

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

**KORONER YAVAŞ AKIM TESPİT EDİLEN OLGULARDA
VENTRİKÜL DİYASTOLİK İŞLEVLERİ VE MİYOKARDİYAL
PERFORMANS İNDEKSİNİN DOKU DOPPLER VE
KONVANSİYONEL EKOKARDİYOĞRAFI İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatih ALTUNKAŞ

UZMANLIK TEZİ

TOKAT

2010

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

**KORONER YAVAŞ AKIM TESPİT EDİLEN OLGULARDA
VENTRİKÜL DİYASTOLİK İŞLEVLERİ VE MİYOKARDİYAL
PERFORMANS İNDEKSİNİN DOKU DOPPLER VE
KONVANSİYONEL EKOKARDİYOGRAFI İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatih ALTUNKAŞ

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yard. Doç. Dr. Fatih KOÇ

TOKAT

2010

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım: çalışkanlığı ve bilimselliği ile örnek aldığım, yetişmemde büyük emeği olan değerli hocam ve ağabeyim Doç. Dr. Orhan ÖNALAN'a;

Tez çalışmamın her aşamasında desteğini yanımda hissettiğim: bilgi, zaman ve deneyimlerini esirgemeyen; sabrı, emeği ve kısa sürede bana kazandırdıkları için değerli hocam Yard. Doç. Dr. Fatih Koç'a;

Mesleki bilgi, beceri ve tecrübeleri ile yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Yard. Doç. Dr. Köksal CEYHAN, Yard. Doç. Dr. Hasan KADI ve Yard. Doç. Dr. Ataç ÇELİK'e;

Tez hazırlık aşamasındaki destek ve katkılarından dolayı asistan arkadaşlarım Dr. Kerem ÖZBEK, Dr. Metin KARAYAKALI, Dr. Turgay BURUCU ve Dr. Recep SADE'ye;

Tezimin hazırlık aşamasında emek ve zamanlarını esirgemeyen, ekokardiyografi hemşiresi Dilek İNCE ve anjiyografi sekreteri Ali TÜRKYILMAZ'a;

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. Hakan KILCI, Dr. Lütfü BEKAR, Dr. İlksen ATASOY GÜNAYDIN, Dr. Ahmet ÖZTÜRK, Dr. İbrahim DAMAR, anjiyografi personeli, Kardiyoloji Kliniği servis hemşire ve personellerine;

En büyük desteğim, sevgili eşim Dr. Ayşegül ALTUNKAŞ'a gösterdiği sabır ve sonsuz desteği için;

Bugünlere gelmemde destek ve sevgileri ile her zaman yanımda olan aileme teşekkür ederim.

Dr. Fatih ALTUNKAŞ

ÖZET

Mekanik bir darlık olmaksızın epikardiyal koroner damarların anjiyografi sırasında geç opasifiye olması yavaş koroner akım olarak tanımlanmaktadır. Biz, bu çalışmada yavaş koroner akımı olan hastaların ventrikül diyastolik işlevlerini ve miyokardiyal performans indeksini doku Doppler ve konvansiyonel ekokardiyografi ile değerlendirmeyi amaçladık. Çalışma grubuna yavaş koroner akımı olan 35 hasta (20 erkek, ortalama yaş 55 ± 11); epikardiyal koroner arterleri normal olan 35 kişi (14 erkek; ortalama yaş 54 ± 9 yıl) de kontrol grubu olarak alındı. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı farklılık yoktu. Koroner yavaş akım olan grupta her üç koroner arter için de TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) kare sayıları anlamlı derecede daha yüksekti ($p < 0.001$). Gruplar arasında mitral E ve A dalga akım hızı, E/A, E/Em, Ps/Pd oranları, mitral E dalga desselerasyon zamanı ve Ra bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sol ventrikül lateral duvar izovolümik gevşeme zamanı (İVGZ) yavaş koroner akım grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha uzundu ($p < 0.05$). Sağ koroner arter (RCA) TIMI kare sayısı ile sol ventrikül lateral duvar İVGZ değerleri arasında anlamlı ($r = 0.243$, $p = 0.042$), sol ventrikül lateral duvar İVGZ değerleri ile sol ön inen damarın (LAD) düzeltilmiş TIMI kare sayıları arasında ise sınırda anlamlılık düzeyinde pozitif bir korelasyon saptandı ($r = 0.233$, $p = 0.052$). Yavaş akım grubunda sol ventrikül MPİ değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek ve aradaki fark sınırda anlamlılık düzeyinde idi ($p = 0.068$). Ayrıca sol ventrikül MPİ değerleri ile düzeltilmiş LAD ve RCA TIMI kare sayıları arasında pozitif, sınırda anlamlılık düzeyinde bir korelasyon saptandı ($r = 0.212$, $p = 0.077$; $r = 0.214$, $p = 0.075$, sırasıyla). Her iki grup arasında sağ ventrikül Sm, Em, Am, İVGZ ve MPİ değerleri arasında anlamlı fark saptanmadı. Sonuç olarak yavaş koroner yavaş akıma sahip olan hastalarda sol ventrikül diyastolik ve sistolik işlevleri hafif olarak bozulmakta, sağ ventrikül işlevleri ise değişmemektedir. Bu hastalarda ventrikül işlevlerinin değerlendirilmesi için doku Doppler ekokardiyografinin yararı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Yavaş koroner akım fenomeni, doku Doppler ekokardiyografi, miyokard performans indeksi.

ABSTRACT

Slow coronary flow is an angiographic phenomenon characterized by delayed opacification of epicardial coronary arteries in the absence of mechanical obstruction. We aimed to investigate ventricular diastolic function and myocardial performance index (MPI) in patients with slow coronary flow with Tissue Doppler and conventional echocardiography. The study group consisted of 35 patients with slow coronary flow (20 men, mean age 55 ± 11). 35 individuals (14 men, mean age 54 ± 9 years) with normal epicardial coronary arteries formed control group. The groups were similar in terms of age and gender distribution. Slow coronary flow group had significantly higher Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) frame count values for all 3 major epicardial coronary arteries as compared to the control group ($p < 0.001$). Both groups were comparable in terms of mitral E and A wave velocities, E/A, E/Em and Ps/Pd ratios, mitral valve E deceleration time, and Ra values. Left ventricular lateral wall isovolumic relaxation time (IVRT) was significantly longer in the slow coronary flow group than in the control group ($p < 0.05$). There was a significant, positive correlation between right coronary artery (RCA) TIMI frame counts and left ventricular lateral wall IVRT values ($r=0.243$, $p=0.042$). The correlation between left ventricular lateral wall isovolumic relaxation time values and corrected left anterior descending (LAD) coronary artery TIMI frame counts was at borderline significance ($r=0.233$, $p=0.052$). Study group had higher MPI values at borderline significance level as compared to controls ($p=0.068$). In addition, there was a positive correlation at borderline significance level between left ventricular MPI values and corrected LAD and RCA TIMI frame counts ($r=0.212$, $p=0.077$, $r=0.214$, $p=0.075$, respectively). Right ventricular Sm, Em, Am, IVRT and MPI values did not differ between groups. In conclusion, left ventricular diastolic and systolic functions are mildly impaired and right ventricular functions are preserved in patients with slow coronary flow phenomenon. Tissue Doppler echocardiography may be a useful tool to evaluate ventricular functions in patients with slow coronary phenomenon.

Keywords: Slow coronary flow phenomenon, tissue Doppler echocardiography, myocardial performance index.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	i
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Bölgesel Kan Akımı Regülasyonu.....	4
2.1.1. Kan Akımı Dinamiği.....	4
2.1.2. Kan Damarlarının Endotelyal Kontrolü.....	6
2.1.3. Kan Damarlarının Nöronal Kontrolü	7
2.2. Koroner Dolaşımın Fizyolojisi	7
2.2.1. Fiziksel Faktörler	8
2.2.2. Metabolik Faktörler.....	9
2.2.3. Humoral Faktörler.....	10
2.2.4. Nöral Faktörler	11
2.2.5. Koroner Refleksler	12
2.2.6. Koroner Kollateral Dolaşım.....	12
2.2.7. Koroner Kan Akımının Dağılımı	13
2.3. Kardiyak Sendrom X.....	13
2.4. Yavaş Koroner Akım Fenomeni	15
2.4.1. Giriş ve Etyopatogenez	15
2.4.2. Klinik Presentasyon	17

2.4.3. Tanı	18
2.4.4. Tedavi.....	20
2.5. Doppler, Ekokardiyografi ve Doku Doppler Ekokardiyografi.....	22
2.5.1. Genel Bilgiler	22
2.5.2. Pulsed Wave Doppler Akımları	25
2.5.3. Doku Doppler Ekokardiyografi.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	44
3.1. Hasta seçimi	44
3.2. Koroner anjiyografi	45
3.3. Ekokardiyografik değerlendirme	46
3.3.1. M-mode ve İki Boyutlu Ekokardiyografi.....	46
3.3.2. İki Boyutlu Doppler Ekokardiyografi	47
3.3.3. Pulsed Wave Doku Doppler Ekokardiyografi	49
3.4. İstatistiksel değerlendirme	51
4. BULGULAR.....	52
4.1. Çalışma Gruplarının Genel Özellikleri.....	52
4.2. Hasta Gruplarının Anjiyografik Özellikleri.....	52
4.3. Konvansiyonel ve Doppler Ekokardiyografi Bulguları.....	52
4.4. Doku Doppler Ekokardiyografi Bulguları.....	56
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	65
7. KAYNAKLAR	66

SİMGELER VE KISALTMALAR

A	: Geç diyastolik zirve akım
Ach	: Asetilkolin
ADH	: Antidiüretik Hormon
ADP	: Adenozin Di Fosfat
Ag II	: Anjiotensin II
AKŞ	: Açlık kan şekeri
Am	: Geç Boşalma Dalgası,
AMP	: Adenozin Mono Fosfat
ATP	: Adenozin Tri Fosfat
AV blok	: Atrio-ventriküler blok
BKİ	: Beden kitle indeksi
BNP	: B-tipi natriüretik peptid
cGMP	: 3', 5' Siklik Guanozin Mono Fosfat
cTCF	: Düzeltilmiş TIMI frame sayısı
CW	: Continue Wave Doppler
Cx	: Sirkumfleks Arter
DDG	: Doku Doppler Görüntüleme
DT	: Erken diyastolik doluşun deselerasyon zamanı
E	: Erken diyastolik zirve akım
EDCF	: Endothelium Derived Constricting Factor
EDRF	: Endothelium Derived Relaxing Factor
EDZ	: E dalga deselerasyon zamanı
EKG	: Elektrokardiyografi
Em	: Erken Boşalma Dalgası
Ep	: Epinefrin
ET-1	: Endotelin-1
EZ	: Ejeksiyon Zamanı
FFR	: Fraksiyone Akım Rezervi
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
IVUS	: İnvaziv Ultrasonografi
İVGZ	: İsovolumetrik Gevşeme Zamanı

İVKZ	: İzovolümetrik Kasılma Zamanı
İVSd	: İnterventriküler septum diyastolik kalınlığı
KAG	: Koroner Anjiyografiye
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKA	: Koroner Kan Akımı
KSX	: Kardiyak Sendrom X
LAD	: Sol Ön İnen Arter
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MPI	: Miyokard Performans İndeksi
MPS	: Myokard Perfüzyon Sintigrafisi
MVO2	: Miyokardiyal Oksijen Tüketimi
NE	: Nörepinefrin
NO	: Nitrik Oksit
OSS	: Otonom Sinir Sistemi
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
pCO2	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
Pd	: Pulmoner Ven Diyastolik Akım Hızı
PGE2	: Prostaglandin E2
PGF	: Prostaglandin F
pO2	: Parsiyel Oksijen Basıncı
Ps	: Pulmoner Ven Sistolik Akım Hızı
PV	: Pulmoner Ven
PWD	: Pulsed Wave Doppler
PWDD	: Pulsed Wave Doku Doppler
Ra	: Pulmoner Ven Diyastolik Geri Dalga Hızı
RCA	: Sağ Koroner Arter
RDD	: Renkli Doku Doppler
RVEF	: Sağ Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
SA	: Sol Atrium
SAÇ	: Sol atrium çapı
Sm	: Sistolik Dalga
STEMI	: ST yükselmeli Miyokard İnfarktüsü

SV	: Sol Ventrikül
SVADd	: Sol ventrikül arka duvar kalınlığı
SVDSÇ	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
SVSSÇ	: Sol ventrikül Sistol sonu çapı
TG	: Trigliserit
TGF-β	: Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
TIMI	: Thrombolysis in Myocardial Infaction
TTE	: Transtorasik EKO
VIP	: Vazoaktif intestinal polipeptid
YKA	: Yavaş Koroner Akım
YKAF	: Yavaş Koroner Akım Fenomeni
ZVI	: Zaman Velosite İntegrali

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İlk TIMI karesinin belirlenmesi	19
Şekil 2. Her bir koroner arterin distal markırları	20
Şekil 3. Pulmoner ven PW Doppler görüntüsü	29
Şekil 4. Doku doppler görüntüleme yönteminin tipik spektral görüntüsü.	31
Şekil 5. Miyokardiyal kasılma paternleri	33
Şekil 6. Apikal dört boşluk incelemede septal anulusa yerleştirilen örnekleme volümü.....	36
Şekil 7. Verilerin düşük frame sayısında toplanması kısa süreli hareketlerin görüntülenmesini engellemektedir.	37
Şekil 8. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun evreleri. Mitral akım Doppler görüntüleri ile mitral anulus doku Doppler görüntüleri.....	38
Şekil 9. Konvansiyonel yöntem ile mitral kapak üzerinden Doppler zaman intervallerinin ölçümü ve MPI hesaplanması.....	41
Şekil 10. PWDD görüntüsü üzerinden Doppler zaman intervallerinin ölçümü ve MPI hesaplanması.....	42
Şekil 11. Sol ventrikülün M-Mode ekokardiyografik incelemesi	46
Şekil 12. Sağ ventrikül boyutunun ölçülmesi.....	47
Şekil 13. Diyastolik mitral akım eğrileri	48
Şekil 14. Pulmoner ven Doppler incelemesi.....	48
Şekil 15. Sol ventrikül lateral duvar doku Doppler incelemesi.....	49
Şekil 16. Sağ ventrikül serbest duvar doku Doppler incelemesi.....	50

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Vasküler direç hesaplama yöntemi	4
Tablo 2. Damar içi total kan akım ortalama hızının hesaplanma yöntemi	5
Tablo 3. Vasküler tonusun regülasyonunda rol alan major faktörler	5
Tablo 4. TIMI akım derecelendirme yöntemi	18
Tablo 5. Yaşa göre uzamış İVGZ değerleri	26
Tablo 6. Diyastolik disfonksiyonun sınıflandırılması	27
Tablo 7. Doku Doppler görüntüleme yönteminin avantajları	30
Tablo 8. Doku Doppler görüntüleme yönteminin dezavantajları.....	30
Tablo 9. MPI'nin avantajları	43
Tablo 10. MPI'nin dezavantajları	43
Tablo 11. Çalışma gruplarının temel karakteristik özellikleri	53
Tablo 12. Çalışma gruplarının anjiyografik bulguları.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.4
Tablo 13. Çalışma gruplarının Doppler ve konvansiyonel ekokardiyografik bulguları.....	55
Tablo 14. Çalışma gruplarının doku Doppler parametreleri	57

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz, dünyada ve ülkemizde sıklığı giderek artan, çocukluk çağından başlayarak vücuttaki birçok vasküler yapıyı etkileyebilen, sürecin klinik belirtileri daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkan önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir (1). Koroner arter hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı (PAH) ya da inme gibi klinik tablolarla karşımıza çıkabilen bu süreç pek çok risk faktörünün de etkisi ile hücresel düzeyde gerçekleşen kompleks bir durumdur. Günümüzdeki teknolojik ve bilimsel gelişmelere rağmen bu kompleks ve gizemli süreç henüz tam anlamı ile aydınlatılamamıştır.

Koroner arter hastalığı, aterosklerozun ölümcül seyredildiği önemli bir hastalıktır. Hastalar göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı, kol ağrısı gibi değişik şikayetler ile hekime başvurabilmektedir. Bu gibi şikayetlerle başvuran hastaların bazıları efor testi ve miyokard perfüzyon sintigrafisi gibi non-invaziv işlemler sonucu koroner anjiyografiye (KAG) yönlendirilir. Anjiyografide bu hastaların bir kısmında ciddi darlığa neden olan ya da olmayan KAH tespit edilirken diğer kısmında ise normal koroner arterler saptanır. Ancak normal koroner arterlere sahip bazı hastalarda tipik kalp kaynaklı göğüs ağrısının eşlik ettiği efor testi pozitifliği mevcuttur ve bu durum kardiyak sendrom X (KSX) olarak adlandırılmıştır (2). Bu sendromda mevcut semptomların koroner akım rezervindeki anormalliğe bağlı olabileceği düşünülmüş ve bu olasılık “pacing” stres, dipridamol, papaverin, adenozin ve asetilkolin (Ach) gibi mikrovasküler vazodilatör ajanlar kullanılarak incelenmiştir. Bu çalışmalar sonucu koroner rezervin kısıtlı olduğu ve mikrovasküler direncin arttığı ortaya konulmuştur (3,4). Bu durumla birlikte anjiyografik incelemelerde normal koroner arterler görülmesine rağmen verilen opak maddenin distal bölgelere daha yavaş ilerlediği gözlemlenmiş ve bu farklı bir kategoride değerlendirilerek “Yavaş Koroner Akım” (YKA) ya da “Yavaş Koroner Akım Fenomeni” (YKAF) olarak adlandırılmıştır (5). Tam anlamı ile aydınlatılamayan bu anjiyografik bulgu üzerine birçok çalışma yapılmış ve mikrovasküler, endotelial, vazomotor disfonksiyon ve okluzif hastalık gibi birçok fizyopatolojik neden öne sürülmüştür (5-9). Son yıllarda ülkemizde yapılan çalışmalarda, YKA’ya sahip

hastalarının önemli bir kısmında koroner arterlerde intimal kalınlaşma, yaygın kalsifikasyon ve lümen düzensizliği yapmayan aterosklerotik plakları olduğu saptanmıştır (10-12). Önceleri KSK'nin bir alt grubu olduğu düşünülen YKA, bu verilerin ışığında farklı bir kategoride değerlendirilmeye başlanmıştır (13). Bu durum bazı yazarlar tarafından koroner arter hastalığının bir öncülü olduğu şeklinde ifade edilirken, son zamanlarda bazı yazarlar da bu durumu sendrom Y olarak adlandırmışlardır(14).

Sol ventrikül (SV) diyastolik ve sistolik fonksiyonları kalp kateterizasyonu, manyetik rezonans görüntüleme (MRG), radyoizotop anjiyografi, ekokardiyografi (EKO) gibi yöntemlerle değerlendirilebilir ve bu fonksiyonlardaki bozukluk artmış mortalite ve morbidite ile yakından ilişkilidir. Sol ventrikül diyastolik doluş basınçlarını ölçmek için en doğru yöntem, kalp kateterizasyonudur. Ancak yöntemin invaziv ve pahalı olması, her hastaya rahatlıkla uygulanamaması, bu yöntemin önündeki en büyük engeldir. Bu sorun yüzünden; günümüzde EKO ve Doppler EKO, sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde, tedavi sürecindeki hastanın takibinde kullanılan güvenilir, tekrarlanabilir, invazif olmayan yaygın bir yöntemdir (15-17).

Doku Doppler görüntüleme (DDG) girişimsel olmayan, Doppler prensibine dayanan yeni bir ekokardiyografik tekniktir. Ventriküllerin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını global veya bölgesel olarak kantitatif bir şekilde değerlendirilmesinde kullanılır (18-20). İlk kez 1989 yılında Isaz ve arkadaşları tarafından SV posteriyor duvar hareketlerinin değerlendirilmesinde kullanılmış olup, 1992 yılında da Mc Dicken ve arkadaşları tarafından klinik kullanıma sokulmuştur (21,22). Çalışmalar iskemik kalp hastalıklarında SV diyastolik fonksiyonlarının, sistolik fonksiyonlardan daha önce bozulduğu ve bu fonksiyonel bozukluğun global olmaktan çok bölgesel olduğunu göstermiştir (23-27). Klasik transmitral akım pulsed wave Doppler (PWD) yönteminin kısıtlılığından dolayı diyastolik fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde doku Doppler tekniği gittikçe daha sık kullanılmaktadır (18,19,28). Ayrıca sistolik ve diyastolik fonksiyonu birlikte yansıtan doku Doppler ölçümleri ile elde edilen izovolümetrik kasılma zamanı (İVKZ) ile izovolümetrik gevşeme zamanının (İVGZ) ejeksiyon zamanına (EZ) bölünmesi ile hesaplanan miyokard performans indeksi (MPI), son zamanlarda daha sık kullanılmaya başlanmıştır (29). Bu bilgiler ışığında iskemik kalp hastalıklarında

erken SV diyastolik disfonksiyonunu araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur ancak, sistolik fonksiyonlara etkileri konusunda yapılmış çalışmalar daha az sayıdadır. Bu hastalarda ventriküllerin global fonksiyonlarını inceleyen çalışmalara literatürde çok daha az rastlanmaktadır. Bu çalışmadaki amacımız koroner anjiyografide YKA tespit edilen hastalarda, ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılan doku Doppler parametreleri ve MPI ile TIMI kare sayısı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Bölgesel Kan Akımı Regülasyonu

2.1.1. Kan Akımı Dinamiği

Vücudun herhangi bir organına giden kan miktarı, ihtiyaç-sunu ilişkisine göre belirlenir. Egzersiz ve emosyonel stres gibi birçok durumda ihtiyaç artar, arteriyovenöz (A-V) basınç farkı değişir ve organlara giden kan akım miktarı ayarlanır. Temel olarak kan akım dağılımındaki değişikliklerin çoğu, organın vasküler direncindeki değişimler ile belirlenir ve bu direnç daha çok küçük arter ve arteriyoller seviyesinde oluşur (30,31).

Vasküler direnç (R) aşağıdaki formül yardımı ile hesaplanır (Tablo 1) (32).

Tablo 1. Vasküler direnç hesaplama yöntemi

R : Direnç (dyn.sn.cm^{-3})	}	\Rightarrow	R=80x Δ P/F
Δ P: İki nokta rasındaki basınç farkı			
F : İki nokta arasındaki ortalama kan akımı			

Kan akımı dinamiğinde etkili olan diğer bir faktör de iletkenliktir (I) ve R kavramı ile yakın ilişki içerisinde. Damarda belli bir basınç farkıyla akan kan miktarının ölçüsüdür, ml/sn/mmHg olarak ifade edilir. İletkenlik, damar çapı ile doğru orantılı, R ile ters orantılıdır.

Damar içerisinde laminer akım olarak adlandırılan kanın düz bir damardan sabit bir hızda akışı şeklinde tarif edilen özel bir akım şekli mevcuttur. Bu akım şeklinde lümeneye yakın olan ve lümen ile temas eden kan molekülleri çepere ile arasındaki adezyon kuvveti nedeni ile daha yavaş hareket ederken, merkeze doğru yaklaştıkça bu etkinin azalmasına bağlı olarak daha hızlı hareket ederler. Bu akım paterninde diğer önemli bir nokta da; tabakalar arasındaki hız farkının çepere yaklaştıkça artması merkeze yaklaştıkça azalmasıdır. Küçük damarlarda kan akım hızı, kan kitlesinin çoğunun çepere yakın seyretmesi nedeni ile daha yavaştır ve bu durum laminer akım düşünüldüğünde daha iyi anlaşılmaktadır.

Damar içi total kan akımının ortalama hızı tablo 2 de olduğu gibi hesaplanır.

Tablo 2. Damar içi total kan akım ortalama hızının hesaplanma yöntemi

V : Hız	}	⇒	$V(\text{hız}) = \Delta P \times r^2 / 8 \times n \times i$
ΔP : Basınç farkı			
r : Damar yarı çapı			
n : Viskozite (poise)			
i : Damar uzunluğu			

Belli bir zamandaki kan akımı miktarı (Q), damar lümeninden birim zamanda geçen kan miktarı olarak tanımlanır. Bu miktar, kan akım hızının (V), damarın enine kesit alanı ($\pi \times r^2$) ile çarpımına eşittir ve bu eşitlik Poiseulle yasası olarak bilinen aşağıdaki formülü verir:

$$Q (\text{akım}) = V \times \pi \times r^2 = \pi \times \Delta P \times r^4 / 8 \times n \times i \text{ (Poiseulle yasası)}$$

Poiseulle yasasına göre kan akımının en önemli belirleyicisi damar yarıçapıdır.

Normal kan damarlarının tümü bir miktar genişleyebilme özelliğine sahiptir. Genişleyebilme miktarı damarın sertlik (tonus) ve damar içi-damar dışı basınç farkı olan “genişleme basıncına” bağlıdır. Artan damar içi basınç damar duvarındaki transmural basıncı ve damar çapını artırır. Sertlik ise damarın geometrisi ve damar duvarının mekanik özelliklerine bağlıdır. Damarın gerilmesine bağlı olarak düz kasların kasılması “miyojenik tonus” olarak adlandırılır ve kan akımının lokal otoregülasyonunda önemli rol oynar.

Vasküler tonusun regülasyonu, damar dinamiği (vasomotion) olarak adlandırılır (33). Bu regülasyonda rol alan major faktörler tablo 3’de verilmiştir (34).

