaymaci B, Dagdelen S, Bozbuga N, Demirkol O, Say B, Guzelmeric F, et al. The response of the myocardial metabolism to atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol* 2001;78(2):151-6.
90. 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(3):419-28.
91. Demirkol MO, Yaymaci B, Debes H, Basaran Y, Turan F. Dipyridamole myocardial perfusion tomography in patients with severe aortic stenosis. *Cardiology* 2002;97(1):37-42.
92. Atak R, Turhan H, Sezgin AT, Yetkin O, Senen K, Ileri M, et al. Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8(2):107-11.

93. Yazici M, Demircan S, Aksakal E, Sahin M, Meric M, Dursun I, et al. [Plasma insulin, glucose and lipid levels, and their relations with corrected TIMI frame count in patients with slow coronary flow]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3(3):222-6.
94. Chambers J, Bass C. Chest pain with normal coronary anatomy: a review of natural history and possible etiologic factors. *Prog Cardiovasc Dis* 1990;33(3):161-84.
95. Voelker W, Euchner U, Dittmann H, Karsch KR. Long-term clinical course of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *Clin Cardiol* 1991;14(4):307-11.
96. Przybojewski JZ, Becker PH. Angina pectoris and acute myocardial infarction due to "slow-flow phenomenon" in nonatherosclerotic coronary arteries: a case report. *Angiology* 1986;37(10):751-61.
97. Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, Rabbani LE, Mullins M, Singel D, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993;91(1):308-18.
98. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Jr., Alexander B, Jr., Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93(5):879-88.
99. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med* 1985;312(14):932-6.
100. Cannon CP, McCabe CH, Diver DJ, Herson S, Greene RM, Shah PK, et al. Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(7):1602-10.
101. Kokame K, Zheng X, Sadler JE. Activation of thrombin-activable fibrinolysis inhibitor requires epidermal growth factor-like domain 3 of thrombomodulin and is inhibited competitively by protein C. *J Biol Chem* 1998;273(20):12135-9.
102. Hall SW, Nagashima M, Zhao L, Morser J, Leung LL. Thrombin interacts with thrombomodulin, protein C, and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor via specific and distinct domains. *J Biol Chem* 1999;274(36):25510-6.

103. Eaton DL, Malloy BE, Tsai SP, Henzel W, Drayna D. Isolation, molecular cloning, and partial characterization of a novel carboxypeptidase B from human plasma. *J Biol Chem* 1991;266(32):21833-8.
104. Vanhoof G WJ, Schatteman K, Hendriks D, Goossens F, Bossuyt P, Scharpe S. The gene for human carboxypeptidase U (CPU) Ð a proposed novel regulator of plasminogen activation Ð maps to 13q- 14.11. *Genomics* 1996;38:454-5.
105. Cusman M. Hemostatic risk factor for cardiovascular disease. *Heamatology* 1999;4:236-42.
106. Bajzar L, Nesheim ME, Tracy PB. The profibrinolytic effect of activated protein C in clots formed from plasma is TAFI-dependent. *Blood* 1996;88(6):2093-100.
107. Mosnier LO, von dem Borne PA, Meijers JC, Bouma BN. Plasma TAFI levels influence the clot lysis time in healthy individuals in the presence of an intact intrinsic pathway of coagulation. *Thromb Haemost* 1998;80(5):829-35.
108. Valnickova Z, Thogersen IB, Christensen S, Chu CT, Pizzo SV, Enghild JJ. Activated human plasma carboxypeptidase B is retained in the blood by binding to alpha2-macroglobulin and pregnancy zone protein. *J Biol Chem* 1996;271(22):12937-43.
109. Bouma BN, Meijers JC. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI, plasma procarboxypeptidase B, procarboxypeptidase R, procarboxypeptidase U). *J Thromb Haemost* 2003;1(7):1566-74.
110. Wang W, Hendriks DF, Scharpe SS. Carboxypeptidase U, a plasma carboxypeptidase with high affinity for plasminogen. *J Biol Chem* 1994;269(22):15937-44.
111. Bajzar L, Morser J, Nesheim M. TAFI, or plasma procarboxypeptidase B, couples the coagulation and fibrinolytic cascades through the thrombin-thrombomodulin complex. *J Biol Chem* 1996;271(28):16603-8.
112. Boffa MB, Wang W, Bajzar L, Nesheim ME. Plasma and recombinant thrombin-activable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and activated TAFI compared with respect to glycosylation, thrombin/thrombomodulin-dependent activation, thermal stability, and enzymatic properties. *J Biol Chem* 1998;273(4):2127-35.
113. Chetaille P, Alessi MC, Kouassi D, Morange PE, Juhan-Vague I. Plasma TAFI antigen variations in healthy subjects. *Thromb Haemost* 2000;83(6):902-5.