Tablo 3. Vasküler tonusun regülasyonunda rol alan major faktörler

Basınç (duvar gerilimi)
Metabolik, kimyasal ve hormonal maddeler
Akım (aşındırıcı stres)
Otonom sinir sistemi
Lokal olarak salınan norepinefrin (NE) ve Ach

Birçok sistemik arterde ve olasılıkla venlerde, hipoksiye ve/veya parsiyel karbondioksit basıncı (pCO₂) artışına vasodilatasyon ile cevap verilir. Beyin damarları pCO₂'ye, koroner damarlar ise parsiyel oksijen basıncına (pO₂) daha duyarlıdırlar (35). Hipoksi çok aşırı olmadığı müddetçe hipoksiye olan vasodilatör yanıt direkt pO₂ etkisinden ziyade metabolit adenozin aracılığı ile olmaktadır. Bu metabolik etkenler çoğu dokuda otonom sinir sistemi ile sinerjistik olarak çalışmaktadır (36). Bu metabolik etkenlere ilave olarak nitrik oksit (NO), endotel kaynaklı gevşetici faktör, endotelin, nöropeptidler, diğer vasoaktif peptidler, prostaglandinler, laktik asid, histamin ve bilinmeyen birçok metabolik ürün damar dinamiğinin lokal kontrolünde önemli rol oynar (37,38).

2.1.2. Kan Damarlarının Endotelial Kontrolü

Endotel, arteryel ve arterioler tonusun düzenlenmesinde aktif bir rol oynamaktadır. Bilim adamları tarafından hakkında binlerce araştırma yapılmasına rağmen hala gizemini korumaktadır. Çoğu damar yatağında artmış akımla oluşan aşındırıcı baskı (shear) stresine cevaben endotelden NO salınır ve vazodilatasyona sebep olur. Ayrıca NO, siklik GMP (cGMP) aracılığı ile hücre içi serbest kalsiyum (Ca⁺⁺) miktarını azaltarak da vazodilatasyon oluşturur (39). Nitrik oksit'in önemli bir özelliği de Ach, AMP (adenozin mono fosfat), ADP (adenozin di fosfat), ATP (adenozin tri fosfat), substans P, histamin, bradikinin, serotonin gibi birçok vazoaaktif maddenin modülatörü olmasıdır. Endotel, prostasiklin (PGI₂) oluşturarak da vazodilatasyona ve trombosit adhezyonunun inhibisyonuna sebep olur. Bütün maddeler etkilerini endotel aracılığı ile göstermezler. Nitratlar, sodyum nitroprussid, hidrojen iyonları, adenozin, CO₂ ve potasyum etkilerini endotel aracılığı ile göstermeyen maddeleridir. Bunlar damar düz kaslarına direkt etki ederek etkilerini gösterirler. Endotel, aynı zamanda vazokonstriksiyona neden olan endotelin ve endotel kaynaklı kasıcı faktör de (endothelium derived constricting factor) (EDCF) salgılar. Anjiotensin II (Ag II), epinefrin (Ep), antidiüretik hormon (ADH), trombin gibi koagülasyon ürünleri, sitokinler, serbest oksijen (O₂) radikalleri ve dönüştürücü büyüme faktörü beta (transforming growth factor-beta) (TGF- β) gibi aktive trombosit ürünleri ile endotelden endotelin salınımı artar (40).

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 vasodilatör lifler

Sempatik vazokonstriktör lifler, tüm arterler ve venlerde bulunurken kapillerlerde bulunmazlar. Bu liflerin lokal kan akımı kontrolünde önemli işlevleri vardır. Egzersiz esnasında çalışmayan kaslarda vazokonstriksiyon oluşturarak çalışan kaslar ve vital organlara kan akımını yönlendirirler. Sempatik vazokonstriktör liflerdeki bu etki norepinefrin (NE)'in α -1 reseptörlere bağlanması sonrası oluşur. Bu lifler karotid sinüs ve aortik ark gerim reseptörleri, karotid kemoreseptörler, intratorasik vasküler yatağın düşük basınç alanlarındaki gerim reseptörleri aracılığı ile algılanan refleks değişiklikler için major yolu oluşturur (41). Bu liflerin etkilerinin, serebral ve koroner damarlarda daha düşük olduğu bilinmektedir. Sempatik vazodilatör lifler egzersiz sırasında iskelet kaslarındaki damarlarda Ach aracılığı ile oluşan vazodilatasyondan sorumludur. Parasempatik vazodilatör lifler dil, tükrük bezleri ve genital organların erektil fonksiyonlarından sorumlu damarlarını innerve ederler. Vasokonstriksiyon genelde sempatik aktivitenin artışı sonucu meydana gelirken, vazodilatasyon sempatik inhibisyon ve lokal vazodilatör etkenler ile gerçekleşir.

2.2. Koroner Dolaşımın Fizyolojisi

Kalp kası, aortik kapağın hemen üstünden ayrılan sağ ve sol koroner arterler vasıtası ile beslenir. Bu damarlar sayesinde gerçekleştirilen normal koroner dolaşım çeşitli faktörlerden etkilenir ve bu değişikliklere cevap olarak kan akımı, gerektiğinde istirahatteki akımın 5-6 katına çıkabilir (42). Bu gibi durumlarda koroner dolaşımın miyokarda ek oksijenli kan sağlayabilme kapasitesine, koroner damar akım rezervi denilir. İstirahat esnasında koroner kan akımı 70-90ml/100g/dk, oksijen tüketimi 8-10ml/100g/dk olarak ölçülmüştür ve bu esnada kalpte aerobik sistem aktiftir. Bu sistem oksijenin neredeyse tamamını kullanmaktadır.

Koroner sinüste kanın 100 ml sinde 5 ml oksijen bulunur. Bu değer %30 saturasyon ve 18-20 mmHg parsiyel oksijen basıncı anlamına gelmektedir (43). Bu değerler göz önüne alındığında kalbin artmış oksijen ihtiyacının karşılanmasında,

kandaki oksijenin serbestleştirilmesi ile elde edilecek miktarın yetersiz kalacağı anlaşılmaktadır. Bu nedenle artan ihtiyacı karşılamada koroner arterin kan akımını artırabilme yeteneği (koroner damar akım rezervi) büyük rol oynamaktadır.

2.2.1. Fiziksel Faktörler

Koroner kan akımının en önemli belirleyicileri arteryel basınç farkı (aortik-SV diyastolik basınç farkı) ve diyastol süresidir. Yani diyastol süresi ne kadar uzunsa, koroner kanlanma o oranda yüksektir. Koroner arterlerin geniş bir perfüzyon basınç yelpazesi vardır ve bunu oluşturan koroner arter tonusundaki değişikliklerdir. Koroner arterin tonusu miyojenik değişiklikler yoluyla oluşan otopregülasyon mekanizmasıyla sağlanmaktadır (44). Otopregülasyon mekanizması sayesinde yüksek diyastolik basınç farkı gereksiz perfüzyona sebep olmamaktadır. Perfüzyon basıncı çok düşük olduğu zaman da, koroner dolaşım maksimal dilatedir ve KKA doğrusal olarak perfüzyon basıncı ile ilişkilidir (45).

Koroner kan akımı konjenital koroner arter anomalileri, trombozis, vazokonstriksiyon veya aterosklerotik koroner arter daralması gibi efektif koroner arter perfüzyon basıncını azaltan faktörler nedeniyle azalabilir (44). Genel olarak istirahat sırasındaki koroner akımın belirgin olarak azalması için damar kısa kesit alanının en az 2/3 oranında azalması gerekmektedir.

Ventrikül sistolü sırasında SV kas içi basıncı, SV boşluk basıncını veya sistolik aort basıncını aşar ve miyokard içine penetre olan damarlar belirgin şekilde kompresyona uğrarlar, ileri akım engellenir, hatta bazen geri akım oluşur (46). Sistol sırasında koroner damarların kıvrılma hareketi yapması (twisting) ile oluşan sıyrılmaya (shear) stresinin artışı ile de KKA engellenir (47). Bunların sonucunda SV kan akımının çoğunluğunu diyastolde alır, oysa sağ ventrikül sistol ve diyastolde hemen hemen eşit derecede kanlanır.

Doku basıncı ve özellikle SV diyastolik basıncı koroner kan akımını etkileyen diğer bir faktördür. Özellikle SV fonksiyonu bozulmuş ve beraberinde arteryel basıncı düşük olan hastalarda, subendokardiyal kan akımının azaldığı gözlenmektedir.

Koroner sinüs veya sağ atriyum basıncının yükselmesi de koroner kan akımını etkileyen bir başka faktör olarak karşımıza çıkmaktadır; ancak, KAH olmayanlarda bunun belirgin bir etkisi yoktur. Kan viskozitesi de KKA'nı

etkileyebilen fiziksel faktörlerden birisidir (48). Sistolde KKA'nı azaltan bir başka faktörde aort kapağının açılmasıyla aort yapraklarını koroner arterleri kısmen kapatmasıdır.

2.2.2. Metabolik Faktörler

Koroner dolaşımın metabolik otheregölasyonundan çok sayıda faktör veya metabolik vazodilatator sorumludur. Adenozin monofosfat (AMP)'ın yıkılması sonucu olusan adenozin bir koroner vazodilatatördür ve koroner direncin metabolik kontrolünde esas rolü oynamaktadır (49).

Koroner kan akımı, artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacıyla doğru orantılı olarak artar. Koroner kan akımındaki bu artışın büyük kısmı metabolik otheregölasyona ikincil gelişen koroner vazodilatasyon aracılığı ile olur. Oksijen basıncı, mediyatorlerin salınımını etkileyerek indirek olarak koroner rezistansı ayarlarken, pH ve pCO₂ deki değışikliklerde oksijen hemoglobin ayrılma eğrisini etkileyerek miyokardiyal oksijenizasyonu kan akımını değıştirmeksizin bir miktar arttırır (50).

Lokal olarak üretilen Ag II'nin inotropi ve kronotropi üzerine etkisi olmakla birlikte koroner kan akımı düzenlenmesinde de etkinliğı mevcuttur (51-53). Prostaglandinler vazodilatasyon oluşturan maddelerdir. Bu maddelerin koroner direncin kontrolünde birincil rolleri olmadığı düşünölmektedir. Bununla birlikte birkaç çalışmada vazokonstriktör bir madde olan tromboksan A₂'nin koroner spazm oluşumunda önemli bir rol üstlendiğı ileri sürölmüştür (54-56). Buna ilave olarak serotonin ve vazopressinin de koroner vazokonstriksiyon yapma özeliğı mevcuttur. Lokal olarak gelişen ateroskleroz alfa-agonistlerin, NE, serotonin veya histaminin vazokonstriktör etkilerini arttırır (57-59). Bu tür bir artış koroner spazma neden olabilmektedir.

Koroner damarlardaki endotel hücreleri koroner tonusun ayarlanmasında önemli bir role sahiptir. Nitrik oksit salgılayarak vazodilatasyon oluşturan, endotelin salgılayarak vazokonstriksiyona neden olurlar. Koroner damar endotelinin veya endotel fonksiyonunun bölgesel kaybı, dilatasyonu sağlayan NO mekanizmasının kaybına neden olur. Böyle bir durumda Ach, hastalıklı koroner damarlarda paradoksal vazokonstriksiyon oluşturur (60-65).

Metabolik kontrole etki eden diğerk faktörler; nükleotidler, prostoglandinler, karbondioksit, NO ve pH konsantrasyonudur (66). Bu faktörlerin aksine potasyum, kalsiyum ve osmolaritenin ise koroner dolaşım kontrolünde herhangi bir etkinliğı yoktur.

2.2.3. Humoral Faktörler

Koroner kan akımı kontrolü, başlıca otonom sinir sistemi (OSS) üzerinden olmaktadır. Bu da etkisini NE ve Ep ile gösterir. Norepinefrin ve Ep gibi katekolaminler koroner damarlardaki α reseptörleri uyararak direk etki ile koroner vazokonstriksiyon oluştururken, artan miyokardiyal kontraktilite ve oksijen tüketimine bağılı olarak oluşank indirekt etki ile hafif koroner vazodilatasyon oluştururlar. Dopamin gibi katekolaminler ise etkisi doza bağılı olarak değışmekte ve hafif vazodilatasyon yapmaktadır. İsoproterenol β -adrenerjik vazodilatör reseptörleri uyaran hayvan deneylerinde koroner venöz oksijen saturasyonunda artış yaptığı gösterilmiş bir reseptör agonistidir.

Diğerk bir koroner vazokonstriksiyon oluşturan peptid Ag II dir. Sistemik basıncı arttırarak SV duvar stresini, kalp hızını, miyokardiyal kontraktiliteyi ve sonuç olarak miyokardiyal oksijen tüketimini artırır. Ayrıca koroner vazodilatasyon oluşturan prostaglantin E2 (PGE2) ve prostaglandin F (PGF) nin de salınımına neden olur. Antidiüretik hormon olarak da bilinen vazopressin, yüksek konsantrasyonlarda direk koroner vazokonstriksiyon oluşturan bir nörohormondur (50).

Adrenal steroidler, sistemik hipertansiyon ve buna bağılı SV hipertrofisi oluşturarak koroner rezistansı ve KKA'nı olumsuz yönde etkilemektedir. Tiroid hormonları, kontraktilite ve kalp hızı artışına bağılı olarak oksijen tüketimini arttırmakta, bunların sonucu olarak indirek koroner vazodilatasyon oluşturmaktadır. Glukagon kalp hızı ve kontraktilite artışına sekonder koroner vazodilatasyon yapmaktadır (50).

Adenozin ve Ach normal yapıdaki damarlarda vazodilatasyon oluşturmaktadır. Koroner aterosklerozlu ve endotel disfonksiyonu olan hastalarda asetilkolinin paradoksal olarak koroner vazokonstriksiyon oluşturabildiğı gösterilmiştir. Histamin hem doğrudan, hem de dolaylı olarak koroner vazodilatasyon oluşturabilirken; serotonin esas olarak doğrudan, kısmen de dolaylı olarak koroner vazodilatasyon oluşturur. Polipeptidlerin KKA'nın regülasyonunda

önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Bradikinin prostaglandinler aracılığı ile koroner kan akımını artırırken; "Substance P" orta derecede endotel bağımlı koroner vazodilatasyon oluşturmaktadır; ancak koroner kan akımı düzenlenmesindeki rolü tam olarak açıklanamamıştır (67). Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), doğrudan ya da dolaylı olarak koroner vazodilatasyona neden olabilmektedir (68). Nöropeptid Tirozin Y, periferik sinir hücreleri ve koroner damarlarındaki sinir hücrelerinde NE ile birlikte bulunan koroner spazma neden olduğu düşünülen bir peptiddir.

Prostaglandinlerin çoğu koroner vazodilatasyon oluşturmaktadır. Özellikle endotelial hücreler tarafından sentezlenen PGI₂ hem koroner vazodilatasyon oluşturmakta, hem de platelet agregasyonunu inhibe etmektedir. Diğer bir prostaglandin olan tromboksan A₂ plateletlerden salınan güçlü bir vazokonstriktördür ve vazospazm yaparak koroner kan akımının azalmasına neden olabilmektedir (69,70).

2.2.4. Nöral Faktörler

Kalp ve koroner damarların sempatik innervasyonu son üç servikal ve ilk dört torakal sempatik gangliondan kaynaklanır ve plexus kardiyakus olarak adlandırılır. Sempatik adrenerjik lifler hem epikardiyal hem de intramural arter ve venleri innerve eder. Büyük damarlarda α , β 1 ve β 2, küçük damarlarda dominant olarak β 2 adrenerjik reseptörler vardır; bu damarlar β 1 reseptör içermezler (71).

Sempatik sinirlerin uyarılması direkt vazokonstriktör etki gösterir; ancak bu etkileri kalp hızı ve miyokardiyal kontraktilite artışının etkisiyle oluşan miyokard metabolizma artışına ikincil gelişen vazodilatasyonla dengelenir ve sonuçta net etki vazodilatasyon şeklinde oluşur (72). Ancak bu durum fizyolojik düzeydeki sempatik uyarılarla ilişkilidir. Fizyolojik düzeyleri aşan sempatik uyarılarda bu denge bozulabilir.

Deneysel olarak parasempatik uyarı Ach aracılı vazodilatasyon oluşturmaya rağmen, canlı organizmada vagal uyarı, bradikardi ve miyokardiyal kontraktilitede azalma oluşturur. Miyokardiyal oksijen ihtiyacı azalır ve sekonder koroner vazokonstriksiyon gerçekleşir. Asetilkolin, adenilat siklazı inhibe eder, cAMP düşer ve miyokardiyal kontraktilite sonuç olarak azalır. Ventrikül miyokardında ki vagal lif

innervasyonu orantısız olarak az miktarda olduğu için koroner dolaşım üzerindeki bu etkisi çok belirgin olarak gözlenmemektedir (50).

2.2.5. Koroner Refleksler

Koroner vasküler direnç, primer olarak metabolik otonömlasyonla 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. Bu uyarının en önemli etkisi, vagal sistem aracılığıyla oluşan vazodilatasyondur. Ayrıca sempatik sinir sistemi aracılığıyla oluşan ancak vagal refleks bloke olduğunda ortaya çıkan, hafif vazokonstriksiyon etkisinin de var olduğu bilinmektedir.

Veratridin, Bezold-Jarish refleksi oluşturan, Na kanallarını tıkayan ve sinirsel iletiyi engelleyen bir lokal anestetiktir. Bu ilacın intrakoroner verilmesi sonrası bradikardi ve hipotansiyon ile karakterize Bezold-Jarish refleksi oluşmaktadır. Koroner arterin tıkanmasını takiben bazı hastalarda periferik vasküler yataklarda vazodilatasyon oluşmakta, kalp hızı ve kontraktilesi azalmaktadır (73). Diğer taraftan gastrit ve kolesistit gibi bazı kalp dışı hastalıkların refleks koroner vazokonstriksiyon oluşturduğu iddia edilmesine rağmen, bu konuda yeterli delil mevcut değildir.

Santral solunum sistemi kontrolünün refleks inhibisyonlarından en iyi bilineni Hering-Breuer pulmoner inflasyon refleksidir. Bu refleks derin inspiyum yapmakla aktive olmakta ve solunum uyarısının bir süreliğine oluşmasını engellemektedir. Bu refleks sonrası koroner vazodilatasyon oluşmakta ve sempatik tonus kısmen azalmaktadır (74).

2.2.6. Koroner Kollateral Dolaşım

Sağlıklı insan kalbinde, koroner kollateral dolaşım sağlayan damarlar 40 µm çapında olup standart anjiyografi ile görülememektedir (75). Koroner arterlerde darlık olduğunda ise kollateral damarlar, artan basınç gradienti ile daha fazla kan taşımakta ve görünür hale gelmektedir (76).

Koroner kollateral damar gelişim mekanizması ve bu mekanizmayı harekete geçiren uyarılar kesin olarak bilinmemektedir (77). Hipoksinin bu mekanizmayı

harekete geçiren önemli bir etken olduğu düşünülmektedir. Bir teoriye göre, daha önce var olan ve düz kas içermeyen mikroskopik kollateraller, hipoksi sonrası salınan bazı maddelerce dilate edilmektedir. Dilatasyon sonrası kollateral damarların içerisindeki basınç ve duvar stresi artmaktadır. Artan duvar stresi sonrası damar duvarında hasar meydana gelmekte ve bu bölgelerde tamir süreci başlamaktadır. Tamir süreci sonrası küçük, zayıf kollateral damarlarda düz kas komponentleri oluşmakta ve süreç bittiğinde büyük lümenli kalın duvarlı kollateral damarlar gözlenmektedir. Bu yapılanmayla kollateraller konstriktör ve dilatatör uyarılara yanıt verebilecek bir hal almaktadır (78). Primer akım kaynakları yeterli duruma geldiğinde kollateraller belirginliğini kaybetmekte ancak bazen kapanmayıp dolaşımına devam edebilmektedir.

2.2.7. Koroner Kan Akımının Dağılımı

Çalışmalar SV'e olan kan akımının O₂ ihtiyacı ile yakın ilişkili olduğunu göstermiştir. Hayvan deneylerinde, subendokardiyumun subepikardiyumdan %10-30 daha fazla O₂ tükettiği ve bu yüzden daha fazla kan aldığı gösterilmiştir. Ancak miyokard O₂ ihtiyacının arttığı durumlarda bu oran eşitlenmektedir. İnsanda olan KKA, istirahatte her tabakada eşit orandadır. Oksijen ihtiyacı arttığında ise subendokardiyal miyokard dokusu tehlikeye düşmektedir (79).

2.3. Kardiyak Sendrom X

Tipik göğüs ağrısı varlığı genellikle koroner ateroskleroz ile ilişkilidir. Ancak tipik göğüs ağrısı sonrası KAG yapılan hastaların %10-30'unda normal koroner arterler tespit edilmiştir (80). Kemp ve arkadaşları 1967 de tipik göğüs ağrısı ile birlikte KAH benzeri elektrokardiyografik (EKG) değişikliği bulunan; ancak KAG sonrası normal koroner arterler tespit edilen hastalardan bahsetmiş ve bu hastalar 1973 yılında KSX olarak tanımlanmıştır (2,81). Daha sonraları KSX'li bazı hastaların koroner anjiyografilerinde epikardiyal koroner arterlerde yavaş akım gözlenmiştir ve bu hastalık içinde YKA olarak adlandırılan yeni bir alt grup tanımlanmıştır (13,82). Kardiyak Sendrom X' in tanımı konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Tipik göğüs ağrısı olup pozitif efor testi bulunan ve KAG ile normal koroner arterler tespit edilen hastalar, KSX olarak tanımlanmaktadır (83).

Sendrom X tanısı konulan hastaların yaklaşık %70'i kadın olup ortalama yaşı 50-55 civarındadır. Bu hastalardaki göğüs ağrısının şekli, lokalizasyonu, tetikleyici faktörleri, göğüs ağrısı esnasında oluşan ST segment değişiklikleri KAH varlığında görülenlerle benzerdir (84). Sıklıkla göğüs ağrısı istirahat esnasında oluşmakta ve daha uzun sürmektedir (85). Hastaların efor testi sırasındaki iskemik ST segment değişiklikleri, yüksek kalp hızında ve kan basıncında oluşmasına rağmen ST segment depresyonu KAH'dakine benzer şekilde oluşmaktadır (86-89). Bu hastalarda varyant anjina pektorisli hastalarinkine benzer şekilde çok nadiren de olsa mikrovasküler spazma bağlı ST segment elevasyonu görülmektedir (90). Koroner arter spazmı hiperventilasyon, ergonovin veya asetilkolin provakasyon testleri ile değerlendirilebilmektedir (91).

Kardiyak sendrom X'in patogenezinde ağırlıklı olarak mikrovasküler disfonksiyon sorumlu tutulmaktadır. Anormal kardiyak ağrı sensitivitesi sorumlu tutulan diğer bir mekanizmadır. Hastalarda mikrovasküler disfonksiyona sebep olan mekanizmalar arasında fibröz ve mediyal hipertrofi gibi yapısal bozukluklar, endotel bağımlı veya endotelden bağımsız vazodilatasyonda bozukluk, membran Na-H değiştirici kanal aktivitesinde artışa bağlı düz kas hücrelerinde konstriktör cevabın artması, endotelin ve anjiotensin gibi lokal vazokonstriktör maddelerin daha fazla salınması, anormal nöral uyarılar, kardiyak sempatik disfonksiyon sayılabilir (92). Bu hastalarda gözlenen mikrovasküler disfonksiyon birden fazla mekanizmanın değişik oranlarda katkıda bulunması ile oluşmakta ve buna bağlı olarak her hasta için değişik ağırlıkta karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca varsayılan bu mekanizmaların her biri farklı prearteriyel damarı etkileyebilmektedir. Dolayısıyla mikrovasküler disfonksiyonun oldukça küçük alanlarda kalması veya tüm küçük koroner damarlardaki değişikliklerin bir araya eklenmesi ile büyük alanların etkilenmesi söz konusu olabilir.

Maseri ve arkadaşları KSX'i, geniş epikardiyal arterler ve arterioller arasındaki 100-500 mikron çaplı prearteriollerde ortaya çıkan mikrovasküler disfonksiyon şeklinde tanımlanmıştır. Bu disfonksiyon nedeniyle, prearterioller dilatasyonda bozukluk veya uygunsuz kontraksiyon cevabı oluşmakta ve sonuç olarak küçük miyokardiyal alanlarda iskemi gözlenmektedir. Bu alanlardaki küçük iskemiler sonrası metabolik belirteçler salınmakta ancak etraftaki normal

miyokardiyal alanlardaki kan akımı tarafından dilüe edildiği için geleneksel teknikler ile bu maddeler saptanamamaktadır (93). Ayrıca iskemik bölgeler etrafındaki normal bölgelerin kasılmasında kompensatuar bir artış oluşmakta ve buna bağlı bölgesel kontraktilite bozuklukları da gözlenmektedir. Mikrovasküler disfonksiyon sonrası prearteriollerde oluşan uygunsuz dilatasyon nedeni ile miyokarda yeterli kan akımı sağlanamamakta ve buna yanıt olarak miyokarda yeterli kan akımı ve oksijen götürülmesi amacı ile adenozin salınımı arttırılmaktadır. Salınan adenozin, kardiyak A1 ağrı reseptörüne etki ederek göğüs ağrısı, miyokardiyal fibriler yapıdaki A1 reseptör stimülasyonu yaparak ST segment değişiklikleri ve çalma mekanizması ile subendokardiyal iskemi oluşturabilmektedir (93). Yapılan çalışmalarda, normal koroner arterlere sahip anginal hastalarda ağrının algılamasında artış olduğu gösterilmiş; ancak bu ağrının kalp kaynaklı olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır.

Anginası olup normal koroner arter saptanan hastalarda çoğu zaman anginal semptomların dirençli ve ağrının artan bir karaktere sahip olduğu görülür. Buna rağmen bu hastalarda prognoz iyi olarak saptanır. Bu hastalarda amaç; anginal semptomları kontrol altına almak ve yaşam kalitesini yükseltmeye çalışmaktır. Genellikle β -blokerler, adrenarjik tonusun artmış olarak gözleendiği bu hastalarda ilk basamak tedaviyi oluşturmaktadır (94).

2.4. Yavaş Koroner Akım Fenomeni

2.4.1. Giriş ve Etyopatogenez

Miyokard iskemisini düşündüren anjinal yakınmaları olan ve anjiyografide koroner arterleri normal olarak saptanan hastalarda göğüs ağrısının nedenini açıklamak, klinikte sık karşılaşılan bir problemdir.

Tambe ve arkadaşları, ilk kez 1972 yılında KAG de opak maddenin damar distaline daha yavaş ilerlediği bir grup hastada YKAF kavramını tanımlamışlar ve bu fenomenin koroner mikrosirkülasyondaki anormalliklere bağlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir (5). İlerleyen zamanlarda KSX tanısı konulmuş bazı hastaların koroner damarlarında yavaş akım tesbit edilmesi üzerine, YKAF'nin KSX'in bir alt grubu olabileceği düşünülmeye başlanmıştır (13). Günümüzde YKAF anjiyografik olarak koroner arterleri normal ya da normale yakın olan hastalarda anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişinin yavaş olması şeklinde tanımlanmaktadır ve etyopatogenezini açıklamaya yönelik birçok mekanizma öne

sürülmektedir. En önemli mekanizma mikrovasküler rezerv anormalliği olup endotelial fonksiyonlarda bozukluk, vazokonstriktör yanıtın artması, endotelinin fazla salınması, NO seviyesinin azalması, intrinsek faktör bozuklukları veya adrenerjik hiperaktivasyon ileri sürülen diğer mekanizmalardır (5-9,94-96). Küçük damarları tutan skleroderması olan bir hastanın KAG sinde yavaş akımın görülmesi bu durumu destekler bir bulgu olarak yorumlanmıştır (97). Tebbe ve arkadaşları, transseptal sol atrium (SA) kateterizasyonu esnasında anjina tarifleyen ve EKG’de ST segment elevasyonu gelişen bir hastaya yaptıkları anjiyografide, YKA tespit etmişler ve bu durumu refleks arterioller direnç artışına bağlamışlardır (98). Ancak Van Lierde ve arkadaşları YKA olan bir hastada ektazik koroner arterler ve normal koroner akım rezervi saptamışlar ve her hastada mikrosirkülasyonda bozukluk olmadığı, trombozis gibi faktörlerin de bu duruma yol açabileceği fikrini ileri sürmüşlerdir (99). Mangieri ve arkadaşları 20 YKA hastasına yaptıkları SV biyopsisi sonucunda lümen boyutunda azalmaya neden olan damar duvarı kalınlaşması, mitokondriyal anormallikler ve glikojen içeriğinde azalma tespit etmişler; aynı hastalarda akım yavaşlamasının nitrogliserin ile düzelmediğini, dipridamol ile tüm etkilenen damarlarda akımın normalleştiğini gözlemlemişlerdir (8). Beltrame ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mikrovasküler vazodilatatör özelliği olan ve bir T-tipi kalsiyum kanal blokleri olarak da bilinen mibefradil ile YKA’lı hastalarda koroner akımın belirgin ölçüde düzeldiği gözlenmiştir (100). Bu çalışmalar ile mikrosirkülasyondaki bozukluk açıkça ortaya konulmuştur.

Gelişen teknoloji sonrası koroner arterlerin yapısı ve fonksiyonlarını detaylı olarak gösterebilen teknikler ile (intravasküler ultrasonografi, fraksiyone akım rezervi, intrakoroner basınç gibi) normal koroner arter olarak değerlendirilen vakaların bazılarının, lümen daralması ve düzensizliğine yol açmayan koroner arter hastaları olduğu gösterilmiştir (101,102). Bu bağlamda YKAF’si olan hastalar üzerinde yapılan araştırmalarda, epikardiyal koroner arterler boyunca uzanım gösteren, lümeni daraltmayan yaygın kalsifikasyon, diffüz intimal kalınlaşma ve damar duvarında aterom plakları olduğu saptanmıştır (10-12). Yine bu çalışmalarda mikrosirkülasyondaki direnç artışını gösteren proksimal-distal koroner arter basıncı ve fraksiyone akım rezervi (FFR) değerleri arasında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık saptanmıştır (101). Sonuçta bu çalışmalar ile

YKAF'nin, küçük ve büyük damarları tutan ve mikrovasküler dirençte artışa sebep olan, gerçek lümen daralması ve düzensizliğine yol açmayan aterosklerotik bir süreç olduğu sonucuna varılmıştır (101-103).

Koroner dolaşımın düzenlenmesinde küçük arter ve arteriyoller düzeyinde gerçekleşen, endotel ve NO'nin önemli rol oynadığı metabolik bir otheregölasyon görev alır (39,43,51,104). Koroner arter hastalarında endotel fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu düşünceden yola çıkarak Sezgin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada brakial arterde akım aracılı dilatasyonun YKAF'li hastalarda kontrol grubuna göre belirgin biçimde bozuk, nitrogliserine olan dilatör yanıtın azalmış ve bu disfonksiyonun akımın yavaşlama derecesi ile direkt ilişkili olduğu bulunmuştur (6).

Pekdemir ve arkadaşları ile Çamsarı ve arkadaşlarının yaptığı iki ayrı çalışmada, istirahatte ve gerek atrial "pacing" gerekse egzersiz ile oluşturulan stres sonrasında, periferik kan ve koroner sinüste endotelin-1 (ET-1) konsantrasyonlarını yüksek, NO konsantrasyonlarını düşük olarak saptamışlar ve bu bulgular ile endotel fonksiyonlarının bozulduğunu desteklemiştir (10,103). Tüm bu patogenezi birlikte değerlendirildiğinde YKAF'li hastalarda, iskeminin ve bunun klinik yansıması olan anjina pektorisin olması kaçınılmazdır. Yapılan çalışmalarda miyokardiyal laktat oluşumu ve O₂ kullanımı gibi metabolik süreçler ile egzersiz EKG'si ve Talyum-201 ile yapılan miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) sonrası, bu hastaların %30-80'inde iskeminin varlığı kanıtlanmıştır (12,101,103,105-110).

2.4.2. Klinik Presentasyon

Yavaş koroner akım fenomeni nadir rastlanan bir anjiyografik bulgudur. Literatürde insidansı hakkında yeterli bilgi mevcut değildir. Goel ve arkadaşları 2001 yılında yayınladıkları çalışmalarında angina nedeni ile KAG uygulanan hastalarda bu hastalığın insidansını %1 olarak bildirmişlerdir (13). Yapılan çalışmalar küçük ölçekli ve hasta sayıları yetersiz olduğu için YKAF'e sahip hastaların genel demografik özellikleri hakkında da yeterli bilgi yoktur. Bazı çalışmalar sigara kullanan erkeklerde daha sık gözlemlendiğini bildirmektedir (111,112).

Koroner yavaş akımlı hastalar, efor anginası, kararsız anjina pektoris, ST yükselmez miyokard infarktüsü (Mİ), ST yükselmeli Mİ gibi KAH'nın tüm şekilleri ile karşımıza çıkabildikleri gibi, kateterizasyon işlemi esnasında da refleks yollarla

oluşarak karşımıza gelebilmektedir (12,98,102,104,106,108-110). Bu hastaların verilen anti-iskemik tedaviye yanıtları son derece iyidir. Hastaların % 84'ünde 2 yıl içinde göğüs ağrısı tekrarlar. Bu hastalarda QT dispersiyonu anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen kardiyak mortalitenin düşük olduğu saptanmıştır (113).

2.4.3. Tanı

Thrombolysis in Myocardial Infaction (TIMI) çalışma grubu 1985 yılında koroner akımı değerlendirmek amacı ile TIMI akım derecelendirme yöntemini yayınladılar (Tablo 4) (114). Ancak bu yöntemin birçok yönden yetersiz olması ve kişiler arası değişkenlikten çok fazla etkilenmesi, bilim adamlarını daha objektif yöntemler araştırmaya yönlendirdi.

Tablo 4. TIMI akım derecelendirme yöntemi

TIMI 0 : Oklüzyon noktasının ötesinde antegrad akım yok

TIMI 1: Kontrast madde obstrüksiyonun ötesine geçer ancak distal tüm koroner yatağa ulaşamaz

TIMI 2: Kontrast madde obstrüksiyonu geçip distale ulaşır. Distal damara kontrast maddenin girişi, ilerlemesi ve/veya distal yataktan temizlenme hızı diğer koronerlere kıyasla daha yavaştır.

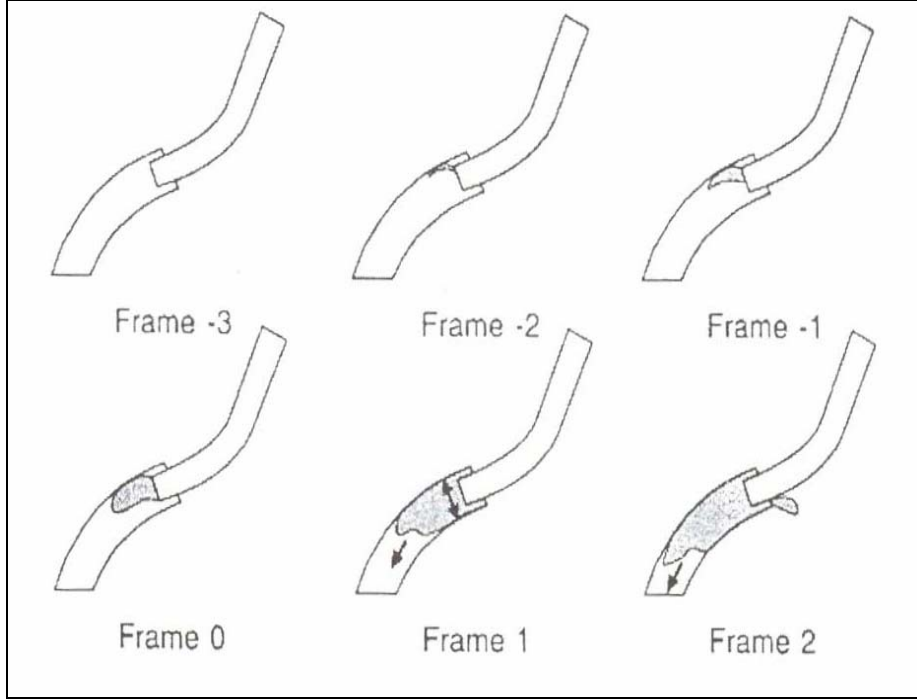
TIMI 3: Komplet perfüzyon; obstrüksiyona distal antegrad akım ve temizlenme hızı, proksimal akım ve diğer koronerler kadar çabuk olur

Bu ihtiyaçtan yola çıkarak Gibson ve arkadaşları 1996 yılında düzeltilmiş TIMI kare sayısı (corrected TIMI frame count-cTCF) metodunu tanımladılar (115). Kişiler arası değişkenlikleri en aza indiren bu yöntem sayesinde, TIMI akım derecelerinin standardizasyonu sağlandı, koroner akım derecelendirilmesinde kantitatif, objektif ve standardize bir aşamaya ulaşıldı. Özellikle uygulanabilirliği çok kolay olan bu yöntemin, daha invaziv bir yöntem olan intrakoroner doppler ölçümleri kadar güvenilir bulunması, yöntemle olan ilgiyi bir kat daha arttırdı (116).

Düzeltilmiş TIMI frame sayım metodunda amaç, koronere verilen kontrast maddenin önceden belirlenen distal noktaya ulaşana kadar geçen film karesi sayısını hesaplamaktır. İlk karenin belirlenmesi çok önemlidir ve koroner ostiyumunun boya ile dolduğu döneme uyan kare kullanılır.

İlk TIMI karesini belirlemede 3 kriter kullanılır:

- 1) Koroner arter ostiyumunun kontrast madde ile tam olarak dolması gereklidir.
- 2) Kontrast madde arter ostiyumunun her iki kenarına tam olarak temas etmelidir.
- 3) Kontrast madde distale doğru harekete başlamalıdır (Şekil 1).

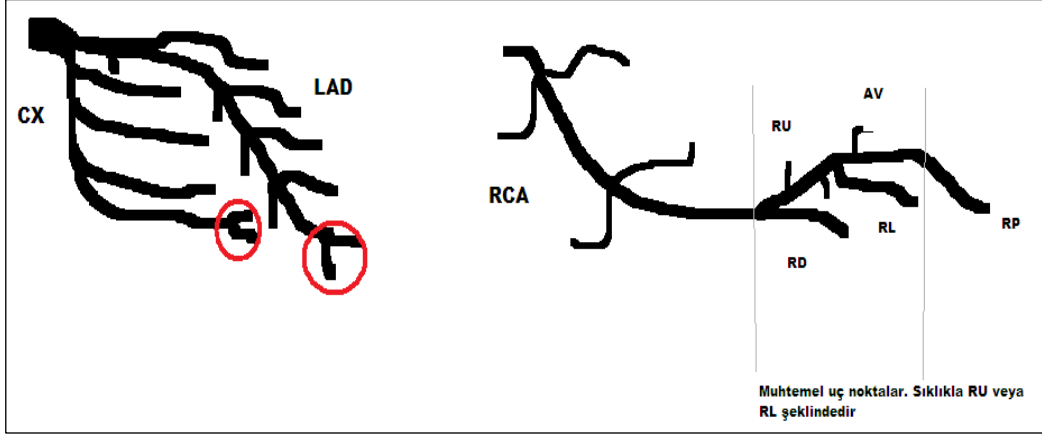


Şekil 1. İlk TIMI karesinin belirlenmesi

Şekil 1 de -3,-2 ve -1. karelerde koroner ostiyumu tam doldurmamıştır. Kare 0 da yine tam dolmuş bir koroner ostiyum yokken kare 1 de ostiyumun kontrast maddeyle dolduğu ve kontrastın ileri doğru harekete başladığı görülmektedir. Bu nedenle sayıma kare 1 başlangıç karesi olarak seçilmelidir.

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

- Sol ön inen arter (LAD) için LAD'nin distal çatalı ("moustache", bıyık);
- Sirkumfleks (Cx) arter için arterin en uzun segmentinin distal çatalı ya da sorumlu lezyonu kapsayan en uzun dalın distal çatalı;
- Sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arterin ilk yan dalı (Şekil 2).



Şekil 2. Her bir koroner arterin distal markırları
(Kaynak 115'den değiştirilerek alınmıştır.)

TIMI kare sayısını belirlemede LAD ve Cx için kaudal açılı sağ ve sol anterior oblik görüntüler kullanılırken, RCA için hafif kraniyal açılı sol anterior oblik görüntülerin kullanılması daha uygun olarak saptanmıştır. Gibson ve arkadaşları akut Mİ olmayan 78 hastayı dahil ettikleri çalışmalarında epikardiyal koroner arterlerin TIMI kare sayılarını hesaplamışlar ve RCA (20.4 ± 3.0 kare) ile Cx (22.2 ± 4.1 kare) arasında TIMI kare sayılarını birbirine benzer bulmuşlardır. LAD için hesaplanan TIMI kare sayısını 36.2 ± 2.6 olarak bulmuş ve LAD'de proksimalden distal çatala kadar olan mesafe diğer koroner arterlerden daha uzun olduğu için, LAD TIMI kare sayısı RCA ve Cx'in TIMI kare sayısından anlamlı şekilde yüksek saptamışlardır. Yapılan ölçümlerde LAD'ni Cx'e göre ortalama 1.7 kat daha uzun olduğu görülmüş ve hesaplanan sayısı 1.7'ye bölünerek düzeltilmiş; LAD TIMI kare sayısı (corrected TFC) elde edilmiş ve bu değer LAD için düzeltilmiş TIMI kare sayısı (cTCF) olarak tanımlanmıştır. LAD için cTCF 21.1 ± 1.5 olarak belirlenmiştir (115). Saptanan bu değerlerin üzeri YKAF olarak değerlendirilmiştir.

2.4.4. Tedavi

Yavaş koroner akıma sahip hastalar için kesinleşmiş bir tedavi protokolü yoktur. Klasik anti-anginal ilaçların bu hastaların tedavisindeki yeri kısıtlıdır (100). Literatürde ilaçlar ile yapılmış küçük çaplı yayınlar mevcuttur. Mangieri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koroner yavaş akımın intrakoroner dipiridamol infüzyonu ile normale döndüğü gösterilmiştir (8). Bu çalışmada; nitrogliserinin koroner yavaş akımı düzeltmediği; bunun nedeninin, nitrogliserin ancak 200 mikrondan büyük çaplı koroner arterleri dilate etmesi, olduğu belirtilmiştir.

Dipiridamolün 200 mikrondan küçük arteriollere etki edebilmesi, mevcut etkinin oluşmasından sorumlu tutulmuştur. Bu bulgular, YKA'lı hastalarda patolojinin mikrovasküler düzeyde olduğunu ve mikrovasküler direnç artışının mevcudiyetini destekler niteliktedir. Kurtoğlu ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada 25 YKA'lı hastaya uygulanan oral dipiridamol tedavisinin yavaş akımı belirgin derecede düzelttiğini ve hastaların 2/3'ünde semptomların tamamen geçtiğini, geri kalanlarda ise şikâyetlerinin azaldığını gözlemlemişlerdir (9). Bu çalışma dipiridamolün oral olarak tedavi amacıyla kullanılabileceğini göstermektedir. Demirkol ve arkadaşları egzersiz MPS'de iskemik olarak değerlendirilen YKAF'li hastalara dipiridamol ile MPS'si uygulamışlar ve tüm hastalarda perfüzyonun düzeldiğini gözlemlemişlerdir (110).

Dipiridamol, YKA'lı hastalarda fonksiyonel bir düzelme sağlasa da mikrovasküler seviyedeki histopatolojik değişiklikleri düzeltmemektedir. Beltrame ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada dipiridamol verilen YKA'lı hastaların tekrarlanan koroner anjiyografilerinde, TIMI kare sayısında azalma gözlenmiş, fakat kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (117). Stabil angina tedavisi için kullanılan kalsiyum T-kanal antagonisti mibefradil ile ilgili de çalışmalar mevcuttur. Mibefradil kullanımı ile koroner akım hızında belirgin düzelme elde edilmiş ayrıca bu ilacın uzun dönem kullanımıyla anginada azalma olduğu gözlenmiştir (100).

Bu hastalarda rutin onaylanmış bir tedavi olmamasına karşın antiiskemik tedavi yanında endotel fonksiyonlarının düzenlemek amacıyla anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve statinler de verilebilmektedir. Ayrıca hücresel düzeyde antiiskemik etkinliği olan trimetazidinin YKAF'de kullanılabilceği de bildirilmektedir (118,119).

Yılmaz ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada YKAF'li hastalarda metabolik sendromun daha sık gözlendiği bildirilmiştir. Buradan yola çıkarak, metabolik sendromun tedavisi bu hastalar için farklı bir tedavi yaklaşımı olarak kabul edilebilir (120).

2.5. Doppler, Ekokardiyografi ve Doku Doppler Ekokardiyografi

2.5.1. Genel Bilgiler

Ekokardiyografi, ses dalgaları kullanılarak elde edilen görüntüler üzerinden kalbin yapı ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacı ile kullanılan ultrasonografik bir yöntemdir (27,121). Ultrasonik ses dalgaları, insan kulağının duyabileceğinden daha yüksek frekansa sahip olan (20.000 devir/sn'nin veya Hertz'in üzerinde), ışık dalgalarında olduğu gibi kırılma ve yansıma kurallarına uyan ve bu nedenle tanısal incelemede de kullanılabilen bir dalga türüdür. Ultrason dalgalarının en önemli avantajları, işitilebilir sesin aksine neredeyse tüm dokularda çok kolay bir şekilde iletilebilmesi, kırılma ve yansıma kanunlarına uyması ve çok ufak cisimler tarafından bile yansıtılabilmesidir. Başlıca dezavantajı ise akciğer dokusu gibi gaz içeren ortamlarda ilerlemesinin güç oluşudur. Ayrıca kemik, kalsiyum ve metal (prostatik kapaklar) gibi cisimler tarafından dalgaların neredeyse tamamı yansıtıldığı için bu gibi maddelerin olduğu dokularda inceleme daha güç yapılabilmektedir (27,121,122).

Ekokardiyografi cihazı dokulara gönderilen ve sonrasında dokulardan yansıyan ses dalgalarını (Eko) toplayarak görüntü oluşturur. Bu yansıyan dalgaların amplitüdünü kullanılarak A-mode, mesafe ve hareketi kullanılarak M-mode ve çok sayıda yansıma noktalarının birleştirilmesiyle B-mode (İki boyutlu) görüntüler oluşturulur (123). İki boyutlu ekokardiyografi anatomik yapıları incelemek için kullanılır ve görüntüler dokulardan yansıyan ultrason sinyallerinin analiz edilmesi ile oluşturulur.

Doppler inceleme yöntemleri yansıyan ultrason sinyallerinin frekans değişiminin analiz edilmesi prensibine göre çalışmaktadır. Hareketli bir kaynaktan yayılan sesin dinleyicinin pozisyonuna göre frekansında meydana getirdiği değişiklikleri ilk defa 1842 yılında Avusturya'lı fizikçi Christian Doppler keşfederek ortaya koymuştur. Christian Doppler, hareket eden enerji kaynaklarının algılayıcı sisteme doğru hareket ederken ürettikleri enerjinin frekansında bir artma, algılayıcı sistemden uzaklaşırken ürettikleri enerjinin frekansında bir azalma olduğunu tespit etmiştir. Günümüzde ses frekansının harekete bağlı olarak gösterdiği bu değişime Doppler kayması (Doppler şifti) adı verilmektedir (124).

Bu yöntemin inceleme alanı kan akımının hızı, yönü ve pateni olup birincil inceleme hedefi eritrositlerdir (23,125).

Günümüzde klinik uygulamalarda; devamlı dalga Doppler (Continue Wave Doppler=CW Doppler), vuru akım Doppler (Pulse Wave Doppler=PW Doppler), renkli Doppler (Color Doppler) olmak üzere 3 değişik Doppler tekniği yaygın olarak kullanılmaktadır .

A-Devamlı Dalga (Continous Wave) Doppler

Continous wave Doppler ile ultrason sinyalleri transdüserden devamlı bir şekilde gönderilir ve geri alınır. Transdüserin Doppler sinyallerini gönderen ve yansıyan sinyalleri geri alan kristalleri ayrı ayrı, yan yana iki kristaldir. Bu yöntemde ultrason sinyallerinin gönderildiği doğru boyunca olan kan akımının yönü ve hızı değerlendirilir ve en yüksek akım hızı kaydedilir. Nyquist limit ve örnek hacim (sample volüm) yoktur. Yöntemin en büyük avantajı görüntü kaymasının olmaması ve çok yüksek hızların kayıt edilebilmesidir. Ultrason demeti boyunca olan tüm kan akımı hızları bu yöntem ile görüntülenebilmektedirB(126). Dezavantajı, ses dalgaları kesintisiz olduğu için aksiyel çözünürlüğünün olmayışıdır (124).

B-Vuru akım (Pulsed Wave) Doppler

Pulsed wave Doppler tekniğinde, transdüser Doppler sinyallerini gönderdikten sonra yeni bir sinyal göndermek için yansıyan sinyallerin kendisine ulaşmasını bekler. Sinyali gönderen ve yansıyan sinyalleri kayıt eden kristaller aynıdır. Bu teknikte yüksek frekanslı (400 Hz civarında) filtreler kullanılarak kan akımı kayıtları artefaktlardan ayırt edilebilir. İncelenmek istenen derinlikteki bir odağa yerleştirilen sample volüm (örnek hacim) yardımı ile belirli bir yerdeki kan akımı değerlendirilebilir. Sample volüm büyüklüğü değişkendir. Genellikle en küçük “örnek hacim” seçilir. Açılı düzeltme fonksiyonu ile akım yönüne paralel optimal kayıtlar elde edilir (<20 derece olmalı). Transdüserden ses dalgasının gönderilmesi-belirlenen noktaya ulaşma-geriye yansıyıp transdüser tarafından alınmayı içeren aralığa “pulse repetition frequency” (PRF, vuru yinleme frekansı) denmektedir. Sample volüm derinliği arttıkça bu siklus daha fazla uzar. Bu yöntemde yüksek hızdaki akımlar sağlıklı bir şekilde kayıt edilemez. Pulsed sistemde algılanabilen frekansın üst sınırı Nyquist limit olarak adlandırılır ve PRF’in yarısıdır. Nyquist limit (nyquist sınırı, m/sn) denen bir akım hızı değeri aşıldığında görüntü kayması

(aliasing) olayı ile karşılaşılır ve yaklaşan-uzaklaşan akım ayırımı yapılamaz, akım hızı ölçülemez (126).

C- Renkli Doppler Görüntüleme

Bu yöntem pulsed wave Doppler EKO mantığına dayanmaktadır. Akımın yönü, ortalama hızı ve akım hızındaki değişiklikler incelenebilir. Renkli görüntülemenin oluşumu kompleks bir işlemdir. Gönderilen ultrasound demeti boyunca tek bir örnek volüm derinliğini araştırmadan çok, birden fazla tarama hattı boyunca birden fazla örnekleme volümü değerlendirilir. Her renkli Doppler tarama hattı boyunca birçok ultrason dalgası gönderilir ve birçok örnekleme volümünden yansıyan dalgalar hız analizi için değerlendirilir. Hız farklılıklarının analizi yapılır, her örnekleme volümündeki frekans farklılığı ölçülüp dijital formata çevirilir. Bu ölçümler daha önce belirlenmiş renk şeması ile otomatik olarak korele edilerek 2 boyutlu görüntüler üzerinde renkli akım görüntüler oluşturulur. Tarama hatları boyunca her örnekleme volüm için ortalama akım hızları hesaplanır. Hızlar (Velositeler) renk skalası kullanılarak görüntülenip akımın yönü hakkında bilgi edinilir. İntrakaviter kan akımı 3 renk veya bunların kombinasyonları ile gösterilir; kırmızı, mavi, yeşil. Transdüser doğru yaklaşan akım kırmızı, transdüserden uzaklaşan akım mavi olarak kodlanır. Her rengin ortalama hıza göre oluşan değişik parlaklıkta tonları vardır. Parlak tonlar yüksek hızı temsil eder. Eğer akım hızı Nyquist velositeden fazla ise renk kayması oluşur, renkler tersine döner. Farklı kan akım yönleri ve hızları (türbülans) söz konusu olduğunda, ortalama hızdaki değişim derecesi farklı renk ile -genelde yeşil- kodlanır. Anormal bir kan akımı, akım yönü, hızı ve türbülansın derecesine göre birden fazla renk kombinasyonu (mozaiklenme) ile kolayca tanınabilir (126).