114. van Tilburg NH, Rosendaal FR, Bertina RM. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for deep vein thrombosis. *Blood* 2000;95(9):2855-9.
115. Schatteman KA, Goossens FJ, Scharpe SS, Neels HM, Hendriks DF. Assay of procarboxypeptidase U, a novel determinant of the fibrinolytic cascade, in human plasma. *Clin Chem* 1999;45(6 Pt 1):807-13.
116. Meijers JC, Middeldorp S, Tekelenburg W, van den Ende AE, Tans G, Prins MH, et al. Increased fibrinolytic activity during use of oral contraceptives is counteracted by an enhanced factor XI-independent down regulation of fibrinolysis: a randomized cross-over study of two low-dose oral contraceptives. *Thromb Haemost* 2000;84(1):9-14.
117. Silveira A, Schatteman K, Goossens F, Moor E, Scharpe S, Stromqvist M, et al. Plasma procarboxypeptidase U in men with symptomatic coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2000;84(3):364-8.
118. Sato T, Miwa T, Akatsu H, Matsukawa N, Obata K, Okada N, et al. Procarboxypeptidase R is an acute phase protein in the mouse, whereas carboxypeptidase N is not. *J Immunol* 2000;165(2):1053-8.
119. Kato T, Akatsu H, Sato T, Matsuo S, Yamamoto T, Campbell W, et al. Molecular cloning and partial characterization of rat procarboxypeptidase R and carboxypeptidase N. *Microbiol Immunol* 2000;44(8):719-28.
120. William B. Plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) in plasma: Its role in thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1995;74:71-6.
121. Bajzar L. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor and antifibrinolytic pathway. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:2511-8.
122. Redlitz A, Tan AK, Eaton DL, Plow EF. Plasma carboxypeptidases as regulators of the plasminogen system. *J Clin Invest* 1995;96(5):2534-8.
123. Wang W, Boffa MB, Bajzar L, Walker JB, Nesheim ME. A study of the mechanism of inhibition of fibrinolysis by activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1998;273(42):27176-81.
124. Koster T, Blann AD, Briet E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345(8943):152-5.

125. van Hylckama Vlieg A, van der Linden IK, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of factor IX increase the risk of venous thrombosis. *Blood* 2000;95(12):3678-82.
126. Meijers JC, Tekelenburg WL, Bouma BN, Bertina RM, Rosendaal FR. High levels of coagulation factor XI as a risk factor for venous thrombosis. *N Engl J Med* 2000;342(10):696-701.
127. Broze GJ, Jr., Higuchi DA. Coagulation-dependent inhibition of fibrinolysis: role of carboxypeptidase-U and the premature lysis of clots from hemophilic plasma. *Blood* 1996;88(10):3815-23.
128. Vondem P BL, Bajzar J, Meijers M. Thrombin-mediated activation of factor XI results in a thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor-dependent inhibition of fibrinolysis. *J Clin Invest* 1997;99:2323-7.
129. Mao SS, Cooper CM, Wood T, Shafer JA, Gardell SJ. Characterization of plasmin-mediated activation of plasma procarboxypeptidase B. Modulation by glycosaminoglycans. *J Biol Chem* 1999;274(49):35046-52.
130. Boffa MB, Koschinsky ML. Curiouser and curiouser: recent advances in measurement of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) and in understanding its molecular genetics, gene regulation, and biological roles. *Clin Biochem* 2007;40(7):431-42.
131. Takano S, Kimura S, Ohdama S, Aoki N. Plasma thrombomodulin in health and diseases. *Blood* 1990;76(10):2024-9.
132. Dogan SM, Yildirim N, Gursurer M, Aydin M, Kalaycioglu E, Cam F. P-wave duration and dispersion in patients with coronary slow flow and its relationship with Thrombolysis in Myocardial Infarction frame count. *J Electrocardiol* 2008;41(1):55-9.
133. Avsar O, Demir I, Ekiz O, Altekin RE, Yalcinkaya S. [Relationship between the slow coronary flow and carotid artery intima-media thickness]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2007;7(1):19-23.
134. Tregouet D SR, Alessi M, Godefroy T, Declerck P, Nicaud V, Munzel T, Bickel C, Rupprecht H, Lubos E, Zeller T, Juhan-Vague I, Blankenberg S, Tiret L, Morange P. Activated thrombin activatable fibrinolysis inhibitor levels are associated with the risk of cardiovascular death in patients with coronary artery disease: the AtheroGene study. *J Thromb Haemost* 2009;7:49-57.