Ekokardiyografi, kardiyoloji kliniklerinde EKG'den sonra en çok kullanılan girişimsel olmayan laboratuvar incelemesidir. Ventriküllerin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ise en çok kullanılan yöntemdir. Tüm tıp alanındaki gelişmelere paralel olarak son yıllarda ekokardiyografide de önemli ilerlemeler kaydedilmiş ve yeni teknikler (pulse ve renkli doppler ekokardiyografi, DDE, strain ve strain rate inceleme, üç boyutlu ekokardiyografi) geliştirilmiştir.

2.5.2. Pulsed Wave Doppler Akımları

A. Transmitral Akımın PW Doppler Analizi

1. Normal Diyastolik Doluşun Özellikleri

Doppler ekokardiyografi ile kaydedilen transmitral akımların 1982 yılında SV doluşunun değerlendirilmesi amacı ile kullanılmaya başlamasından sonra yöntem her geçen gün geliştirilmiş, pulmoner ven akımları ve mitral anülüs doku Doppler kayıtları ile birleştirilerek SV diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır. Normal diyastolik fonksiyon, SV'nin istirahat ve egzersiz sırasında diyastol sonu basıncında artış olmaksızın yeterli doluşu olarak tanımlanmaktadır. Sol ventrikül normal doluşu Frank Starling mekanizması ile normal atım hacminin pompalanmasını sağlamaktadır. Bu doluş kalbe ait ve kalp dışı pek çok faktörden etkilenmektedir. Sol ventrikül gevşemesi aktif enerjiye bağımlı bir süreçtir ve kasılma sonu erken diyastolde SV basıncının hızla düşmesini sağlar. Ventrikül basıncı SA basıncının altına düştüğünde mitral kapak açılır ve SV nin hızlı erken diyastolik doluşu (E akımı) başlar. Normal koşullarda erken diyastolik doluşu etkileyen en önemli faktör SV'nin gevşeme hızıdır ve SV doluşunun %80'i diyastolik doluşun bu aşamasında tamamlanır. Hızlı doluş sonrası SV basıncı yükselir ve kısa bir süreliğine SA ve SV basınçları eşitlenerek transmitral akım durur. Geç diyastol evresinde SA'un kasılarak basıncının SV basıncını geçmesi sonrası geç diyastolik ikinci akım oluşur (A akımı) ve bu akım SV doluşunun %15-20'sini oluşturur (15).

2. Normal Mitral Akımlar

Diyastolik fonksiyonların Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesinde zirve erken diyastolik E akım hızı, geç atriyal kontraksiyonun oluşturduğu zirve A akım hızı ile E/A oranları kullanılır. E ve A akım hızlarının ölçülebilmesi için Doppler kayıtlarının yeterli uzunlukta olması, taşikardi ve birinci derece AV blok gibi A ve E akımlarının birbirine çok yaklaşmasına neden olacak durumların olmaması gerekmektedir. Bu koşullarda zirve akım hızları ile E/A oranları ölçülemez.

Erken diyastolik doluşun deselerasyon zamanı (EDZ), SV gevşeme hızını yansıtmaktadır. E akımının zirve yaptığı noktadan akımının bazal çizgiye ulaştığı noktaya kadar olan zaman aralığı ölçülerek bulunur. Diyastolik doluşu normal olan

kişilerde (50 yaş altı) 220 msn'den daha kısadır. Bu değer özellikle diyastolik disfonksiyonun SV gevşemesindeki kusurdan kaynaklandığı hasta grubunda uzamaktadır. Bu hastalarda SV gevşemesi yavaş olduğu için, SV içindeki basınç düşüşü daha yavaş olacak ve basıncın SA basıncına eşitlenmesi, dolayısı ile de transmitral akımın durması daha uzun bir zaman alacaktır. Deselerasyon zamanı kalbi hızlı çalışan genç erişkinler ve hiperdinamik kalbi olanlarda, SV basıncının erken diyastolde hızla azalamaması nedeniyle daha kısa kaydedilmektedir. Sol ventrikül kompliyansının azaldığı veya diyastol sonu basıncının çok artmış olduğu durumlarda da kısalmış olarak kaydedilir.

Aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen zaman aralığı İVGZ olarak tanımlanır. Genellikle süresi EDZ ile paralel olarak seyrederek. Gevşeme hızı yavaşladıkça süresi uzar, hızlandığında ve SA basıncı arttığında süresi kısalır. Yaşa göre uzamış İVGZ değerleri tablo 5 deki gibidir (127).

Tablo 5. Yaşa göre uzamış İVGZ değerleri

16-20 yaş arası	50±9 (32-68) msn
21-40 yaş arası	67±8 (51-83) msn
41-60 yaş arası	74±7 (60-88) msn
60 yaş üzeri	87±7 (73-101) msn

Sol atriyum basıncında artış yapan durumlarda mitral kapağın açılmasının gecikeceği, buna bağlı olarak İVGZ 'nin uzamış olması gerekirken normal değerleri içerisinde bulunabileceği akılda tutulması gereken önemli bir noktadır (15).

3. Anormal Diyastolik Doluş özellikleri

I. Myokardın gevşemesinin azalması

Diyastolik bozukluğun ilk evresidir. Bu hastalarda İVGZ ve EDZ uzamış, mitral E akım hızı azalmış, A akım hızı artmıştır. E/A oranı birden küçük olarak saptanır (127).

II. Yalancı-Normal (Pseudo-Normal) doluş

Diyastolik fonksiyon bozuldukça, azalmış gevşemeden restriktif doluş paternine bir geçiş gözlenir. Bu geçiş döneminde iki evre arasında yalancı-normal doluş paterni olarak tanımlanan, transmitral akım paterni normal doluş paternine benzeyen bir evre gözlenir. Yalancı-normal doluş paterninde EDZ normal (160-

200msn), E/A oranı 0.8-1.5 arasındadır. Bu fazda gevşeme bozukluğuna ek olarak SA basıncı orta derecede artmıştır. Yalancı-normal doluşu normal doluş paterninden ayırt etmek için, iki boyutlu EKO bulguları (SA volümünü hesaplayarak), pulmoner ven (PV) akımları, ön yük azaltma manevraları, mitral doluş akımlarının renkli M-mod kayıtları ve mitral annulustan kaydedilen doku Doppler kayıtları kullanılır (127).

III. Restriktif doluş (azalmış kompliyans)

Restriktif diyastolik doluş, SV kompliyansının azaldığı ve SA basıncının belirgin olarak yükseldiği kalp hastalıklarında gözlenen bir doluş paternidir. Dekompanse konjestif kalp yetersizliği, ciddi koroner arter hastalığı, akut ciddi aort yetersizliği, konstriktif perikardit ve restriktif kardiyomiyopati bu hastalıklardan bazılarıdır. Bu paternde E akımı hızlı, EDZ ve İVGZ süreleri kısa, A akım hızı yavaş ve kısa olarak izlenir. E/A ≥ 2 olarak hesaplanır(127). Konvansiyonel ve PWDD ekokardiyografi bulgularına göre diyastolik disfonksiyonun sınıflaması tablo 6 de özetlenmiştir (Şekil 8).

Tablo 6. Diyastolik disfonksiyonun sınıflandırılması

	Normal	Gecikmiş Gevşeme Evresi	Yalancı-Normal Patern	Restriktif patern
Septal Em (cm/sn)	≥ 8	< 8	< 8	< 8
Lateral Em (cm/sn)	≥ 10	< 10	< 10	< 10
SA Volüm (ml/m²)	$< 34^*$	≥ 34	≥ 34	≥ 34
E/A	> 1	< 0.8	0.8-1.5	≥ 2
EDZ (msn)	< 220	> 200	160-200	< 160
İVGZ (msn)	< 100	≥ 100	< 100	≤ 60
Ortalama E/Em		≤ 8	9-12	≥ 13
Ra-A		< 0	≥ 30	≥ 30
Valsalva ile E/A değişimi		< 0.5	≥ 0.5	≥ 0.5

* Atlet kalbi ya da konstriksiyonda ≥ 34 mm/m² olabilir.

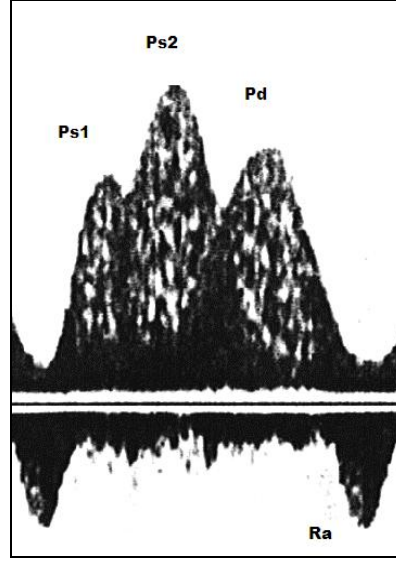
B. Pulmoner Ven PW Doppler Analizi

Pulmoner venöz akım, 1970'lerde akımölçerler kullanılarak invazif olarak ölçülmekteydi. O yıllarda ölçülen değerlerin pulmoner kapiller ve SA basınçlarıyla yakın ilişkili olduğu bilinmekteydi (128). İlk olarak Keren ve arkadaşları tarafından PW Doppler kullanılarak PV akım hızları noninvazif olarak tespit edilmiş, kardiyak dinamiklerle ilişkisi gösterilmiştir (129).

Pulmoner vasküler yatağı SA'a 4 ayrı PV bağlar. Pulmoner venlerin yerleşimi nedeniyle transtorasik EKO (TTE) ile 4 veni aynı planda görmek zordur. Transtorasik EKO çalışmalarında en iyi görüntü, renkli akım rehberliğinde apikal 2 ve 4 boşlukta sağ inferiyor venden elde edilebilmektedir. Örneklemenin standardize edilmesi görüntünün analizi açısından çok önemli olup, PW kursorünün renkli akım rehberliğinde PV'de 0.5-1 cm içine yerleştirilmesi idealdir. Yapılan bir çalışmada 40 yaş altında pulmoner ven sistolik akım hızının (Ps), pulmoner ven diyastolik akım hızına (Pd) eşit veya daha küçük olarak saptandığı yaşla birlikte Ps'de artma, Pd'de azalma Ra da artma gözlemlendiği bildirilmiştir (130). Bu, yaşla birlikte SV dolusunda meydana gelen olumsuz değişimlerin mitral akım Doppler paternine yansıdığı gibi PV Doppler paternine de yansıdığını düşündürmektedir.

Normal PV PW akımı üç veya dört fazlı patern göstermektedir; birincisi ileri doğru olan sistolik dalga (Ps1), ikinci ileri doğru olan sistolik dalga (Ps2), Pd, atriyum kasılması ile oluşan Ra'dır (131) (Şekil 3). Ps1 atriyum gevşeme fazı ile ilgilidir. Ps2 ventrikül sistolü esnasında mitral annulusun apikale doğru çekilmesi, SA volümünde artma ve emme gücündeki artış ile PV'lerden SA'ya olan doluş sonucu oluşmaktadır. Ps ve Pd dalgaları genç erişkinlerde normalde eşit olup gecikmiş gevşeme paterninde Ps/Pd oranı artarken, yalancı-normal ve restriktif paternde Ps/Pd oranı azalmaktadır. Pulmoner ven Ra süresi mitral A dalgasından normalde daha küçüktür. Bu süre A dalgası süresini 30 msn geçerse SV diyastol sonu basıncı 20 mm Hg'nın üzerindedir (132,133).

Klinikte pulmoner venlerin PW Doppler akım trasesi, diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi, SV dolum basınçlarının tahmininin yanı sıra mitral yetersizlik ciddiyetinin belirlenmesi, perikard hastalıkları, aort ve mitral darlığı, ritim bozuklukları gibi birçok değişik klinik durumda kullanılabilir (134-139).



Şekil 3. Pulmoner ven PW Doppler görüntüsü

2.5.3. Doku Doppler Ekokardiyografi

Doku doppler görüntüleme, doppler prensibine dayalı girişimsel olmayan bir kardiyak inceleme yöntemidir. Geleneksel PWD'nin modifiye şeklidir (18,140). İlk kez 1989 yılında Isaaz ve arkadaşları tarafından SV posteriyor duvar hareketlerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmıştır (21). Klinik kullanıma 1992 yılında Mc Dicken ve arkadaşları tarafından sokulmuştur (22). Doku Doppler ekokardiyografi ile ventriküllerin global veya bölgesel; sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının kantitatif olarak değerlendirilmesi mümkündür (141).

Doppler prensibine göre, hareket halindeki hedefe (kan, miyokard gibi) gönderilen ultrasonik dalgalar, hedefin yüzeyi tarafından frekansı değiştirilerek yansıtılırlar. Gönderilen ve yansıyan dalga frekansları arasındaki fark, doppler şifti olarak adlandırılır. Doppler şifti hedefin hareket hızı ile doğru orantılıdır. Miyokardın yansıtıcı özelliği kandan daha yüksek (yaklaşık 40 desibel) olup düşük doppler şiftine neden olur. Daha az yansıtıcı olan kan ise yüksek doppler şifti meydana getirir. Kanın hareket hızı miyokarddan 10 kat daha fazladır. Bu hız farkı nedeni ile miyokard düşük frekanslı yüksek amplitüdü, kan ise yüksek frekanslı düşük amplitüdü sinyaller oluşturur (18,125,142,143). Geleneksel PW doppler sisteminde hedef kan akımıdır ve miyokard'dan yansıyan yüksek amplitüdü düşük frekanslı doppler sinyalleri, filtreler kullanılarak elimine edilir. Doku Doppler ekokardiyografi tekniğinde ise, düşük frekansları elimine eden filtreler kaldırılıp

kazanç azaltılarak miyokarda veya annulusa ait hareketler görüntülenir (144-146). Dijitalize M-mod ölçümleri ve DDE ile ölçülen hızlar arasında güçlü bir korelasyon mevcuttur. Ancak dijitalize M-mod tekniğinde ölçümlerin zaman alıcı olması, tekrarlanabilirliği ve zamansal çözünürlüğünün daha düşük olması, DDE yönteminin daha çok tercih edilen bir yöntem olmasına sebep olmaktadır (144,147). Bu yöntemin avantajları olduğu gibi dezavantajları da mevcuttur. Yöntemin avantajları tablo 7, dezavantajları ise tablo 8’de verilmiştir (146,148,149).

Tablo 7. Doku Doppler görüntüleme yönteminin avantajları

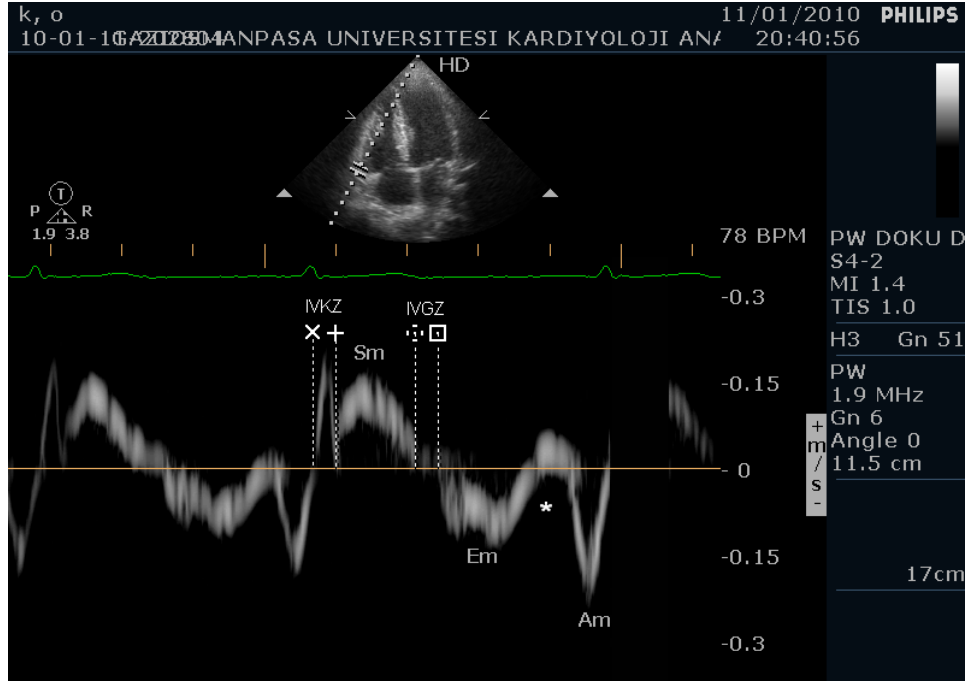
- Veri kalitesi transduser ile incelenen bölge arasındaki dokulardan en düşük düzeyde etkilenir.
 - Kötü iki boyutlu görüntüye rağmen iyi doku doppler sinyalleri alınabilir.
 - Hareket halindeki bir dokunun üç dinamiğini oluşturan hız, ivme ve yer değiştirme, DDE ile kantitatif olarak ölçülebilir.
 - Pulse doku Dopplerinin yüksek zamansal rezolüsyonu nedeniyle hem sistolik hem de diyastolik hemodinamik olaylar kantitatif olarak analiz edilebilir.
 - Miyokardın hem global ve hem de segmental sistolik ve diyastolik fonksiyonu kantitatif olarak değerlendirilebilir.
 - Ön yük değişikliklerinden etkilenmez.
-

Tablo 8. Doku Doppler görüntüleme yönteminin dezavantajları

- Farklı ticari marka ekokardiyografi cihazlarında farklı kalitede Doppler sinyalleri alınır.
 - Miyokardiyal Doppler hızları, kalbin kendi çevresindeki hareketinden ve komşu segmentlerin itme-çekme etkisinden etkilenebilmektedir.
 - Farklı segmentlerden aynı anda kayıt alınamamaktadır.
 - Kalbin rotasyon hareketinden etkilenmektedir.
 - En önemli dezavantajı açı bağımlı olmasıdır.
-

Doku doppler ölçümlerinin doğru sonuç verebilmesi için, transduser'dan çıkan dalgaların anulusları dik kesmesi gereklidir.

Doku doppler ekokardiyografinin tipik spektral görüntüsünde sistol sırasında sol ventrikül merkezine yönelen sistolik miyokardiyal hız (Sm), diyastolde merkezden uzaklaşan iki farklı diyastolik hız (erken diyastolde; Em, geç diyastolde; Am) görülür (Şekil 4) (150).



Şekil 4. Doku doppler görüntüleme yönteminin tipik spektral görüntüsü.

Sm: Sistolik dalga, İVGZ: izovolümetrik gevşeme, Em: Erken boşalma dalgası Am: Geç boşalma dalgası, İVKZ: İzovolumetrik kasılma zamanı, *: Diyastazis

A. Sistolik Faz

1. İzovolümetrik Kasılma Zamanı (İVKZ)

Ventrikül depolarizasyonunun başlangıcı ile ejeksiyonunun başlangıcı arasında geçen süredir. Bu evrede ventrikül hacmi sabit kalırken ventrikül basıncında artış gözlenmektedir. Elektrokardiyografi'deki "R" dalgasının zirve noktası veya birinci kalp sesinin duyulması ile başlar ve semilunar kapakların açılmasına kadar devam eder. Longitudinal akstan elde edilen ölçümler transvers akstan elde edilenlere göre daha kısa olup, ortalama fark 25 msn kadardır. Bu fazda kalp içi hacim sabit olup rotasyonel hareket yapılmaktadır (151). Zamarano ve arkadaşları kardiyak siklusun farklı evrelerini inceledikleri çalışmalarında, İVKZ'nin birinci kalp

sesinden önce oluştuğunu ve tamamının sistole ait bir evre olan izovolümetrik kasılma evresini içermediğini saptamışlardır (152).

2. Sistolik Kontraksiyon Faz Dalgası (Sm)

QRS kompleksinin sonu ile T dalgasının sonu arasında oluşan pozitif dalgadır. Ventrikül ejeksiyonu bu periyotta meydana gelir (152). Yapılan bir çalışmada Sm 5.4 cm/s üzerinde olması SV ejeksiyon fraksiyonunun %50'den fazla olduğunun göstergesi olarak bildirilmiştir (%88 sensitivite, %97 spesifite). Ancak yaşlanma ile global SV fonksiyonları değişmezken, bölgesel Sm velositelerinin progressif azalması, değerlendirme esnasında dikkat edilmesi gereken bir nokta olarak belirtilmiştir (153). Başka bir çalışmada triküspit anuler velositenin sağ kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir. Sistolik anuler velositenin 11,5 cm/s den düşük olması sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %45'den düşük olduğunun göstergesi olarak bildirilmiştir (% 90 sensitivite ve % 85 spesifite) (154). Ayrıca sistolik anuler velosite ile radyonüklid ventrikülografi ile ölçülen sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında iyi bir korelasyon saptanmıştır.

Kardiyak siklus süresince kalp, uzun eksen boyunca hafif rotasyon ile birlikte apikale doğru hareket ederken apeks, göreceli olarak sabit kalmaktadır. Bu nedenle sistolik ve diyastolik miyokard velositeleri bazal ve lateral segmentlerde daha yüksek olarak saptanır (155-157). Yapılan DDE ölçümlerinde miyokardın segmenter velositeleri bölgesel ventriküler kontraktilite hakkında bilgi verirken, mitral annuler velosite ölçümü tüm longitudinal fonksiyon hakkında bilgi vermektedir(158). Doku Doppler ekokardiyografi çalışmalarında ventriküllerin ve septumun değişik segmentlerinin heterojen sistolik ve diyastolik akım özellikleri gösterdiği saptanmış ve bunun miyokardiyal liflerin farklı anatomik düzenlenmesine bağlı olabileceği belirtilmiştir (149,159). Greenbaum ve arkadaşları SV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını etkileyen en önemli parametrenin miyokardiyal fibrillerinin anatomik yerleşimi olduğunu göstermiştir (160).

Kalbin pompa gücünden sorumlu miyokardiyal kas lifleri longitudinal ve sirkumferansiyal olmak üzere iki farklı gruptan oluşmaktadır:

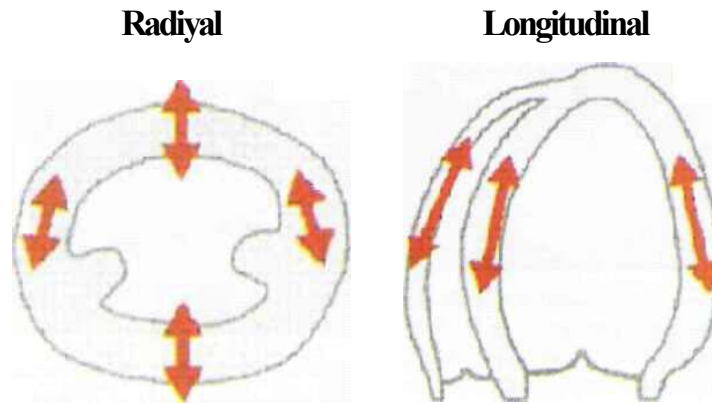
I- Longitudinal lifler

Fibröz apekten fibröz atriyo-ventriküler ringe kadar uzanırlar ve başlıca subendokardiyal, SV serbest duvarının subepikardiyal tabakasında ve papiller kaslarda bulunurlar (160-162). Bu lifler septumda bulunmazlar (162). Sol ventrikülün longitudinal akstaki hareketinin temel belirleyicisi subendokardiyal liflerdir. Longitudinal aks boyunca sistolik kasılma ve diyastolik uzama, longitudinal olarak dizilmiş olan sarkomerlerin gevşeme ve kasılması sonucunda meydana gelmektedir (21). Longitudinal hareketin olmaması apeksin hareketsiz kalması anlamına gelir. Erken sistol sırasında longitudinal liflerin kısalması sirkumferansiyel liflerden önce olur ve izovolumetrik kasılma fazı sırasında SV kavitesi daha sferik bir hal alır (156).

II- Sirkumferansiyel lifler

Sol ventrikül serbest duvarının orta tabakasında bulunurlar. İnterventriküler septumda miktar olarak daha fazla olup özellikle SV bazalinde belirgin olan bir sifinkter sistemi oluştururlar (21,22,142). Sol ventrikülden sirkumferansiyel lif miktarı longitudinal liflerden daha fazladır ve bu nedenle SV ejeksiyonunun temel belirleyicisidirler. Sol ventrikül sistolik fonksiyonunda sirkumferansiyel liflere ek olarak longitudinal liflerin kasılması da önemli rol oynamaktadır (160,162).

Miyokartta transvers kasılma birincil, uzun aks boyunca olan kasılma ise ikincil harekettir. İskemiden ilk olarak subendokardiyal yerleşimli longitudinal lifler etkilendiği için ilk olarak uzun aks boyunca olan bazal segment hareketleri bozulur (163).



Şekil 5. Miyokardiyal kasılma paternleri
(Kaynak 18'den değiştirilerek alınmıştır.)

Sol ventrikül kasılma paterninden (Şekil 5) farklı olarak, sağ ventrikülün kasılma paterni 3 farklı fazdan oluşmaktadır. Sirkumferansiyel kasların kasılması, sağ ventrikül serbest duvarının interventriküler septuma doğru hareketi ve son olarak da SV kasılmasının neden olduğu burkulma aksiyonu (Wringer) ile sağ ventrikül kasılması tamamlanmaktadır (162,164).

B. Diastolik Faz

1. İzovolumetrik Gevşeme Zamanı (İVGZ)

Bölgesel izovolumetrik gevşeme zamanı sistolik hareketin sonunda başlar, erken diastolik akım öncesi sonlanır. Bu safhada volüm değişikliği olmadan basınç hızla azalmaktadır (165). Normal bireylerde bu süre ortalama 59 ± 22 msn, maksimum 110 msn olarak ölçülmektedir. Sol ventrikülün farklı segmentleri arasında izovolumetrik gevşeme zamanı minimal heterojenite göstermektedir (166,167). İzovolumetrik gevşemeyi takiben, SV doluşunu başlatan erken diastolik miyokardiyal gevşeme hareketi, mitral giriş erken akımdan daha önce başladığı için bölgesel İVGZ, global İVGZ'den daha kısadır (168). Kondo ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, bölgesel izovolumetrik gevşeme zamanını sağlıklı bireylerin %93.8'inde global izovolumetrik gevşeme zamanından daha kısa olarak bulmuşlardır (169). Hem sistolik hem diastolik disfonksiyon miyokardiyal gevşeme periyodunda uzamaya neden olur. Miyokard iskemisi, bölgesel izovolumetrik gevşeme zamanında uzamaya neden olmaktadır (165).

2. Erken Hızlı Doluş Fazı Dalgası (Em)

Elektrokardiyografi'de T dalgasından sonra kaydedilir. Normal şartlarda SV diastolik doluşunun yaklaşık olarak %80' i bu dönemde gerçekleşir. Pulsed Wave doku Doppler incelenmesinde ilk dominant negatif dalga olup, erken diastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareket nedeniyle oluşur. Sağlıklı kalpte, erken diastolde aktif SV miyokardiyal gevşeme nedeniyle SV basıncı, SA basıncının altına iner. Basıncıdaki bu azalma nedeni ile mitral kapak açılır ve mitral giriş erken akımı oluşur. Yani miyokardiyal gevşeme ile oluşan hareket, mitral giriş akımından daha önce başlar. Bu sebeple sağlıklı kalpde PWDD ile kaydedilen E dalgası, mitral giriş erken diastolik E dalgasından daha önce gözlenir. Bu miyokardın elastik recoil ve emme etkisinin olduğunu göstermektedir (148). Doku Doppler incelemedeki E dalgası ön yükten etkilenmez (170).

Akselerasyon zamanı, atriyoventriküler kapakların açılması sonrası akımın en yüksek hızına ulaşmasına kadar geçen süre olarak tanımlanır (171). Deselerasyon zamanı ise, en yüksek akım hızının (Pik E akım hızının) bazal düzeye inmesine kadar geçen süredir (23,172).

Sol ventrikülün farklı segmentleri arasında E dalga hızları farklılık göstermektedir. Mitral annulus ve lateral duvarda E dalga hızı apikal bölge ve septuma oranla daha yüksek olarak saptanır. Bu, gevşeme aktivitesinin lateral duvarda daha belirgin olduğunu göstermektedir. Miyokardiyal liflerin anatomik yerleşimi ve kısıtlı rotasyonundan dolayı apikal bölgede E dalgasının hızı daha düşük olarak saptanmaktadır (170). Shan ve arkadaşları, S ve E dalga hızlarını belirleyen en önemli faktörün, miyokardiyal adrenerjik reseptör miktarı ve interstisyel fibrozis oranının olduğunu öne sürmüşlerdir (173). İskemi esnasında da E dalga hızlarında değişiklik gözlenir. Akut iskemide S dalga hızındaki azalma belirgin iken kronik iskemide E dalga hızındaki azalma çok daha belirgindir.

3. Diyastazis Fazı

Bu evrede SA ve SV basınçları hemen hemen eşittir. Atriyo-ventriküler basınç farkının ortadan kalkması sonrası pulmoner venlerden SA ya gelen kan SV'ye akmakta ve ilave bir SV doluşu gözlenmektedir. Bu fazda miyokardiyal gevşeme hareketi devam etmektedir. Doku doppler görüntülemesinde bu evreye ait herhangi bir dalga görülmez (152). Ancak bu evrede kanın yerçekimine bağlı ventriküle dolması sonrası küçük negatif bir dalga gözlenebilir.

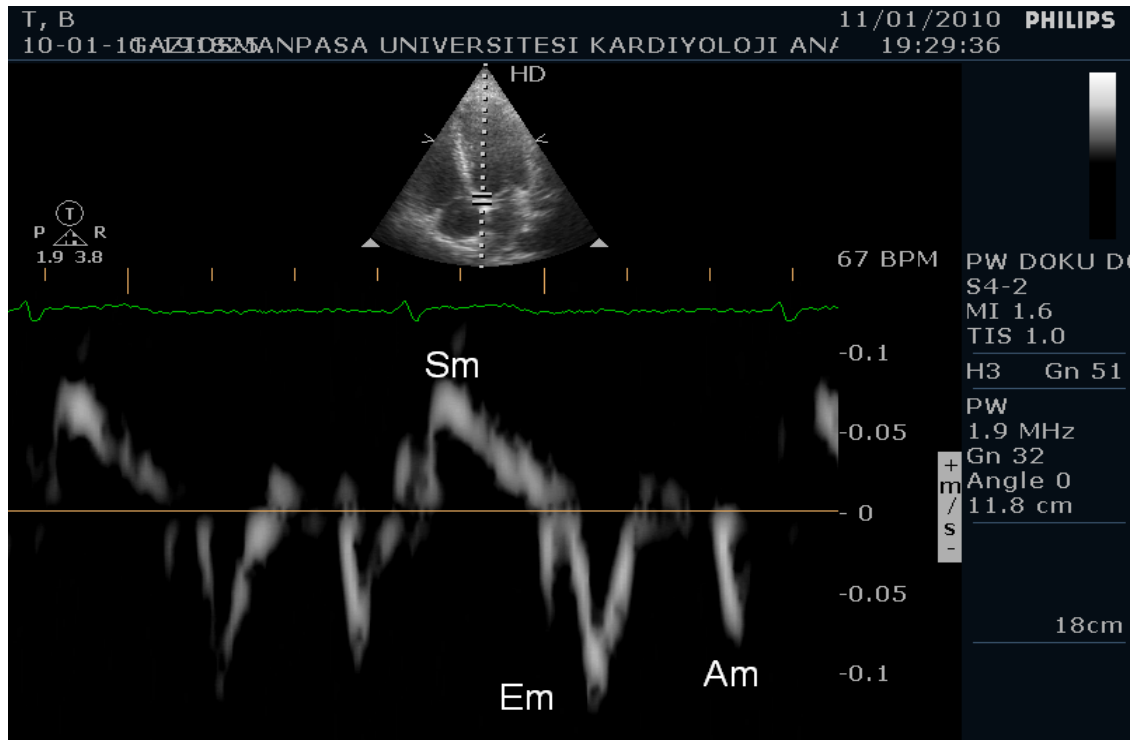
4. Geç Diyastolik Yavaş Doluş Fazı (Am)

Diyastazis safhasından sonra ventrikül doluşunun son dönemi olan atriyal kontraksiyona ait doluş fazı başlar. Bu dönem geç doluş evresi olarak adlandırılır ve normal bir kalpte tüm SV doluşunun % 15-20'sini oluşturur. Elektrokardiyografi'de P dalgasından sonra gelen bu dönem PWDD incelemesinde saptanan ikinci negatif dalga olup, A dalgası olarak adlandırılır (152,167). Bu dalga, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketi nedeniyle oluşur (174). Atriyal kasılmanın olmadığı atriyal fibrilasyon varlığında A dalgası oluşmaz.

A dalgasının orjini hakkında yeterli ve kesin deliller bulunmamakla birlikte, Pai ve arkadaşları miyokardiyal A dalgasının transmitral A dalgasından önce oluştuğunu bildirerek atriyal kontraksiyonun A dalgası oluşumunda tek başına

belirleyici olmadığını, sadece oluşumuna katkı sağladığını ileri sürmüşlerdir. Transmitral A dalgası ile miyokardiyal A dalgası arasındaki bu gecikmeden kanın dinamik olmayan durumdaki özelliği sorumlu tutulmuştur (149).

Elastik geri çekilmenin azalması veya miyokardiyal sertliğin artması sonucu A dalga hızında artış gözlenmektedir. Normal sağlıklı bireylerde, tüm miyokardiyal segmentlerde E/A dalgalarının oranı daima birden büyüktür (167). Sol ventrikül fonksiyonlarının DDE ile global olarak değerlendirilmesi için sıklıkla apikal dört-boşluk incelemede lateral ve/veya septal anulusa yerleştirilen örnekleme volümünden ölçülen değerler kullanılır (Şekil 6).



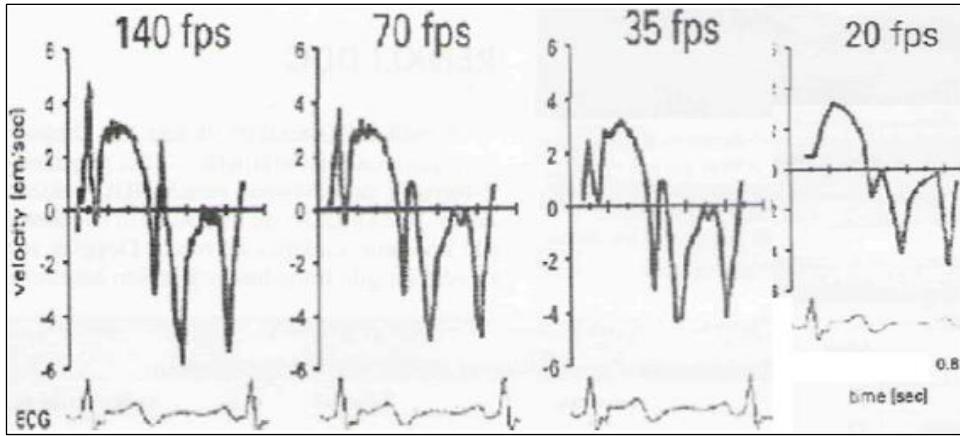
Şekil 6. Apikal dört boşluk incelemede septal anulusa yerleştirilen örnekleme volümü

Ölçümler yapılırken örnekleme volümünün ölçülen bölgeye uygun şekilde yerleştirilmesi önemlidir. Annuler ölçümlerde örnekleme volümünün atriyal veya ventriküler tarafa kayması özellikle A dalga hızını etkilemektedir. Örnekleme volüm değişikliklerinin 1.5-5 mm aralığında olmasının, ölçümleri anlamlı ölçüde değiştirmedeği gösterilmiştir (175). Kalbin solunumla ilgili hareketine bağlı örnekleme volümündeki yer değişikliği, ölçümlerde hatalara yol açabilmektedir. Standardizasyon amacı ile ölçümlerin ekspirasyon sonrası apne döneminde yapılması

ve spektral ayrışımın optimal olması için kayıtların 50-100 mm/s kayma hızında alınması önerilmektedir (18,150). Diğer Doppler tekniklerinde olduğu gibi incelenen segmentin hareket yönü ile Doppler kursorü birbirine paralel olmalıdır. Aralarındaki açının 20 derecenin üzerinde olması değerlerin daha az ölçülmesine sebep olmaktadır. Zaman aralıklarının ölçümü ise açıdan bağımsızdır (18,146,148). Doppler kursoründeki bu açılanmadan kaçınmak için apikal akustik pencerelerin kullanılması önerilmektedir (159).

Mitral annuler kalsifikasyon, prostetik halka, prostetik kapak, annuler hızların sağlıklı ölçümünü engellemektedir (176). Yaşla birlikte SV'e ait sistolik ve erken diyastolik longitudinal hızlar azalır. Geç diyastolik hızda ise yaşla birlikte kompanzatuvar bir artış izlenir. Kadınlarda erkeklere göre daha düşük longitudinal sistolik hızlar ölçülür (168).

Doku Doppler ekokardiyografi ölçümlerinin sağlıklı olarak yapılabilmesi için verilerin yüksek frame sayısında toplanması gereklidir. Düşük frame sayısı ile toplanan verilerin zamansal çözünürlüğü düşüktür. Bu nedenle düşük frame sayısı ile yapılan analizlerde izovolümetrik kasılma gibi hızlı ve kısa süreli hareketler değerlendirilememektedir. İdeali 120-140 frame/sn olarak belirtilmektedir (Şekil 7) (142).

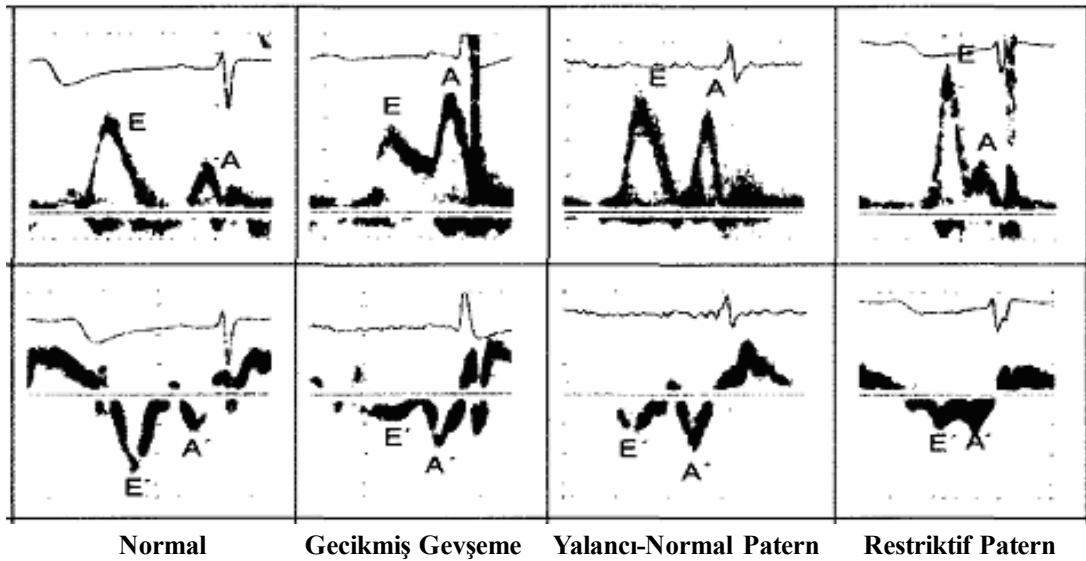


Şekil 7. Verilerin düşük frame sayısında toplanması kısa süreli hareketlerin görüntülenmesini engellemektedir.

Frame sayısı 20/s altında olduğunda İVKZ ve İVGZ izlenememekte.
(Kaynak 18'den değiştirilerek alınmıştır.)

Doku Doppler ekokardiyografi, işlem esnasındaki görüntü kalitesinden etkilenmemesi ve endokard sınırlarını iyi bir şekilde belirleyebilmesi nedeni ile sadece istirahat esnasında değil stres testi sırasında da kullanılabilir. Ayrıca DDE, (dobutamin stres ekokardiyografi ile birlikte) miyokardiyal canlı doku tayininde, stunned ve hiberne miyokardı belirlemede de önemli bilgiler verebilmektedir. Örnekleme volümünün konulduğu yere ait velositeler siklus boyunca elde edildiği için iskemik kalp hastalıklarının tanınmasında da uygulama alanı bulmuştur (157,177).

Bu yöntem sayesinde diyastolik fonksiyonlar miyokarddan yapılan ölçümler ile değerlendirilip, normalden restriktif fizyolojiye kadar birbiri ile karışabilecek tüm durumlar ayırt edilebilmektedir (Şekil 8). Sol ventrikül gevşeme bozukluğunda DDE ile transmitral Doppler velositelerinde olduğu gibi Em azalmakta, Am artmakta, Em/Am oranı tersine dönmekte, deselerasyon ve İVGZ uzamaktadır (146). Bu yöntem ile pseudonormalizasyon paternini normal paternden ayırt etmek mümkün olmaktadır. Pseudonormalizasyon paterninde transmitral velositelerde E/A oranı normal iken DDE ile miyokarddan direkt olarak yapılan ölçümlerde Em/Am oranının <1 olarak tespit edildiği görülmektedir. Restriktif paternde transmitral velositelerde $E/A \geq 2$ olmasına karşın, DDE ile Em ve Am velositelerinin birlikte azalmaya devam etmesine bağlı Em/Am oranı hiçbir zaman 1'i geçmemektedir (178).



Şekil 8. Diyastolik fonksiyon bozukluğunun evreleri. Mitral akım Doppler görüntüleri ile mitral anulus doku Doppler görüntüleri.
(Kaynak 179'dan değiştirilerek alınmıştır.)

İskemik kalp hastalığında SV diyastolik fonksiyonları sistolik fonksiyonlarından daha önce bozulmakta ve bu bozukluğun bölgesel olarak gözlemlendiği bildirilmektedir. Garcia ve arkadaşları yaptıkları çalışma ile koroner arter hastalarında sistolik fonksiyonlar ve transmitral akım bozulmadan önce DDE ile iskemik segmentlerde diyastolik fonksiyonların bozulduğunu (iskemik segmentlerde Em hızı ve Em/Am oranı küçülmüş, bölgesel İVGZ uzamış) göstererek bu veriyi desteklemişlerdir (24).

C. Sol Ventrikül Dolum Basıncının Tahmininde DDG

Geleneksel PWD ile ölçülen mitral giriş akımı E hızı hem gevşeme hem de SA basıncından etkilenmektedir. Doku Doppler görüntüleme ile ölçülen Em hızı ise SV gevşemesinin güvenilir bir indeksidir. Teorik olarak gevşemenin etkisi için düzeltme yapıldığında E/Em oranı SA basıncını yansıtır. Dolayısıyla E/Em oranı invaziv olarak saptanan SV dolum basıncı ile iyi bir korelasyon gösterir. Mitral akım EDZ ve E/A oranı, SV dolum basıncının tahmininde kullanılabilir. Ancak SV ejeksiyon fraksiyonu korunmuş olgularda bu parametreler yanlış sonuçlar vermektedir. E/Em ise ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olarak SV diyastol sonu basıncı ile koreledir. $E/Em \geq 15$ olması %100 özgüllük ile SV dolum basıncının yüksek (>15 mmHg) olduğuna işaret etmektedir. $E/EM \leq 8$ olması ise %85 özgüllük ile SV dolum basıncının normal (<10 mmHg) olduğunu göstermektedir. Eğer oran 9-14 arasında ise geleneksel PWD parametreleri ve SA volümü değerlendirmeye eklenmelidir (18).

Em hızı ve E/Em hem kardiyak hastalığı bulunanlarda, hem de sağlıklı olgularda kardiyak mortalitenin öngördürücüsüdür. Am hızı SV diyastol sonu basıncı ile ters ilişki gösterir. Am hızı <5 cm/sn olmasının kalp yetmezliği nedeni ile hastaneye yatışlar ve kardiyak ölümün öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (18).

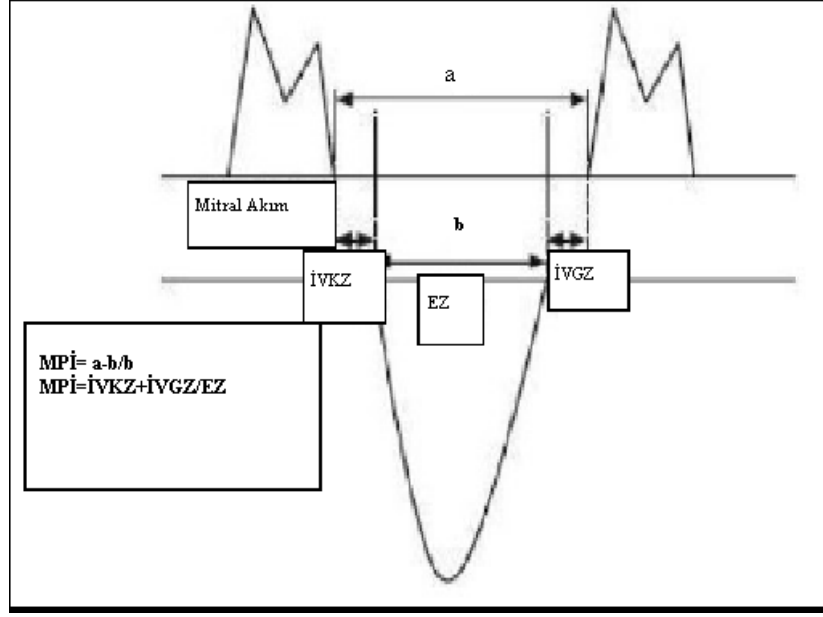
B-tipi natriüretik peptid (BNP), miyosit gerilmesine bağlı ventriküllerden salınan bir proteindir. Sol ventrikül dolum basıncındaki yükselme kardiyak miyositlerde gerilime neden olarak BNP salınımını artırır. Sol ventrikül dolum basıncının tahmininde E/Em ile birlikte kullanılabilir. Kan BNP seviyesi SV diyastol sonu basıncının tahmininde E/Em kadar hassastır. Ancak SV hipertrofinin varlığında, sağ ventrikül fonksiyon bozukluğunda ve ejeksiyon fraksiyonu düşük

olgularda E/Em daha özgüldür. Sol ventrikül dolumbasını tahmininde kullanılan E/Em sekonder mitral yetersizlikli olgularda güvenilir sonuçlar verirken primer mitral yetersizlikliğinde hatalı sonuçlar verebilir (18).

D. Myokard Performan İndeksi (MPI, Tei İndeksi)

Sistolik ve diyastolik bozukluklar genellikle birlikte görülmektedir. Sistolik fonksiyonları hesaplamaya yönelik geleneksel ekokardiyografik yöntemlerde SV ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonları hesaplanırken ventriküllerin anatomik yapısı hesaplamanın temelini oluşturmaktadır (180). Özellikle sağ ventrikül anatomisinin SV kadar düzenli silindirik yapıda olmaması, transtorasik olarak EKO pencerelerinin yetersiz olması, ejeksiyon fraksiyonu ölçümünde karşılaşılan başlıca problemler olarak sıralanabilir. Ventriküllerin diyastolik bozukluklarını saptamaya yönelik tanımlanmış Doppler yöntemleri olmasına rağmen, sistolik ve diyastolik ölçümleri birlikte değerlendiren çok az Doppler ekokardiyografik değişken mevcuttur. Son zamanlarda sistolik ve diyastolik performansı birlikte değerlendiren yeni bir Doppler ekokardiyografik indeks üzerinde durulmuştur (181,182). İlk defa Tei ve arkadaşları tarafından kullanılan bu yöntem ile SV sistolik ve diyastolik fonksiyonları noninvazif olarak tahmin edilmeye çalışılmıştır (182). Miyokard performans indeksi (MPI) olarak da adlandırılan bu indeks, kantitatif olarak ventrikül fonksiyonlarını (sistolik ve diyastolik) gösteren basit ve aynı zamanda ventrikül geometrisinden etkilenmeyen bir yöntemdir. Mitral kapak PW Doppler ve PWDD, indeksin hesaplanmasında kullanılan temel yöntemlerdir (181).

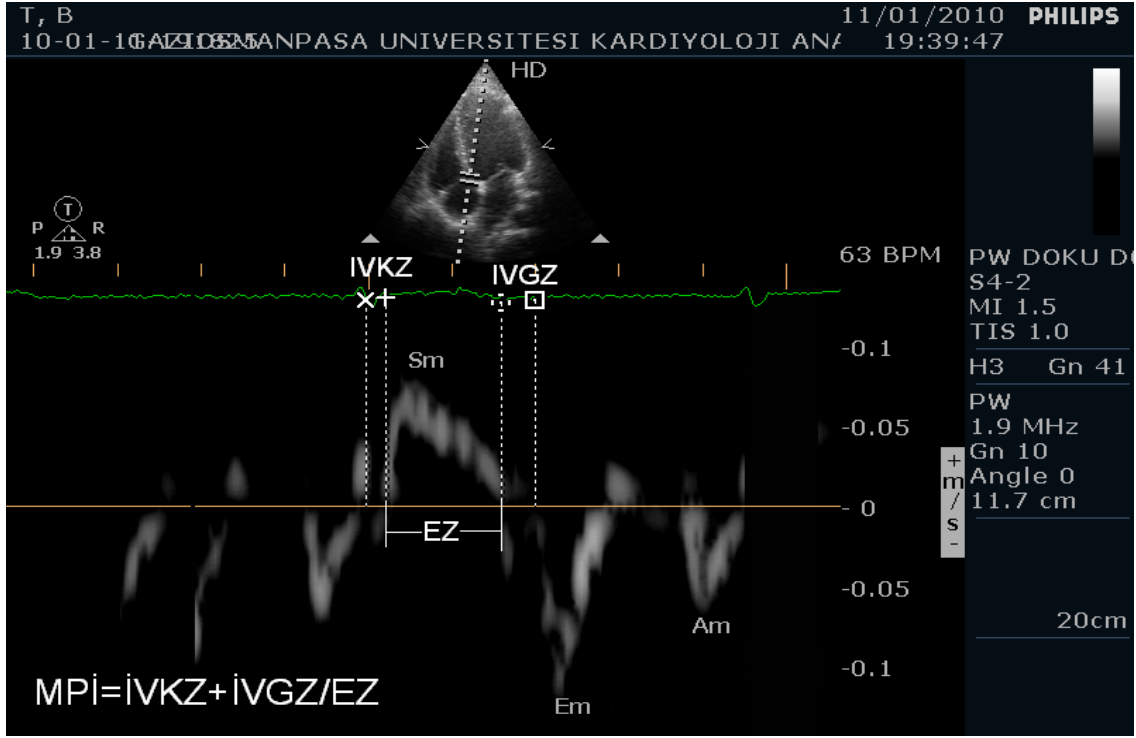
Miyokard performans indeksini PW Doppler ile konvansiyonel olarak ölçmek için örneklem volümü SV çıkış yolu ve mitral inflowa yerleştirilir. Elde edilen Doppler görüntüsü üzerinden ölçülen İVKZ ile İVGZ değerlerinin toplamı ejeksiyon zamanına (EZ) bölünür (Şekil 9).



Şekil 9. Konvansiyonel yöntem ile mitral kapak üzerinden Doppler zaman intervallerinin ölçümü ve MPI hesaplanması.