135. Redlitz A, Nicolini FA, Malycky JL, Topol EJ, Plow EF. Inducible carboxypeptidase activity. A role in clot lysis in vivo. *Circulation* 1996;93(7):1328-30.
136. Klement P, Liao P, Bajzar L. A novel approach to arterial thrombolysis. *Blood* 1999;94(8):2735-43.
137. Leurs J, Nerme V, Sim Y, Hendriks D. Carboxypeptidase U (TAFIa) prevents lysis from proceeding into the propagation phase through a threshold-dependent mechanism. *J Thromb Haemost* 2004;2(3):416-23.
138. Walker JB, Bajzar L. The intrinsic threshold of the fibrinolytic system is modulated by basic carboxypeptidases, but the magnitude of the antifibrinolytic effect of activated thrombin-activable fibrinolysis inhibitor is masked by its instability. *J Biol Chem* 2004;279(27):27896-904.
139. Schroeder V, Chatterjee T, Mehta H, Windecker S, Pham T, Devantay N, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) levels in patients with coronary artery disease investigated by angiography. *Thromb Haemost* 2002;88(6):1020-5.
140. Lisowski P, Malyszko J, Hirnle T, Lisowska A, Jackowski R, Malyszko JS, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in stable angina pectoris patients undergoing coronary artery bypass grafting (CABG). *Rocz Akad Med Bialymst* 2005;50:166-72.
141. Santamaria A, Martinez-Rubio A, Borrell M, Mateo J, Ortin R, Fontcuberta J. Risk of acute coronary artery disease associated with functional thrombin activatable fibrinolysis inhibitor plasma level. *Haematologica* 2004;89(7):880-1.
142. Paola Cellai A, Antonucci E, Alessandrello Liotta A, Fedi S, Marcucci R, Falciani M, et al. TAFI activity and antigen plasma levels are not increased in acute coronary artery disease patients admitted to a coronary care unit. *Thromb Res* 2006;118(4):495-500.
143. Eichinger S, Schonauer V, Weltermann A, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and the risk for recurrent venous thromboembolism. *Blood* 2004;103(10):3773-6.
144. Juhan-Vague I, Morange PE, Aubert H, Henry M, Aillaud MF, Alessi MC, et al. Plasma thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen concentration and genotype in relation to myocardial infarction in the north and south of Europe. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(5):867-73.

145. Juhan-Vague I, Renucci JF, Grimaux M, Morange PE, Gouvernet J, Gourmelin Y, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor antigen levels and cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(9):2156-61.
146. Henry M, Aubert H, Morange PE, Nanni I, Alessi MC, Tiret L, et al. Identification of polymorphisms in the promoter and the 3' region of the TAFI gene: evidence that plasma TAFI antigen levels are strongly genetically controlled. *Blood* 2001;97(7):2053-8.
147. Aznar J, Estelles A, Tormo G, Sapena P, Tormo V, Blanch S, et al. Plasminogen activator inhibitor activity and other fibrinolytic variables in patients with coronary artery disease. *Br Heart J* 1988;59(5):535-41.
148. Aznar J, Estelles A. Role of plasminogen activator inhibitor type 1 in the pathogenesis of coronary artery diseases. *Haemostasis* 1994;24(4):243-51.
149. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993;342(8879):1076-9.
150. Thogersen AM, Jansson JH, Boman K, Nilsson TK, Weinehall L, Huhtasaari F, et al. High plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma precede a first acute myocardial infarction in both men and women: evidence for the fibrinolytic system as an independent primary risk factor. *Circulation* 1998;98(21):2241-7.
151. Grancha S, Estelles A, Tormo G, Falco C, Gilabert J, Espana F, et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter 4G/5G genotype and increased PAI-1 circulating levels in postmenopausal women with coronary artery disease. *Thromb Haemost* 1999;81(4):516-21.
152. Capanni M AE, Chiarugi L, Boddi V, Abbate R, Prisco D ea. Impairment of early fibrinolytic activation after PTCA: a mechanism for restenosis-related clinical recurrence? *Fibrinolysis Proteolysis* 1999;13:8-14.
153. Prisco D, Fedi S, Antonucci E, Capanni M, Chiarugi L, Chioccioli M, et al. Postprocedural PAI-1 activity is a risk marker of subsequent clinical restenosis in patients both with and without stent implantation after elective balloon PTCA. *Thromb Res* 2001;104(3):181-6.