Mitral kapak üzerinden PW Doppler kullanılarak yapılan MPI ölçümleri yüksek kalp hızı değişkenliğinin varlığı ve teknik olarak PW Doppler intervallerine ulaşmanın zor olduğu durumlarda yanlış sonuçlar verebilmektedir. Böyle bir durumda DDE ile MPI hesaplaması iyi bir alternatiftir (183).

Miyokard performans indeksi mitral anulus DDE yöntemi ile ölçülürken, apikal 4-boşluk görüntüsü üzerinde örnekleme volümü SV lateral duvarın mitral anülüsle kesiştiği noktaya ya da interventriküler septumun mitral annulus ile kesiştiği noktaya konulur. Sağ ventrikül MPI hesaplanırken de örneklem volümü, sağ ventrikül serbest duvarın triküspit kapak ile kesiştiği noktaya yerleştirilir. Doku doppler görüntülerinin 100 mm/sn hızla kayıt edilip ölçümlerin alınması standartizasyon açısından tavsiye edilmektedir. Elde edilen spektral Doppler görüntüsü üzerinden ölçülen İVGZ ile İVKZ değerleri toplanıp EZ ye bölünerek MPI elde edilir (Şekil 10).



Şekil 10. PWDD görüntüsü üzerinden Doppler zaman intervallerinin ölçümü ve MPI hesaplanması

İndeksin normal değeri SV için 0.39 ± 0.05 ve sağ ventrikül için 0.28 ± 0.04 olarak bulunmuştur(184). Bu değerlerin üzeri ventrikül disfonksiyonu olarak tanımlanmıştır (27).

Sağ ve sol ventrikül MPI'leri normal kişileri idiyopatik dilate kardiyomyopati, kardiyak amiloidozlu ve primer pulmoner hipertansiyonlu kişilerden ayırt edebilir (181,185,186). Sol ventrikül MPI'nin idiyopatik dilate kardiyomyopati hastalarda sağ ventrikül MPI nin de primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (187,188). MPI hem SV sistolik kasılma ve hem de diyastolik gevşeme periyodlarını içerisine almaktadır (19). İnvazif ölçümlerle yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda MPI ile $-dp/dt$ arasında yüksek korelasyonlar tespit edilmiş ve miyokardiyal sistolik ve diyastolik disfonksiyon durumunda izovolumetrik zaman intervallerinde uzama ve ejeksiyon zamanında kısalma meydana geldiği gösterilmiştir (29,182,186,187).

Lax ve arkadaşları KAH olan ve olmayan vakalarda MPI ile ejeksiyon fraksiyonu arasında anlamlı korelasyon tesbit etmiş ve özellikle ekojenitesi iyi olmayan hastalarda MPI'nden yararlanılabileceğini belirtmişlerdir (189). MPI'nin ön ve ard yükten, sample volümünün yerinden, yaş ve ritimden önemli derecede

etkilenmeyişi ve SV nin gerek sistolik gerekse diyastolik fonksiyonlarına işaret etmesi, ayrıca ölçümün kolaylığı önemini arttırmaktadır (190-193). MPI nin avantaj ve dezavantajları tablo 9 ve tablo 10 de özetlenmiştir.

Tablo 9. MPI'nin avantajları

- Sağ ve sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmede kullanılabilir (182,185,186).
 - Hem sistolik ve hem de diyastolik performansı gösterir (29).
 - Ekokardiyografik olarak elde edilmesi kolaydır.
 - İşlemi gerçekleştirenler arası değişkenlik düşük düzeydedir. Herkes tarafından kullanılacak bir parametredir (181).
 - Arteriyel kan basıncından etkilenmez (182).
 - 50 ile 120 atım/dk kalp hızı arasında düzeltme gerekmez (181,184,194).
 - Ön yükten etkilenme normal kişilerde minimal iken ventriküler fonksiyon bozukluğu olanlarda hiç yoktur (195).
 - Ventrikül geometrisine bağlı değildir.
-

Tablo 10. MPI'nin dezavantajları

- 120 atım/dk üzerindeki kalp hızlarında güvenilirliği belli değildir.
 - Atriyal fibrilasyonlu hastalarda kullanımı test edilmemiştir.
 - Sağ ventrikül için önyük ile ilişkisi henüz bilinmemektedir.
-

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta seçimi

Bu çalışma Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine anjina ve/veya anjina eşdeğeri olarak değerlendirilen şikâyetler ile başvurup KAG planlanan, KAG sırasında normal koroner arter saptanan 70 hasta üzerinde yapıldı. 2006-2009 yılları arasında KAG yapılan 3978 hastadan 826'sı normal koroner arter olarak saptandı. Normal koroner arter olarak değerlendirilen hastalardan 72'si YKA olarak belirlendi. Yavaş koroner akım olan 13 hastaya ulaşılamadı, 2 hasta çalışmaya katılmayı kabul etmedi. Kalan 22 hastadan 11 tanesi atrial fibrilasyon, 2 hasta pace ritmi, 2 hasta sol dal bloğu, 3 hasta ciddi kapak hastalığı, 1 hasta dilate kardiyomiyopati, 3 hasta da kötü ekokardiyografik görüntü nedeni ile çalışmaya dâhil edilmedi. Normal koroner arter olup koroner akım hızları da normal olan ardışık 35 hasta kontrol grubu olarak alındı. Anjiyografik olarak YKA saptanan 35 hasta (YKA grubu), epikardiyal koroner arterleri ve akım hızları normal olan 35 hasta (Kontrol grubu) çalışmaya alındı. Çalışmaya alınan tüm hastalar yapılacak işlem hakkında bilgilendirilerek sözlü ve yazılı onamları alındı. Çalışmanın Helsinki Deklerasyonuna ve etik kurallara uygunluğu Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 05.11.2009 tarih ve 2009/131 sayılı kararı ile onaylandı.

Hastalarda EKG'de sol dal bloğu, atrio-ventriküler (AV) blok, pace ritmi ya da atrial fibrilasyon mevcudiyeti, orta-ciddi kalp kapak hastalığı, prostetik kalp kapağı mevcudiyeti, restriktif, hipertrofik yada dilate kardiyomiyopati, konjenital kalp hastalığı, koroner ektazi, major koroner arter spazmı, geçirilmiş miyokard infarktüsü öyküsü, kontrolsüz hipertansiyon, hipotroidizm, hipertroidizm, malignite, pulmoner, hepatik, renal yada hematolojik hastalık, kötü ekokardiyografik görüntü mevcudiyeti dışlanma kriteri olarak kabul edildi.

Tüm hastaların anamnezleri alındı, KAH için risk faktörleri tespit edildi, fizik muayene bulguları ve kullanmakta olduğu ilaçlar kaydedildi. Hastaların boy ve kiloları ölçüldü. Beden kütle indeksi (BKİ), hastaların kilosunun metrekare cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı. Tüm hastaların antekübital venlerinden 12 saatlik açlığı takiben 10 mL venöz kan örneği alındı ve bu örneklerden tam kan

sayımı, açlık kan şekeri (AKŞ), kreatinin, sodyum, potasyum, total kolesterol, trigliserit (TG), yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) parametreleri çalışıldı. Hastaların tansiyonları civalı sfigmomanometre kullanılarak sistolik ve diyastolik olarak ölçüldü. Korotkoff seslerinin en güçlü duyulduğu birinci ses sistolik, kaybolduğu an olan beşinci ses ise diyastolik tansiyon olarak kaydedildi. Ölçümden 30 dakika önce çay, sigara, kahve içmemiş olmalarına dikkat edildi. Hastalar ölçüm öncesi 5 dakika dinlendirildi ve ölçümler uygun boyutta manşon kullanılarak yapıldı. Tüm hastaların 12 derivasyonlu EKG bulguları 25 mm/sn hızında kaydedildi. Hastalardan elde edilen veriler (yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, risk faktörleri, rutin laboratuvar sonuçları, koroner anjiyografi bulguları, ekokardiyografik bulguları) veri kayıt formuna işlendi.

3.2. Koroner anjiyografi

Tüm olgulara General Electric (GE) İnnova 3100 (Milwaukee-USA) anjiyografi cihazında standart Judkin's tekniği kullanılarak sağ femoral arter yolu ile selektif sağ ve sol koroner anjiyografi yapıldı. Kontrast madde olarak Iohexol 350/100 kullanıldı ve her poz için yaklaşık 6-8 ml kontrast madde manuel olarak enjekte edildi. Koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda kraniyal ve kaudal açılandırma kullanılarak görüntülendi. Görüntüler saniyede 30 kare olacak şekilde dijital ortama kaydedildi. Koroner yavaş akım özelliğinin saptanması için Gibson ve arkadaşları tarafından tanımlanan TIMI kare sayma yöntemi kullanıldı (115). TIMI kare sayısını belirlemede LAD ve Cx için kaudal açılı sağ ve sol anterior oblik görüntüler kullanılırken RCA için hafif kraniyal açılı sol anterior oblik görüntüler kullanıldı. Koroner arterin ostiumunun kontrast madde ile tam dolduğu andan, distal dala ulaştığı ana kadar olan süredeki görüntü kareleri sayıldı. Referans distal dal olarak LAD nin distal çatalı (moustache), Cx de en uzun segmentin distal çatalı, RCA da posterolateral arterin ilk yan dalı alındı. Sol ön inen arterin dolması için gereken TIMI kare sayısı, 1.7 katsayısına bölünerek LAD için düzeltilmiş TIMI kare sayısı hesaplandı. Koroner arterlerin dolması için gereken normal TIMI kare sayıları Gibson ve arkadaşlarının belirlediği LAD için 36.2 ± 2.6 , Cx için 22.2 ± 4.1 , RCA için 20.4 ± 3.0 , LAD için cTCF 21.1 ± 1.5 değerleri olarak kabul edildi ve bu değerlerin üzeri koroner yavaş akım olarak değerlendirildi (115). Bizim TIMI kare

sayımızda iki farklı kardiyolog tarafından ölçüldü ve bu değerlerin üzerindeki herhangi bir değer YKA olarak kabul edildi.

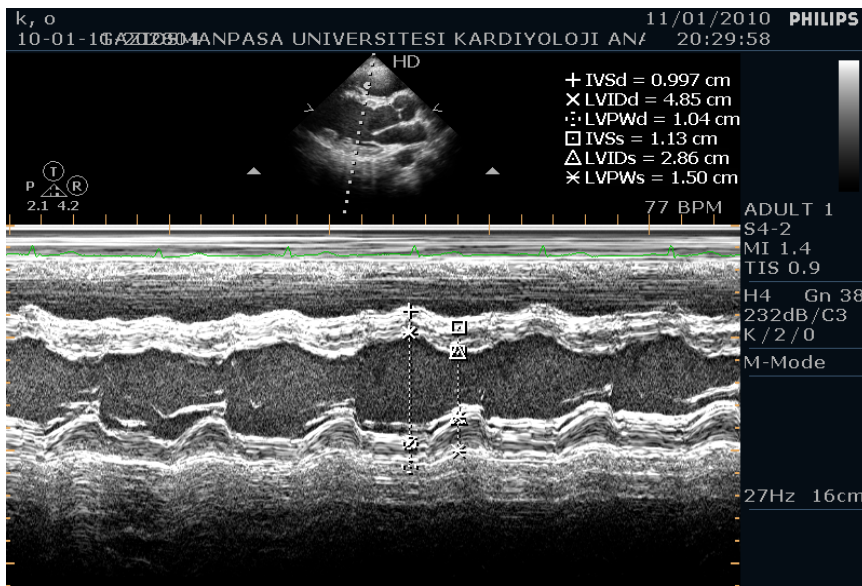
3.3. Ekokardiyografik değerlendirme

Çalışmaya alınan tüm hastalara aynı kişi tarafından ekokardiyografi tetkiki uygulandı. Hastaların incelenmesinde Philips EnVisor C ekokardiyografik cihazı kullanıldı. Ekokardiyografik parametreler 2.5 MHz probe ile sol-yan pozisyonda ölçüldü. Ölçümler, parasternal pencereden uzun aks ve apikal pencereden 4 boşluk görüntüler üzerinden yapıldı.

3.3.1. M-mode ve İki Boyutlu Ekokardiyografi

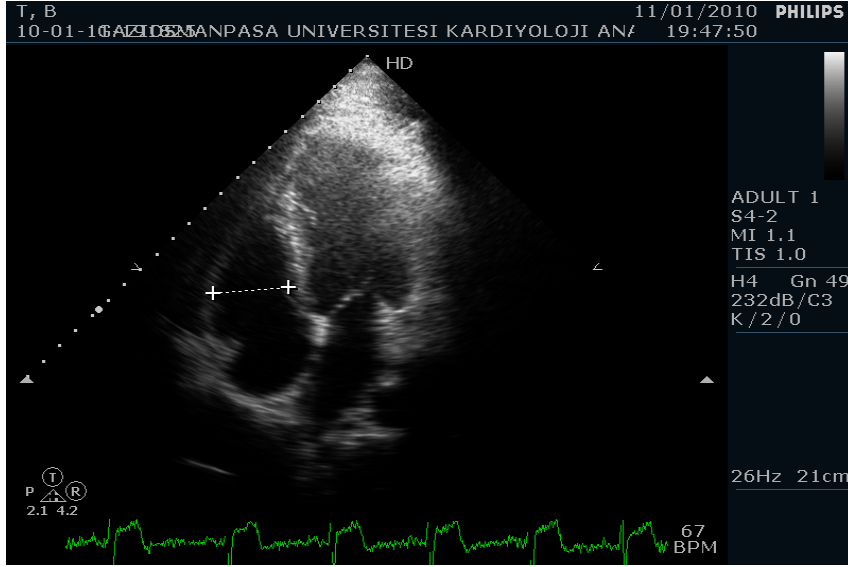
M-mode ekokardiyografik inceleme, Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerilerine uygun olarak yapıldı (196). Ölçümler diyastol sonunda QRS kompleksinin başlangıcından ve sistol sonunda sol ventrikül arka duvar endokardının yukarı yöndeki hareketinin en fazla olduğu noktadan alındı. Tüm ölçümler ekspiryumda eş zamanlı 25 cm/sn hızlı elektrokardiyografik kayıt eşliğinde, 3 ardışık ölçümün ortalaması hesaplanarak elde edildi. Sol ventrikül diyastol sonu çap (SVDSÇ), sol ventrikül sistol sonu çap (SVSSÇ), interventriküler septum diyastolik kalınlığı (İVSd), sol ventrikül arka duvar kalınlığı (SVADd), sol atriyum (SA) çapı ve aort çapı ölçüldü (Şekil 11). Sol ventrikül kitlesi (SVK), Devereux ve Reichek metoduna göre aşağıdaki formül kullanılarak gram cinsinden hesaplandı (197).

$$SVK = 1.04 \times [(\text{İVSd} + \text{SVDSÇ} + \text{SVADd})^3 - (\text{SVDSÇ})^3] - 13.6$$



Şekil 11. Sol ventrikülün M-Mode ekokardiyografik incelemesi

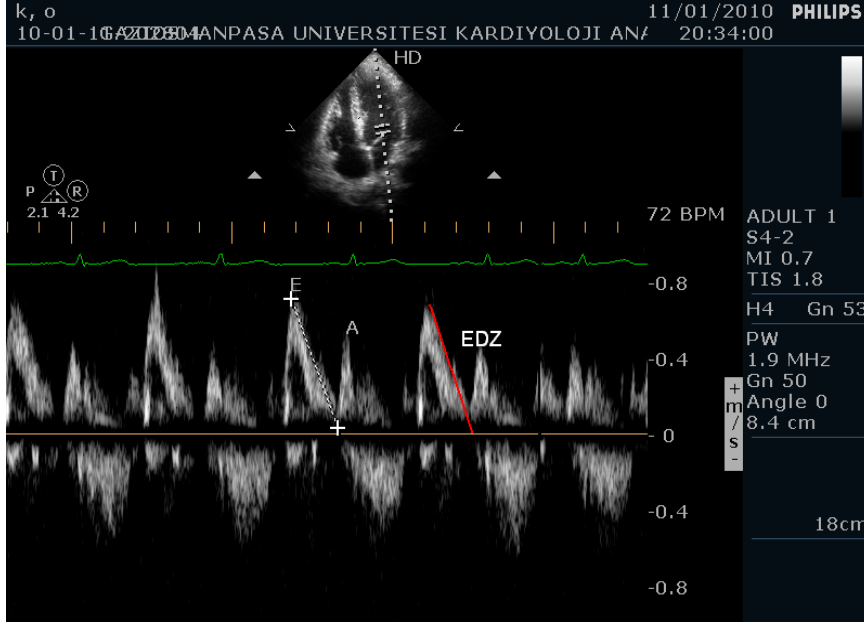
Sağ ventrikül çaplarının ölçümü apikal 4-boşluk görüntüsü üzerinden, sağ ventrikül orta bölgesinden diyastol ve sistol sonundan 3 ardışık ölçümün ortalaması hesaplanarak alındı (Şekil 12).



Şekil 12. Sağ ventrikül boyutunun ölçülmesi

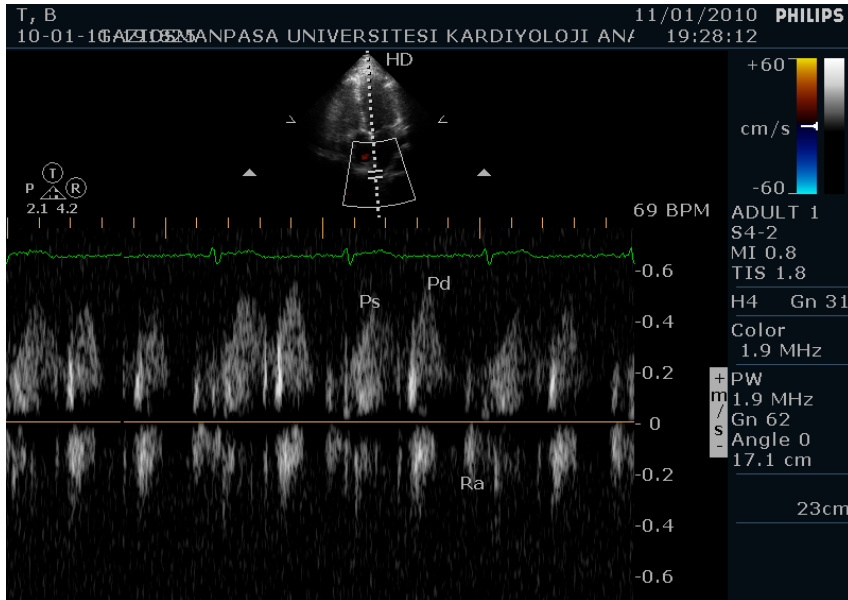
3.3.2. İki Boyutlu Doppler Ekokardiyografi

Pulsed wave Doppler ekokardiyografik inceleme Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerilerine uygun olarak yapıldı (127). Apikal 4-boşluk görüntüde örnekleme volümü mitral yaprak uçları seviyesinin yaklaşık 0.5 cm üzerine konularak diyastolik mitral akım eğrileri alındı. Erken diyastolik zirve akım (E dalgası), geç diyastolik zirve akım (A dalgası) değerleri ölçüldü. E dalga deselerasyon zamanı ve E/A oranları hesaplandı (Şekil 13).



Şekil 13. Diyastolik mitral akım eğrileri

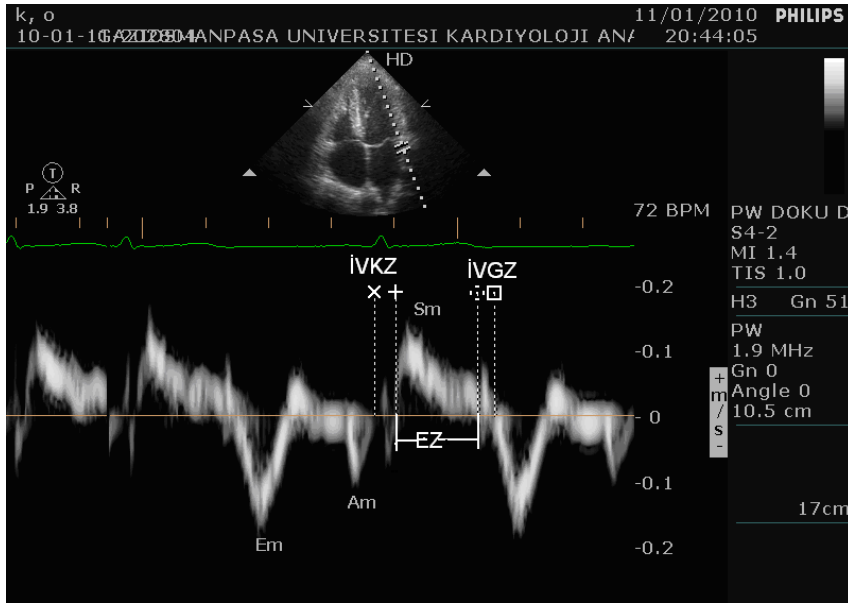
Pulmoner ven Doppler analizi, apikal 4-boşluk görüntüsü üzerinden renkli akım rehberliğinde örnekleme volümü pulmoner venin 0.5-1 cm içerisine yerleştirilerek yapıldı. Elde edilen pulmoner ven akım trasesinden pulmoner ven sistolik akım hızı (Ps), pulmoner ven diyastolik akım hızı (Pd), pulmoner ven diyastolik geri dalgı hızı (Ra) değeri ölçüldü ve Ps/Pd oranı hesaplandı (Şekil 14).



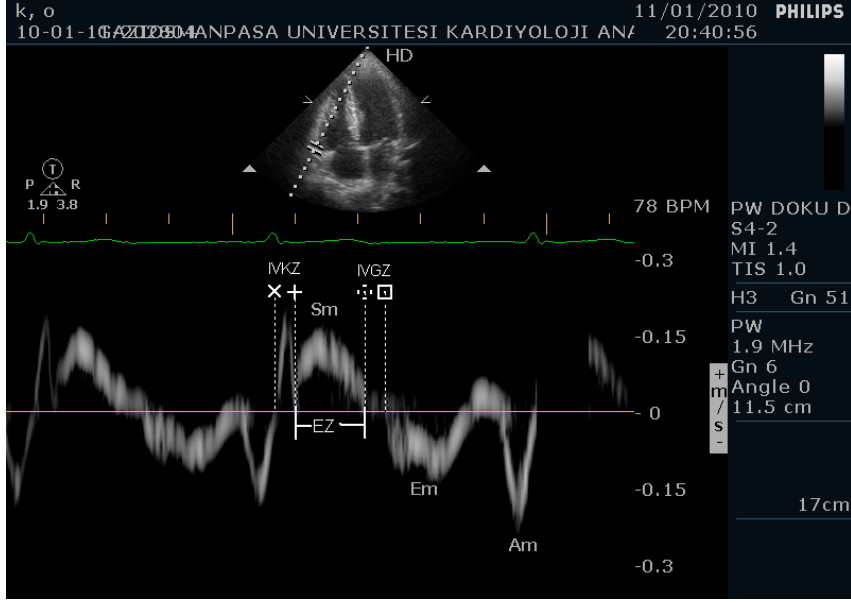
Şekil 14. Pulmoner ven Doppler incelemesi

3.3.3. Pulsed Wave Doku Doppler Ekokardiyografi

Pulsed wave doku Doppler ekokardiyografik görüntüleme, apikal 4-boşluk görüntüsü üzerinden örnekleme volümü lateral duvarın mitral annulus ile kesiştiği noktaya ve sağ ventrikül serbest duvarın triküspit kapak anülüsü ile kesiştiği noktaya konularak yapıldı. Ekokardiyografi cihazının gain ayarı net doku görüntüsü elde edilebilmesi amacı ile en düşük seviyede tutuldu. Monitör sweep hızı 100 mm/sn hızına ayarlanarak miyokard velositelerinin spektral görüntüsü optimal düzeyde elde edilmeye çalışıldı ve ölçümler bu görüntüler üzerinden yapıldı. Sol ventrikül lateral duvar (Şekil 15) ve sağ ventrikül serbest duvarı için Sm, Em, Am hızları ölçüldü (Şekil 16). Her bir duvar için Em/Am ve mitral E/Em oranları hesaplandı. Her bir duvarın İVKZ, İVGZ ve EZ değerleri ölçüldü. Doku Doppler MPI'si “ (İVKZ +İVGZ) / EZ” formülü kullanılarak hesaplandı.



Şekil 15. Sol ventrikül lateral duvar doku Doppler incelemesi



Şekil 16.Sağ ventrikül serbest duvar doku Doppler incelemesi

3.4. İstatistiksel değerlendirme

Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma (SD), nitel değişkenler yüzde veya oran olarak ifade edildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu “Shapiro-Wilk” testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenler normal dağılıma uygunluklarına göre iki grup arasında “Student’s t” veya “Mann-Whitney U” testi ile karşılaştırıldı. Nitel değişkenler için kıkare (chi-square) testi veya çapraz tablolarda beklenen değerlerin 5’ ten küçük olduğu durumlarda Fisher’ in kesin kıkare testi (Fisher’s Exact Test) uygulandı. TIMI kare sayıları ile MPI arasındaki korelasyon “Pearson r” korelasyon katsayısı hesaplanarak test edildi. Tüm istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) yazılım paketi (Version11: SPSS Inc, Chicago, IL, USA) kullanıldı. Hesaplanan p değeri < 0.05 ise fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışma Gruplarının Genel Özellikleri

Kontrol grubundaki 35 hastanın % 40'ı erkek, ortalama yaşı 54 ± 9 yıl; YKA grubundaki 35 hastanın % 57'si erkek ve ortalama yaşı 55 ± 11 yıl idi. Grupların yaş, cinsiyet, BKİ ve kan basınçları birbirlerine benzerdi. Gruplar arasında KAH risk faktörleri (hipertansiyon, hiperlipidemi, DM, sigara, aile öyküsü) açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 11). Her iki grup arasında kullandıkları ilaçlar açısından genel olarak farklılık yoktu. Ancak YKA grubunda ASA kullanım oranı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu ($p < 0.001$). Gruplar arasında AKŞ, kan üre azotu, kreatinin, total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol, trigliserit değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 11).

4.2. Hasta Gruplarının Anjiyografik Özellikleri

Yavaş koroner akıma sahip hastaların %14'ünün tek damar, %40'ının iki damar, %46'sının üç damarında yavaş akım mevcuttu. Yavaş koroner akım grubunda LAD, CX, RCA ve cLAD TIMI frame sayıları sırasıyla 59 ± 19 , 30 ± 10 , 30 ± 9 ve 35 ± 11 idi. Bu tablo kontrol grubunda sırasıyla 34 ± 3 , 22 ± 2 , 20 ± 2 , 20 ± 2 şeklindeydi. Yavaş koroner akım grubundaki bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0.001$) Kontrol grubunun TIMI frame değerleri Gibson tarafından tanımlanan normal değerlere (115) yakın olarak saptandı (Tablo 12).

4.3. Konvansiyonel ve Doppler Ekokardiyografi Bulguları

Gruplar arasında SV ve sağ ventrikül çapları, SA çapı, İVS ve posterior duvar kalınlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Yavaş koroner akım grubunda aort çapı, kontrol grubuna göre daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlılığa yakındı ($p = 0.063$). Her iki grupta SV kitlesi normale göre hafif artmış olarak saptanmakla birlikte yavaş koroner akım grubunda kontrol grubuna göre sayısal olarak daha yüksekti ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0.05$). Mitral E ve A dalga akım hızı, E/A, E/Em, Ps/Pd oranları, EDZ ve Ra açısından da istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 13).

Tablo 11. Çalışma gruplarının temel karakteristik özellikleri

	Kontrol (N= 35)	YKA (N= 35)	P değeri
Yaş (yıl)	54 ± 9	55 ± 11	0.794
Erkek (n, %)	14(40)	20(57)	0.151
Beden Kitle İndeksi (kg/m ²)	30 ± 4	31 ± 4	0.17
Kan Basıncı (mmHg)			
Sistolik	124 ± 22	126 ± 19	0.649
Diyastolik	77 ± 12	80 ± 12	0.289
Hipertansiyon (n, %)	14(40)	19(54)	0.231
Hiperlipidemi (n, %)	12(34)	18(51)	0.147
Diyabet (n, %)	9(26)	5(14)	0.232
Sigara (n, %)	7(20)	6(17)	0.759
Aile Öyküsü (n, %)	4(11)	7(20)	0.324
İlaç Kullanımı (n, %)			
ACEİ / ARB	10(29)	14(40)	0.314
β-Bloker	9(26)	10(29)	0.788
Nitrat	3(9)	6(17)	0.477
KKB	4(11)	2(6)	0.673
ASA	14(40)	30(86)	<0.001
Statin	6(17)	11(31)	0.163
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	105 ± 17	102 ± 23	0.304
Kan Üre Azotu (mg/dl)	14.7 ± 3.9	15.6 ± 4.5	0.379
Kreatinin (mg/dl)	0.72 ± 0.17	0.74 ± 0.18	0.587
Total Kolesterol (mg/dl)	202 ± 43	204 ± 43	0.824
Trigliserit (mg/dl)	168 ± 82	176 ± 141	0.494
HDL (mg/dl)	43 ± 11	43 ± 12	0.803
LDL (mg/dl)	129 ± 34	124 ± 31	0.526

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma(SD), nitel değişkenler yüzde olarak ifade edildi. ACEİ, anjiotensin konvertir enzim inhibitörü; ARB, Anjiotensin reseptör blokeri; KKB, Kalsiyum kanal blokeri; ASA, Asetilsalisilik asit; HDL, yüksek dansiteli lipoprotein; LDL, düşük dansiteli lipoprotein.

Tablo 12. Çalışma gruplarının anjiyografik bulguları

	Kontrol (N= 35)	YKA (N= 35)	P değeri
Yavaş Akımlı Damar Sayısı (n, %)			
Tek Damar	0(0)	5(14)	0.054
İki Damar	0(0)	14(40)	<0.001
Üç Damar	0(0)	16(46)	<0.001
Damarların TIMI Frame Sayıları (n,%)			
LAD	34 ± 3	59 ± 19	<0.001
CX	22 ± 2	30 ± 10	<0.001
RCA	20 ± 2	30 ± 9	<0.001
cLAD	20 ± 2	35 ± 11	<0.001

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma(SD), nitel değişkenler yüzde olarak ifade edildi. LAD, Sol ön inen arter; CX, Sirkümfleks arter; RCA, Sağ koroner arter; cLAD, Düzeltilmiş sol ön inen arter TIMI frame sayısı

Tablo 13. Çalışma gruplarının Doppler ve konvansiyonel ekokardiyografik bulguları

	Kontrol (N= 35)	YKA (N= 35)	P değeri
Sol ventrikül diyastol sonu çapı (cm)	4.8 ± 0.4	5 ± 0.6	0.171
Sol ventrikül sistol sonu çapı (cm)	3 ± 0.4	3.3 ± 0.8	0.12
İnterventriküler septum kalınlığı (cm)	1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	0.862
Posteriyor duvar kalınlığı (cm)	0.9 ± 0.1	1 ± 0.2	0.226
Sağ ventrikül diyastol sonu çapı (cm)	3.2 ± 0.4	3.2 ± 0.6	0.91
Sağ ventrikül sistol sonu çapı (cm)	2.1 ± 0.3	2.2 ± 0.6	0.154
Sol atriyum çapı (cm)	3.5 ± 0.4	3.6 ± 0.7	0.425
Aort çapı (cm)	3 ± 0.3	3.2 ± 0.5	0.063
Sol ventrikül kitlesi (gr)	202 ± 55	223 ± 63	0.279
E dalga akım hızı (cm/sn)	69 ± 20	65 ± 16	0.407
A dalga akım hızı (cm/sn)	80 ± 26	73 ± 19	0.299
E dalga yarılanma zamanı (msn)	201 ± 42	200 ± 43	0.953
E/A	0.91 ± 0.32	0.95 ± 0.33	0.577
E/Em	10.1 ± 4.2	9.5 ± 2.4	0.446
Ps/Pd	1.27 ± 0.31	1.29 ± 0.3	0.753
Ra (cm/sn)	26 ± 6	25 ± 4	0.704

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma(SD) olarak ifade edildi

4.4. Doku Doppler Ekokardiyografi Bulguları

Sol ventrikül lateral duvar Sm, Em, Am ve Em/Am doku Doppler parametreleri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sol ventrikül lateral duvar İVGZ değeri YKA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha uzun olarak saptandı ($p<0.05$). Sağ koroner arter TIMI frame sayısı ile SV lateral duvar İVGZ değeri arasında pozitif, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($r=0.243$, $p=0.042$). Sol ventrikül lateral duvar İVGZ değeri ile cLAD TIMI frame sayıları arasında sınırda anlamlılık düzeyinde, pozitif bir korelasyon vardı ($r=0.233$, $p=0.052$). Yavaş akım grubunda sağ ventrikül Sm hızı, kontrol grubuna göre nümerik olarak daha yüksek ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak sınırda anlamlılık düzeyinde idi ($p=0.078$). Her iki grup arasında sağ ventrikül Em, Am ve İVGZ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Yavaş akım grubunda SV MPI değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak sınırda anlamlılık düzeyinde daha yüksekti ($p=0.068$). Ayrıca SV MPI ile cLAD TIMI frame sayısı, LAD TIMI frame sayısı ve RCA TIMI frame sayıları arasında pozitif, sınırda anlamlı düzeyinde bir korelasyon saptandı ($r=0.212$, $p=0.077$; $r=0.212$, $p=0.077$; $r=0.214$, $p=0.075$, sırasıyla). Gruplar arasında sağ ventrikül MPI değerleri bakımından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Çalışma gruplarının doku Doppler parametreleri

	Kontrol (N= 35)	YKA (N= 35)	P değeri
Sol ventrikül			
Sm (cm/sn)	7.9 ±1.3	8.2 ± 1.3	0.386
Em (cm/sn)	7.3 ± 2	7.1 ± 1.9	0.725
Am (cm/sn)	10.2 ± 1.7	11 ± 2.2	0.134
Em/Am	0.73 ± 0.23	0.69 ± 0.31	0.534
İVGZ (msn)	88 ± 20	99 ± 17	0.013
MPI	0.56 ± 0.12	0.61 ± 0.11	0.068
Sağ ventrikül			
Sm (cm/sn)	12.4 ± 2.5	13.5 ± 2.6	0.078
Em (cm/sn)	9.3 ± 2.6	9.8 ± 3.1	0.543
Am (cm/sn)	17.2 ± 19	13.9 ± 3	0.418
İVGZ (msn)	74 ± 29	83 ± 28	0.21
MPI	0.51 ± 0.18	0.52 ± 0.17	0.931

Sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak ifade edilmiştir. İVGZ, İzovolümetrik gevşeme zamanı

5. TARTIŞMA

Ateroskleroz erken çocukluk döneminden itibaren başlayan kronik, multifaktöriyel ve progressif bir süreçtir. Ateroskleroz ve buna bağlı ortaya çıkan komplikasyonlar tüm dünyada en önde gelen ölüm nedenidir (1). Tipik göğüs ağrısı olup KAG de normal koroner arter tespit edilen hastalar daima merak konusu olmuştur. Bu noktadan yola çıkarak Kemp ve arkadaşları tipik göğüs ağrısı ve EKG değişikliği nedeni ile KAG uygulanan ve normal koroner arterler saptanan hastalarda KSX kavramını öne sürmüşlerdir (2,81). Tambe ve arkadaşları KAG sırasında bazı hastalarda kontrast maddenin koroner arterlerden temizlenmesinin daha geç olduğunu görmüşler ve bunu YKAF olarak tanımlamışlar. İlerleyen zamanlarda KSX saptanan bazı hastalarda yavaş akım gözlenmesi üzerine YKAF, KSX'in bir alt grubu olarak düşünülmeye başlanmıştır (5,13,82).

Yavaş koroner akım etyopatogenezi hala net değildir ve açıklamaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda YKA'nın etyopatogenezinde başlıca mikrovasküler rezerv anormalliği olmak üzere, endotelial fonksiyonlarda bozukluk, vazokonstriktör yanıtın artması, endotelinin fazla salınması, NO seviyesinin azalması, intrensek faktör bozuklukları ve adrenerjik hiperaktivasyon sorumlu tutulmuştur (5-9,94-96). Mangieri ve arkadaşları 20 YKA hastasına yaptıkları SV ve sağ ventrikül biyopsileri sonucunda lümen boyutunda azalmaya neden olan damar duvarı kalınlaşması, mitokondriyal anormallikler ve glikojen içeriğinde azalma tespit etmişlerdir (8). Beltrame ve arkadaşları, mikrovasküler vazodilatör özelliği olan T-tipi kalsiyum kanal blokleri mibefradil ile YKA'lı hastalarda koroner akımın belirgin ölçüde düzeldiği gözlemlemişlerdir (100). Her iki çalışma YKA'nın mikrosirkülatuar bir bozukluk ile ilişkilendirilmesine neden olmuştur.

Sezgin ve arkadaşları yaptıkları çalışmada brakial arterde akım aracılı dilatasyonun YKAF'li hastalarda kontrol grubuna göre belirgin biçimde bozuk olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca nitrogliserine olan vazodilatör yanıtı azalmış olarak bulmuşlar ve bu disfonksiyonun akımın yavaşlama derecesi ile direkt ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (6). Pekdemir ve arkadaşları 19 YKA'lı hastada yaptıkları çalışmalarında atrial pacing yöntemi ile oluşturdukları, stres sonrası periferik arterlerde ve koroner sinüsteki ET-1 ve NO seviyelerini ölçtüklerinde istirahat

değerlerine göre ET-1 seviyelerini anlamlı derecede yüksek olarak saptmışlardır. NO seviyelerine baktıklarında ise iki grup arasında fark olmadığını görmüşlerdir (10). Çamsarı ve arkadaşlarının 25 YKA'lı hastada yaptığı çalışmada ise maksimal egzersiz stres testi sonrası hastaların periferik venlerinden ET-1 ve NO seviyelerini ölçmüşler ve egzersiz stres testi sonrası YKA'lı hastalarda ET1 ve NO seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiğini bulmuşlardır. Her iki çalışmadan elde edilen bulgular, YKA'lı hastalarda endotel fonksiyonlarının bozulduğu şeklinde yorumlanmıştır (103).

Ateroskleroz, sadece koroner arterlerle sınırlı olmayıp yaygın ve sistemik bir hastalıktır. Büyük arterleri, orta boy arterlerden daha önce etkilemeye başlar (198). Aterosklerozun erken evrelerinde, ilerleyici değişiklikler damar duvarı içinde gerçekleşmektedir. Damar duvarında oluşan depositlerin, lümeneye doğru değil de dışa doğru itilmeye sebep olması, pozitif yeniden şekillenme (remodelling) olarak adlandırılmaktadır. Koroner arterlerde meydana gelen bu erken evre değişiklikleri KAG ile tesbit etmek mümkün olmamaktadır. İnvasküler ultrasonografinin kullanıma girmesi ile birlikte damar duvarlarındaki bu değişiklikler doğru bir şekilde tespit edilebilmiştir. İnvasküler ultrasonografi ile YKAF'li hastalarda da birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda, hastaların epikardiyal koroner arterleri boyunca uzanım gösteren lümeni daraltmayan yaygın kalsifikasyonlar gözlenmiştir ve düşünüldüğü gibi YKA'lı hastaların damarlarının tamamen normal olmadığı görülmüştür (10-12,101-103). Yine bu çalışmaları destekler nitelikte Avşar ve arkadaşları karotis intima medya kalınlığı ile TIMI kare sayısı arasındaki ilişkiyi araştırmış ve güçlü bir bağ olduğunu bulmuşlardır (199). Bu bulgular ile koroner yavaş akımın, anjiyografik olarak gösterilemeyen subklinik aterosklerozun erken bir göstergesi olabileceği öne sürülmüştür.

Normal koroner arterleri ve göğüs ağrısı olan hastaların genellikle iyi bir prognoza sahip olduğu düşünülmektedir (200). Ancak semptomların devam etmesi ve akut koroner sendroma aday olabilmeleri nedeniyle, bu hastaların çok da masum olmadıklarına inanılmaktadır (111,201). Przybojewski ve Becker yavaş koroner akımı olan hastalarda miyokard infarktüsü gelişebileceğini bildirmişlerse de yavaş koroner akımın trombozisi artırıcı bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir (202). Amasyalı ve arkadaşları sundukları bir olguda her üç damarında yavaş akım olan bir

hastanın malign ventriküler fibrilasyon nedeni ile ani ölümünü bildirmişlerdir (203). Tüm bunlar YKA'lı hastaların tanı, takip ve tedavisinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

Yavaş koroner akıma sahip hastaların genel özellikleri ve risk faktörleri açısından literatürde farklı veriler mevcuttur. Yapılan bir çalışmada sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet mevcudiyeti her iki cinsiyet için yavaş akım risk faktörü olarak tanımlanmıştır (204). Diğer çalışmalarda ise yaş, cinsiyet ve KAH risk faktörleri açısından YKA ile normal koroner akım arasında fark olmadığı bildirilmiştir (6,107,204-207). Bizim çalışmamızda da iki grup arasında ortalama yaş, cinsiyet ve KAH risk faktörleri açısından fark saptanmadı.

Aterosklerotik arterlerin genişlemesi postmortem örneklerin patolojik incelemelerinde ve karotid arterlerin duplex taramalarında gösterilmiştir (208,209). Yiğit ve arkadaşları koroner arter ektazisi olmayan hastaları dâhil ettikleri çalışmalarında karotis ve koroner arter çapları ile YKA arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve karotis intima media kalınlığı artmazken karotis ve koroner arter çaplarının YKA grubunda anlamlı derecede yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Bu bulguyu YKA'nın koroner arter ektazisinin erken bir bulgusu olduğu ve gelecekte meydana gelecek koroner arterlerdeki aterosklerotik hasarın bir göstergesi olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (210). Başka bir çalışmada Shirani ve arkadaşları YKA ile aortik ektazi arasındaki ilişkiyi araştırmış ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptamamışlardır (211). Bizim çalışmamızda parasternal uzun aks görüntüsü üzerinde ölçülen asendan aort çapı YKA grubunda kontrol grubuna göre daha fazlaydı ve istatistiksel olarak anlamlılığa yakındı.

Kardiyak patolojilerde en erken ortaya çıkan bozukluk SV diyastolik fonksiyon bozukluğudur. Banow ve arkadaşları miyokard iskemisinin en erken bulgusunun SV gevşeme ve doluş bozukluğu olduğunu bildirmişlerdir (212). Ateroskleroz tanısında ise ilk bulgu endotel disfonksiyonudur. Her iki bozuklukta klinik olarak kardiyak hastalık ortaya çıkmadan non-invaziv yöntemlerle saptanabilmektedir. Non-invazif bir yöntem olarak kullanılan ekokardiyografi, klinik pratikte SV sistolik ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde büyük kolaylıklar sağlamıştır. Yapılan çalışmalar SV doluş özelliklerinin tespitinde Doppler ekokardiyografinin faydalı non-invaziv bir yöntem olduğunu göstermiştir. Sezgin ve

arkadaşları YKA'lı hastalarda PW Doppler yöntemi ile SV doluşunun bozulduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada mitral E dalga akım hızının ve E/A oranının azaldığı, mitral A dalga akım hızının arttığı ve İVGZ'nin uzadığı gösterilmiştir (213). Sevimli ve arkadaşlarının YKA' a sahip hastalarda yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada mitral E dalga akım hızının ve E/A oranının azaldığı, İVGZ'nin uzadığı ancak mitral A dalga akım hızı ve mitral E dalga deselerasyon zamanı açısından iki grup arasında fark olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada E/Em oranının YKA'lı hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir (214).

Nurkalem ve arkadaşlarının yine aynı grup hastalarda yaptığı çalışmada ise iki grup arasında E/A oranı ve İVGZ değerleri açısından fark olmadığı saptanmıştır (207). Aynı sonuçları Baykan ve arkadaşları 50 YKA'lı hasta ile yaptıkları çalışmada da belirtmişlerdir. Bu çalışmada mitral A ve E dalga akım hızları ile İVGZ değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark olmadığı bildirilmiştir (215). Bizim çalışmamızda da Baykan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer sonuçlar elde edildi. Çalışmamızda normal koroner akımlı ve YKA'lı hastalar arasında mitral E ve A dalga akım hızı, E/A, E/Em, Ps/Pd oranları, EDZ ve Ra açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Çalışmamızda her iki grupta da saptanan hafif diyastolik disfonksiyon, gruptaki yüksek hipertansiyon oranı ve nispeten yüksek BKİ'ne bağlandı. Çünkü daha önce yapılan çalışmalarda hipertansiyon ve BKİ'nin diyastolik disfonksiyonla ilişkisi gösterilmişti (216).

Doku Doppler görüntüleme tekniği, inceleme sırasında miyokardiyal hızların ölçümüne imkân veren yeni bir ekokardiyografik yöntemdir. Bu yöntem ile ekojenitesi kötü olan hastalarda dahi inceleme yapılabilmektedir. Doku Doppler'in diğer avantajları ise endokard sınırlarının iyi bir şekilde belirlenebilmesi ve henüz sistolik fonksiyonlar bozulmadan var olan latent iskemiyi ortaya koyabilmesidir. Yöntem bu avantajları nedeni ile klinikte gün geçtikçe daha sık kullanılır olmaktadır.

Palmes ve arkadaşları, KAH bulunan fakat duvar hareketleri iki boyutlu ekokardiyografide normal olarak görülen hastalarda doku Doppler ekokardiyografi ile Sm hızının azaldığını tesbit etmişlerdir (217). Bruch ve arkadaşları da KAH olan kişilerde Sm hızının azaldığını göstermişlerdir (218). Yine başka bir çalışmada Fukuda ve arkadaşları iskemik kalp hastalığı olan kişilerde Sm'nin azaldığını ve aynı

zamanda Q dalgasından sistolik zirveye ulaşma süresinin (prekontraksiyon zamanı) uzadığını bildirmişlerdir (219). Yavaş koroner akıma sahip hastalarda DDG ile yapılmış sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Ekiz ve arkadaşları yaptığı çalışmada YKA'nın SV diyastolik fonksiyonları üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Bu çalışmada lateral ve septal mitral anulus bölgelerinden elde edilen Em hızı ve Em/Am oranının anlamlı derecede azaldığını; İVGZ ve E dalga yarılanma zamanının uzadığını, Sm değerlerinde ise anlamlı bir değişiklik olmadığını tesbit etmişlerdir (220). Nurkalem ve arkadaşları lateral duvar Em ve Am hızları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir (207). Sevimli ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada YKA grubunda lateral duvar Em hızı ile Em/Am oranının kontrol grubuna göre düşük ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada lateral duvar İVGZ değerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede uzun olduğu saptanmıştır. Yine bu çalışmada TIMI kare sayılarının E, E/A, Em ve Em/Am ile negatif anlamlı korele, PW Doppler ile saptanan EDZ, İVGZ, E/Em ve DDG ile saptanan lateral duvar İVGZ ile pozitif anlamlı korele olduğu bildirilmiştir (214). Baykan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada YKA'lı hastaların sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını hem konvansiyonel hem de DDG yöntemi ile değerlendirmişler, çalışmalarında konvansiyonel yöntem ile her iki grup arasında sistolik ve diyastolik fonksiyonları açısından anlamlı bir fark saptamamışlardır. Doku Doppler görüntüleme yöntemi ile SV fonksiyonlarını değerlendirdiklerinde YKA hastalarında lateral duvar Sm hızı, Em hızı ve Em/Am oranını kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak saptamışlardır (215).

Bizim çalışmamızda SV lateral duvar Sm, Em, Am hızları ve Em/Am oranı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Sol ventrikül lateral duvar İVGZ değeri YKA grubunda anlamlı derecede uzun olarak saptandı. Ayrıca sağ koroner arter TIMI frame sayısı ile SV lateral duvar İVGZ değeri arasında pozitif anlamlı bir korelasyon ve SV lateral duvar İVGZ değeri ile cLAD TIMI frame sayıları arasında sınırda anlamlılık düzeyinde pozitif bir korelasyon saptandı.

Miyokard performans indeksi, ventriküllerin global olarak fonksiyonlarını değerlendirmek amacı ile konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi yöntemleri ile hesaplanabilen kullanışlı bir parametredir. Literatürde YKA'lı

hastaların SV fonksiyonları ve koroner arterlerin TIMI frame sayıları ile MPI arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir çalışma yoktu. Daha yakın bir zamanda Baykan ve arkadaşları bu ilişkiyi değerlendirmek amacı ile yaptıkları çalışmalarında YKA'a sahip hastaların MPI'lerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca çalışmalarında ortalama TIMI frame sayısı ve sağ koroner arter TIMI frame sayısı ile MPI arasında pozitif, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamışlardır. Bununla birlikte sirkumfleks arter TIMI frame sayısı ile Em/Am arasında da negatif, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptamışlardır (215).

Bizim çalışmamız ise bu konuda yapılmış ikinci çalışma olması sebebi ile önemlidir. Biz de çalışmamızda YKA grubunda SV MPI değerlerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak sınırdan anlamlılık düzeyinde daha yüksek olarak saptadık. Ayrıca çalışmamızda SV MPI ile cLAD TIMI frame sayısı, LAD TIMI frame sayısı ve RCA TIMI frame sayıları arasında pozitif sınırdan anlamlı bir korelasyon tespit ettik.

Sağ ventrikül fonksiyonları, sol ventrikül fonksiyonlarına daha fazla önem verilmesi nedeni ile klinik pratikte hep ikinci plana itilmiştir. Her ne kadar bazı yayınlarda 'unutulmuş ventrikül' olarak adlandırılrsa da, özellikle SV disfonksiyonu ve konjenital kalp hastalığı mevcut olan hastaların prognozunda büyük bir öneme sahiptir (221). Sağ ventrikül fonksiyonları ventrikülografi, iki boyutlu ekokardiyografi, doku Doppler ekokardiyografi, nükleer görüntüleme yöntemleri ve manyetik rezonans görüntüleme gibi birçok değişik yöntem ile değerlendirilebilmektedir. Ancak klinik pratikte iki boyutlu ekokardiyografi ve doku Doppler ekokardiyografi daha sık kullanılmaktadır. Sağ ventrikül fonksiyonları sol ventrikül disfonksiyonu, koroner ve hipertansif kardiyak hastalık, pulmoner hipertansiyon, obezite, gibi birçok klinik durumdan etkilenebildiği gibi renal, endokrin ve romatolojik birçok sistemik hastalıktan da etkilenebilir(221). Alam ve arkadaşları inferior miyokard infarktüsü geçiren ve derivasyon V4R da ST segment elevasyonu olan hastalarda yaptıkları çalışmada, sağ ventrikül Sm ve Em değerlerinin V4R derivasyonunda elevasyon olmayan hastalara göre belirgin derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir (222). Yılmaz ve arkadaşları EKG de sağ ventrikül infarktüs kriteri mevcut olan hastalarda yaptıkları çalışmada sağ ventrikül

Sm değerini kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak saptamışlardır (223). zdemir ve arkadaşları da, EKG' de sağ ventrikül miyokard infarktüsü kriteri olan ve KAG leri de bu bulguyu destekleyen hastalarda yaptıkları bir çalışmada sağ ventrikül Sm değerini kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük olarak saptamışlardır (224). Sağ ventrikül fonksiyonları, sol ventrikül disfonksiyonu olan hastaların prognozunu belirlemek açısından da önemlidir. Meluzin ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada SV sistolik disfonksiyonu olan hastaların sağ ventrikül Sm değerlerinin düşük olduğunu saptamışlardır (225). Gondi ve arkadaşları, sağ ventrikül Sm değerini sol ventriküler kalp yetersizliği olan hastaların klinik sonlanım noktaları açısından bağımsız bir gösterge olarak tanımlamışlardır (221).