154. Zorio E, Castello R, Falco C, Espana F, Osa A, Almenar L, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor in young patients with myocardial infarction and its relationship with the fibrinolytic function and the protein C system. *Br J Haematol* 2003;122(6):958-65.
155. Sosothikul D, Seksarn P, Pongsewalak S, Thisyakorn U, Lusher J. Activation of endothelial cells, coagulation and fibrinolysis in children with Dengue virus infection. *Thromb Haemost* 2007;97(4):627-34.
156. Knoefler R, Ludwig K, Kostka H, Kuhlisch E, Siegert G, Suttorp M. The impact of single nucleotide polymorphisms of the thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) gene on TAFI antigen levels in healthy children and pediatric oncology patients. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(6):575-83.
157. van Gorp EC, Minnema MC, Suharti C, Mairuhu AT, Brandjes DP, ten Cate H, et al. Activation of coagulation factor XI, without detectable contact activation in dengue haemorrhagic fever. *Br J Haematol* 2001;113(1):94-9.
158. Harmanci A, Kandemir N, Dagdelen S, Gonc N, Buyukasik Y, Alikasifoglu A, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor activity and global fibrinolytic capacity in Type 1 diabetes: evidence for normal fibrinolytic state. *J Diabetes Complications* 2006;20(1):40-4.
159. Tripatara A, Jetsrisuparb A, Teeratakulpisarn J, Kuaha K. Hemostatic alterations in splenectomized and non-splenectomized patients with beta-thalassemia/hemoglobin E disease. *Thromb Res* 2007;120(6):805-10.
160. Sonmez M, Aydin K, Durmus A, Sucu N, Yilmaz M, Akdogan E, et al. Plasma activity of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *J Infect* 2007;55(2):184-7.
161. Emonts M, de Bruijne EL, Guimaraes AH, Declerck PJ, Leebeek FW, de Maat MP, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor is associated with severity and outcome of severe meningococcal infection in children. *J Thromb Haemost* 2008;6(2):268-76.
162. Wang W, Ji CY, Ye JJ, Zhu YY, Guo DM, Ji M. [Study of fibrinolysis inhibitors in 117 acute leukemia patients]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2008;29(3):183-6.

163. Wada H NT, Watanabe R, Shiku H, Sakuragawa N. Plasma levels of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in patients with disseminated intravascular coagulation (DIC). *Turk J Haematologica* 2002;19:235-7.
164. Ermantas N, Guldiken S, Demir M, Tugrul A. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) antigen and activity assay in patients with primary hypothyroidism. *Clin Appl Thromb Hemost*;16(5):568-73.
165. Ceresa E, Brouwers E, Peeters M, Jern C, Declerck PJ, Gils A. Development of ELISAs measuring the extent of TAFI activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(2):423-8.
166. Yazici M, Aksakal E, Demircan S, Sahin M, Sagkan O. [Is slow coronary flow related with inflammation and procoagulant state?]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005;5(1):3-7.
167. Li JJ, Qin XW, Li ZC, Zeng HS, Gao Z, Xu B, et al. Increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 concentrations in patients with slow coronary flow. *Clin Chim Acta* 2007;385(1-2):43-7.
168. Li J.J ZX, Li J. Statins may be beneficial for patients with slow coronary flow syndrome due to its anti-inflammatory property. *Medical Hypotheses* 2007;69:333-7.