Literatürde YKA'a sahip hastaların sağ ventrikül performanslarını doku Doppler ekokardiyografi yöntemi ve MPI ile değerlendiren herhangi bir çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışma olması sebebi ile önemlidir. Her iki grup arasında sağ ventrikül Em, Am ve İVGZ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Ayrıca gruplar arasında sağ ventrikül MPI değerleri bakımından da istatistiksel olarak fark saptanmadı.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Koroner anjiyografi serilerinde nadir bir bulgu olarak karşımıza çıkan yavaş koroner akım fenomeni, göğüs ağrısı yapabilmesi, miyokard infarktüsü ve ani ölüme yol açabilmesi nedeni ile dikkat edilmesi gereken önemli bir klinik durumdur.
2. Yavaş koroner akıma sahip hastaların sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarında hafif bozulmalar gözlenmektedir. Meydana gelen bu bozulmalar, PW doku Doppler ekokardiyografi ile konvansiyonel ekokardiyografik yöntemlerden daha önce saptanabilmektedir. Bu sebepten dolayı bu hastaların sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesinde doku Doppler ekokardiyografinin kullanılması faydalı olacaktır.
3. Hastalardaki yavaş akımın şiddeti arttıkça sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarındaki bozulmanın şiddetinde de artma gözlenmektedir. Özellikle LAD ve RCA daki kan akım hızı azaldıkça sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulma daha şiddetli olmaktadır.
4. Yavaş koroner akıma sahip hastaların sağ ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları bu klinik durumdan etkilenmemektedir.
5. Literatürde bu hasta gruplarında yapılan çalışmaların yeterli hasta sayılarına sahip olmaması nedeni ile ilerde yapılacak olan çalışmaların çok merkezli olarak planlanması klinik sonuçların anlamlılığı açısından daha uygun olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. The world health report 1999. Making a difference. Geneva: World Health Organization, 1999.
2. Kemp HG, Vokoanas PS, Cohn PF. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. *Am J Med* 1973;54:735-742.
3. Cannon RO, 3rd, Watson RM, Rosing DR, et al. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1359-73.
4. Holdright DR, Lindsay DC, Clarke D, et al. Coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Br Heart J* 1993;70:513-9.
5. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, et al. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries--a new angiographic finding. *Am Heart J* 1972;84:66-71.
6. Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, et al. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003;14:155-61.
7. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, et al. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986;74:964-72.
8. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;37:375-81.
9. Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001;87:777-9, A8.
10. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, 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;97:35-41.
11. Pekdemir H, Cin VG, Cicek D, et al. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol* 2004;59:127-33.
12. Cin VG, Pekdemir H, Camsar A, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Jpn Heart J* 2003;44:907-19.

13. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, et al. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in syndrome X. *Angiology* 2001;52:507-14.
14. Leone MC, Gori T, Fineschi M. The coronary slow flow phenomenon: a new cardiac "Y" syndrome? *Clin Hemorheol Microcirc* 2008;39:185-90.
15. Eren N. Diyastolik kalp yetersizliği. *T Klin J Cardiol* 2004;17:16-25.
16. Bessen M, Gardin JM. Evaluation of left ventricular diastolic function. *Cardiol Clin* 1990;8:315-32.
17. Yamamoto K, Masuyama T, Tanouchi J, et al. Intraventricular dispersion of early diastolic filling: a new marker of left ventricular diastolic dysfunction. *Am Heart J* 1995;129:291-9.
18. Oğuzhan A. Doku Doppler görüntuleme. 1 ed: MN Medikal-Nobel, 2007.
19. Nishimura RA, Housmans PR, Hatle LK, et al. Assessment of diastolic function of the heart: background and current applications of Doppler echocardiography. Part I. Physiologic and pathophysiologic features. *Mayo Clin Proc* 1989;64:71-81.
20. Bugra Z. Doppler Ekokardiyografi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;42:51-53.
21. Isaaaz K, Thompson A, Ethevenot G, et al. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol* 1989;64:66-75.
22. McDicken WN, Sutherland GR, Moran CM, et al. Colour Doppler velocity imaging of the myocardium. *Ultrasound Med Biol* 1992;18:651-4.
23. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, et al. Diastolic heart failure. *Cardiovasc Res* 2000;45:813-25.
24. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J* 1999;20:496-505.
25. Jensen J, Brodin LA, Lind B, et al. Deterioration in peak systolic velocity is closely related to ischaemia during angioplasty: a vectorcardiographic and tissue Doppler imaging study. *Clin Sci (Lond)* 2001;100:137-43.

26. Bach DS, Armstrong WF, Donovan CL, et al. Quantitative Doppler tissue imaging for assessment of regional myocardial velocities during transient ischemia and reperfusion. *Am Heart J* 1996;132:721-5.
27. Armstrong JM. *Feigenbaum's Echocardiography*. 6 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2005.
28. Yilmaz R, Baykan M, Erdol C. Pulsed wave tissue Doppler echocardiography. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:54-9, AXX.
29. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, et al. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiogr* 1997;10:169-78.
30. Shepherd J. The cardiovascular system, Peripheral circulation and organ blood flow. *Handbook of physiology*. Bethesda: American Physiological Society, 1984:1-626.
31. Berne RM. *Year Book*. 7 ed. St Louis Mosby, 1997.
32. Nichols WW. *McDonald's Blood Flow in Arteries*. 3 ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1990.
33. Loscalzo J. *Vascular Medicine*. Boston: Little Brown, 1992.
34. Smiesko V, Lang DJ, Johnson PC. Dilator response of rat mesenteric arcading arterioles to increased blood flow velocity. *Am J Physiol* 1989;257:H1958-65.
35. Korner PI. Control of blood flow special vascular areas: Brain, kidney, muscle, skin, liver and intestine. In: Guyton AC JC, ed. *Cardiovascular Physiology*. Baltimore: University Park Press, 1974:123- 162.
36. Davis MJ. Myogenic response gradient in an arteriolar network. *Am J Physiol* 1993;264:H2168-79.
37. Parent R, Pare R, Lavallee M. Contribution of nitric oxide to dilation of resistance coronary vessels in conscious dogs. *Am J Physiol* 1992;262:H10-6.
38. Marsden PA, Danthuluri NR, Brenner BM, et al. Endothelin action on vascular smooth muscle involves inositol trisphosphate and calcium mobilization. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;158:86-93.

39. Bassenge E, Busse R. Endothelial modulation of coronary tone. *Prog Cardiovasc Dis* 1988;30:349-80.
40. Luscher TF, Boulanger CM, Dohi Y. Endothelium-derived contracting factors. *Hypertension* 1992;19:117-130.
41. Mancia G, Mark AL. Arteriel baroreceptors in human. In: Shepherd JT, Abboud FM, eds. *Handbook of physiology*. Bethesda: American Physiological society 1983:755-793.
42. Bassenge E, Heusch G. Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1990;116:77-165.
43. Marcus ML. *The Coronary Circulation in Health and Disease* New York: : McGraw Hill, 1983.
44. Bevan JA. Vascular myogenic or stretch-dependent tone. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985;7 Suppl 3:S129-36.
45. Hanley FL, Messina LM, Grattan MT, et al. The effect of coronary inflow pressure on coronary vascular resistance in the isolated dog heart. *Circ Res* 1984;54:760-72.
46. Franco-Cereceda A, Bengtsson L, Lundberg JM. Inotropic effects of calcitonin gene-related peptide, vasoactive intestinal polypeptide and somatostatin on the human right atrium in vitro. *Eur J Pharmacol* 1987;134:69-76.
47. Bache RJ, Dymek DJ. Local and regional regulation of coronary vascular tone. *Prog Cardiovasc Dis* 1981;24:191-212.
48. Wiggers CJ. The interplay of coronary vascular resistance and myocardial compression in regulating coronary flow. *Circ Res* 1954;2:271-9.
49. Mubagwa K, Mullane K, Flameng W. Role of adenosine in the heart and circulation. *Cardiovasc Res* 1996;32:797-813.
50. Schlant RC, Sonnenblick EH, Katz A. Normal physiology of cardiovascular system. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. *Hurt's The Heart*. 9 ed. New York: McGraw-Hill, 1998:81-124.
51. Dzau VJ. Cardiac renin-angiotensin system. Molecular and functional aspects. *Am J Med* 1988;84:22-7.

52. Dzau VJ, Re RN. Evidence for the existence of renin in the heart. *Circulation* 1987;75:1134-6.
53. Liao JC, Kuo L. Interaction between adenosine and flow-induced dilation in coronary microvascular network. *Am J Physiol* 1997;272:H1571-81.
54. Folts JD, Crowell EB, Jr., Rowe GG. Platelet aggregation in partially obstructed vessels and its elimination with aspirin. *Circulation* 1976;54:365-70.
55. Robertson RM, Robertson D, Roberts LJ, et al. Thromboxane A2 in vasotonic angina pectoris: evidence from direct measurements and inhibitor trials. *N Engl J Med* 1981;304:998-1003.
56. Esumi K, Tada M, Kuzuya T. Thromboxane A2 and prostaglandin I2 in canine circulation during transient myocardial ischemia *Circulation* 1981:266.
57. Heistad DD, Armstrong ML, Marcus ML, et al. Augmented responses to vasoconstrictor stimuli in hypercholesterolemic and atherosclerotic monkeys. *Circ Res* 1984;54:711-8.
58. Mudge GH, Jr., Goldberg S, Gunther S, et al. Comparison of metabolic and vasoconstrictor stimuli on coronary vascular resistance in man. *Circulation* 1979;59:544-50.
59. Yokoyama M, Goldman M, Henry PD. Supersensitivity of atherosclerotic arteries to ergonovine is partially mediated by a serotonergic mechanism *Circulation* 1979:100.
60. Cox DA, Vita JA, Treasure CB, et al. Atherosclerosis impairs flow-mediated dilation of coronary arteries in humans. *Circulation* 1989;80:458-65.
61. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction. Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation* 1992;85:1927-38.
62. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.

63. Okumura K, Yasue H, Horio Y, et al. Multivessel coronary spasm in patients with variant angina: a study with intracoronary injection of acetylcholine. *Circulation* 1988;77:535-42.
64. Yasue H, Horio Y, Nakamura N, 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;74:955-63.
65. Yasue H, Matsuyama K, Okumura K, et al. Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment. Possible role of early coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990;81:482-90.
66. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36.
67. 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;37:802-8.
68. Brum JM, Bove AA, Sufan Q, et al. Action and localization of vasoactive intestinal peptide in the coronary circulation: evidence for nonadrenergic, noncholinergic coronary regulation. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:406-13.
69. Needleman P, Kaley G. Cardiac and coronary prostaglandin synthesis and function. *N Engl J Med* 1978;298:1122-8.
70. O'Rourke ST, Vanhoutte PM. Vascular Pharmacology. In: Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, eds. *Vascular Medicine: A Textbook of Vascular Biology and Diseases*. Boston: Little, Brown, 1992:133-135.
71. Stiles GL, Lefkowitz RJ. Cardiac adrenergic receptors. *Annu Rev Med* 1984;35:149-64.
72. Armour JA. Anatomy and function of intrathoracic neurons regulating the mammalian heart. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AM, Morgan HE, eds. *The Heart and Cardiovascular System*. 2 ed. New York: Raven, 1991:1-37.

73. 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;27:513-21.
74. Vatner SF, McRitchie RJ. Interaction of the chemoreflex and the pulmonary inflation reflex in the regulation of coronary circulation in conscious dogs. *Circ Res* 1975;37:664-73.
75. Pijls NH, Bech GJ, el Gamal MI, et al. Quantification of recruitable coronary collateral blood flow in conscious humans and its potential to predict future ischemic events. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1522-8.
76. Levin DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation* 1974;50:831-7.
77. Schaper W. Collateral Circulation. In: Schaper W, ed. *The Paraphysiology of Myocardial Perfusion*. Amsterdam: Elsevier, 1979:1–76.
78. Gregg DE, Patterson RE. Functional importance of the coronary collaterals. *N Engl J Med* 1980;303:1404-6.
79. Hoffman JI. Transmural myocardial perfusion. *Prog Cardiovasc Dis* 1987;29:429-64.
80. Stuart TH. *Mayo Clinic Cardiology Review*. 2 ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2000.
81. Kemp HG, Elliott WC, Gorlin R. The anginal syndrome with normal coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians* 1967;80:59-70.
82. Galassi AR, Kaski JC, Pupita G, et al. Lack of evidence for alpha-adrenergic receptor-mediated mechanisms in the genesis of ischemia in syndrome X. *Am J Cardiol* 1989;64:264-9.
83. Gersh BJ, Braunwald E, Bonow RO. Chronic Coronary Artery Disease-Chest pain with normal coronary arteriogram. . In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. *Heart Disease: A text book of cardiovascular medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company 2001:1328.
84. Kaski JC. Cardiac syndrome X and microvascular angina. In: Kaski JC, ed. *Chest pain with normal coronary angiograms: pathogenesis, diagnosis and management*. London: Kluwer Academic Publishers 1999:1-12.

85. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:807-14.
86. Hsu NW, Chen JW, Jen SL, et al. Differentiating syndrome X from coronary artery disease by treadmill exercise test in patients with chest pain and exercise-induced myocardial ischemia. *Angiology* 1998;49:13-24.
87. Galassi AR, Kaski JC, Crea F, et al. Heart rate response during exercise testing and ambulatory ECG monitoring in patients with syndrome X. *Am Heart J* 1991;122:458-63.
88. Gavrielides S, Kaski JC, Galassi AR, et al. Recovery-phase patterns of ST segment depression in the heart rate domain cannot distinguish between anginal patients with coronary artery disease and patients with syndrome X. *Am Heart J* 1991;122:1593-8.
89. Pupita G, Kaski JC, Galassi AR, et al. Similar time course of ST depression during and after exercise in patients with coronary artery disease and syndrome X. *Am Heart J* 1990;120:848-54.
90. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet* 1998;351:1165-9.
91. Previtali M, Ardissino D, Barberis P, et al. Hyperventilation and ergonovine tests in Prinzmetal's variant angina pectoris in men. *Am J Cardiol* 1989;63:17-20.
92. Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac syndrome X. *Heart* 2004;90:457-63.
93. Buffon A, Rigattieri S, Santini SA, et al. Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H2627-33.
94. Botker HE. Microvascular angina pectoris and cardiac syndrome X. In: Crawford MH, J.P. D, eds. *Cardiology*: Mosby International Limited, 2001:81-86.
95. Lusinskas FW, Gimbrone MA, Jr. Endothelial-dependent mechanisms in chronic inflammatory leukocyte recruitment. *Annu Rev Med* 1996;47:413-21.

96. Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation. *Am J Cardiol* 2001;88:31E-34E.
97. Gupta MP, Zoneraich S, Zeitlin W, et al. Scleroderma heart disease with slow flow velocity in coronary arteries. *Chest* 1975;67:116-9.
98. 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;73:789-91.
99. Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, et al. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with "slow dye progression" in the coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;23:117-20.
100. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, et al. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:57-62.
101. Nakatani S, Yamagishi M, Tamai J, et al. Assessment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound. Application of simultaneous measurements of luminal area and pressure. *Circulation* 1995;91:2904-10.
102. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001;103:2705-10.
103. Camsarl A, Pekdemir H, Cicek D, et al. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circ J* 2003;67:1022-8.
104. Olsson RA, Bungler R, Spaan JAE. Coronary Circulation. In: Fozzard HA, Haber H, Jennings RB, Katz AM, Morgan he, eds. *The heart and cardiovascular system*. 2 ed. New York: Raven, 1991:1393–1425.
105. Pekdemir H, Cicek D, Camsari A, et al. The relationship between plasma endothelin-1, nitric oxide levels, and heart rate variability in patients with coronary slow flow. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004;9:24-33.
106. Yaymaci B, Dagdelen S, Bozbuga N, et al. The response of the myocardial metabolism to atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol* 2001;78:151-6.

107. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, et al. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J* 2003;146:84-90.
108. Turkmen M, Barutcu I, Esen AM, et al. Comparison of exercise QRS amplitude changes in patients with slow coronary flow versus significant coronary stenosis. *Jpn Heart J* 2004;45:419-28.
109. Cesar LA, Ramires JA, Serrano Junior CV, et al. Slow coronary run-off in patients with angina pectoris: clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. *Braz J Med Biol Res* 1996;29:605-13.
110. Demirkol MO, Yaymaci B, Mutlu B. Dipyridamole myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2002;13:223-9.
111. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon--a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002;97:197-202.
112. Machado Cesar LA. Coronary slow flow phenomenon: revisiting a concept not so new. *Cardiology* 2003;100:47.
113. Atak R, Turhan H, Sezgin AT, et al. Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003;8:107-11.
114. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med* 1985;312:932-6.
115. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879-88.
116. Manginas A, Gatzov P, Chasikidis C, et al. Estimation of coronary flow reserve using the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) frame count method. *Am J Cardiol* 1999;83:1562-5, A7.
117. Beltrame JF, Turner SP, Horowitz JD. Persistence of the coronary slow flow phenomenon. *Am J Cardiol* 2001;88:938.
118. Topal E, Ozdemir R, Barutcu I, et al. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with slow coronary artery flow. *J Electrocardiol* 2006;39:211-8.

119. Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, et al. Effects of atorvastatin on coronary flow reserve in patients with slow coronary flow. *Clin Cardiol* 2007;30:475-9.
120. Yilmaz H, Demir I, Uyar Z. Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol* 2008;63:579-84.
121. Yeşilbursa D. Ekokardiyografi, standart inceleme ve endikasyonları. *Türkiye Klinikleri J Cardiology* 2003;1:439-447.
122. Binak K, İlerigelen B, Sırmacı N. *Teknik Kardiyoloji: Nobel*, 2001.
123. Weyman EA. *Principles and practice of echocardiography*. 2 ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 1994.
124. Oyar O, Gülsoy U. *Tıbbi görüntüleme Fiziği*. Isparta: SDÜ Tıp Fakültesi, 2003.
125. Umman B. Doppler ekokardiyografi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:39-59.
126. Özerkan F. Doppler ekokardiyografi ve renkli görüntüleme. In: Erol Ç, Özkan M, eds. *Klinik ekokardiyografi ve diğer görüntüleme yöntemleri*. 1 ed. İstanbul: MN medikal-Nobel 2007:22-25.
127. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009;10:165-93.
128. Skagseth E. Pulmonary vein flow pattern in man during thoracotomy. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;10:36-42.
129. Keren G, Sherez J, Megidish R, et al. Pulmonary venous flow pattern--its relationship to cardiac dynamics. A pulsed Doppler echocardiographic study. *Circulation* 1985;71:1105-12.
130. de Marchi SF, Bodenmuller M, Lai DL, et al. Pulmonary venous flow velocity patterns in 404 individuals without cardiovascular disease. *Heart* 2001;85:23-9.
131. Bartzokis T, Lee R, Yeoh TK, et al. Transesophageal echo-Doppler echocardiographic assessment of pulmonary venous flow patterns. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:457-64.

132. Tezel T. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonlarının Belirlenmesinde Ekokardiyografi. In: Tezel T, ed. Kardiyoloji Derlemeleri1. Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesi. İstanbul: Arset Matbaacılık San. ve Tic. A.S, 2000:31-51.
133. Küçüköğlü SM, Ökçün B. Diyastolik kalp yetersizliği. In: Erol Ç, Kozan Ö, Sansoy V, eds. Klinik kardiyoloji Ankara: MN medikal&Nobel Ltd, 2004:333-346.
134. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. J Am Coll Cardiol 1993;21:1687-96.
135. Wu CC, Lee WS, Yu WC, et al. Impact of left ventricular function on the pulmonary vein Doppler spectrum: nonsimultaneous assessment with load-insensitive indices. Echocardiography 2003;20:9-18.
136. Castello R, Pearson AC, Lenzen P, et al. Effect of mitral regurgitation on pulmonary venous velocities derived from transesophageal echocardiography color-guided pulsed Doppler imaging. J Am Coll Cardiol 1991;17:1499-506.
137. Hatle LK, Appleton CP, Popp RL. Differentiation of constrictive pericarditis and restrictive cardiomyopathy by Doppler echocardiography. Circulation 1989;79:357-70.
138. Altunkeser BB, Ozdemir K, Icli A, et al. Comparison of pulmonary venous flow velocities and left ventricular diastolic and ejection time in patients with moderate mitral and aortic stenosis. Pulmonary venous flow velocities in mitral and aortic stenosis. Int J Cardiovasc Imaging 2003;19:33-41.
139. Iuchi A, Oki T, Fukuda N, et al. Changes in transmitral and pulmonary venous flow velocity patterns after cardioversion of atrial fibrillation. Am Heart J 1996;131:270-5.
140. Sutherland GR, Bijmens B, McDicken WN. Tissue Doppler Echocardiography: Historical Perspective and Technological Considerations. Echocardiography 1999;16:445-453.
141. Oğuzhan A, Abacı A, Çetin S. Doku doppler ekokardiyografi Türk kardiyoloji dergisi 2000:35-41.

142. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:441-58.
143. Garcia MJ, Rodriguez L, Homa D. Intramyocardial motion assessment by doppler ultrasound characteristic findings in normal subjects *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7:514.
144. Garcia MJ, Rodriguez L, Ares M, et al. Myocardial wall velocity assessment by pulsed Doppler tissue imaging: characteristic findings in normal subjects. *Am Heart J* 1996;132:648-56.
145. Sutherland GR, Lange A, Palka P, et al. Does Doppler myocardial imaging give new insights or simply old information revisited? *Heart* 1996;76:197-9.
146. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:865-75.
147. Gibson DG, Brown D. Measurement of instantaneous left ventricular dimension and filling rate in man, using echocardiography. *Br Heart J* 1973;35:1141-9.
148. Isaaq K. What are we actually measuring by Doppler tissue imaging? *J Am Coll Cardiol* 2000;36:897-9.
149. Pai RG, Gill KS. Amplitudes, durations, and timings of apically directed left ventricular myocardial velocities: I. Their normal pattern and coupling to ventricular filling and ejection. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:105-11.
150. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:1143-52.
151. Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, et al. New insights into regional systolic and diastolic left ventricular function with tissue Doppler echocardiography: from qualitative analysis to a quantitative approach. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14:85-96.
152. Zamorano J, Wallbridge DR, Ge J, et al. Non-invasive assessment of cardiac physiology by tissue Doppler echocardiography. A comparison with invasive haemodynamics. *Eur Heart J* 1997;18:330-9.

153. Nikitin NP, Witte KK. Application of tissue Doppler imaging in cardiology. *Cardiology* 2004;101:170-84.
154. Pellerin D, Sharma R, Elliott P, et al. Tissue Doppler, strain, and strain rate echocardiography for the assessment of left and right systolic ventricular function. *Heart* 2003;89 Suppl 3:iii9-17.
155. Dağdeviren B. Diastolik fonksiyonların belirlenmesinde yeni ekokardiyografik yöntemler. In: Tezel T, ed. Diastolik fonksiyonların değerlendirilmesi. İstanbul: A Ajans Ltd. Şti, 2000:53-68.
156. Oki T, Tabata T, Mishiro Y, et al. Pulsed tissue Doppler imaging of left ventricular systolic and diastolic wall motion velocities to evaluate differences between long and short axes in healthy subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:308-13.
157. Dağdeviren B, Bolca O, Eren M. Görünürde sağlıklı bireylerde ve koroner arter hastalarında nabızlı doku Doppler ile sol ventrikül fonksiyonlarının bölgesel analizi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1998;26:469-474.
158. Tekten T, Onbasili AO, Ceyhan C, et al. Novel approach to measure myocardial performance index: pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Echocardiography* 2003;20:503-10.
159. Isaz K, Munoz del Romeral L, Lee E, et al. Quantitation of the motion of the cardiac base in normal subjects by Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6:166-76.
160. Greenbaum RA, Ho SY, Gibson DG, et al. Left ventricular fibre architecture in man. *Br Heart J* 1981;45:248-63.
161. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-67.
162. Grand PR. Special Article, notes on the muscular architecture of the left ventricle. *Circulation* 1965;32:301-305.
163. Jones CJ, Raposo L, Gibson DG. Functional importance of the long axis dynamics of the human left ventricle. *Br Heart J* 1990;63:215-20.

164. Hines R. Right ventricular function and failure: a review. *Yale J Biol Med* 1991;64:295-307.
165. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, et al. Doppler tissue imaging. *Rev Port Cardiol* 2001;20 Suppl 1:133-47.
166. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M. Segmental izovolumic relaxation time of the left ventricular myocardium by pulsed Doppler tissue imaging. A new index of regional diastolic function and normal pattern description. *Eur Heart J* 1996;17:3050.
167. Azevedo J, Garcia-Fernandez MA, Puertai P. Pattern of pulsed Doppler tissue imaging of regional ventricular wall diastolic velocities in a normal population: Its relation with the left ventricular Doppler inflow profile *Eur Heart J* 1995;16:2640.
168. Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, et al. New modalities of regional and global left ventricular function analysis: state of the art. *Am J Cardiol* 1998;81:49G-57G.
169. Kondo H, Masuyama T, Ishihara K, et al. Digital subtraction high-frame-rate echocardiography in detecting delayed onset of regional left ventricular relaxation in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;91:304-12.
170. Bolca O, Eren M, Dağdeviren B. Tek başına atriyal fibrilasyonlu olgularda sinus ritmine dönüşün sol ventrikül bölgesel miyokard doku hızlarına etkisi. *Türk Kardiyoloji Dergisi* 2001;29:400-405.
171. Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, et al. Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation* 1986;74:187-96.
172. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J* 1998;19:990-1003.
173. Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ, et al. Relation of tissue Doppler derived myocardial velocities to myocardial structure and beta-adrenergic receptor density in humans. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:891-6.
174. Galiuto L, Ignone G, DeMaria AN. Contraction and relaxation velocities of the normal left ventricle using pulsed-wave tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol* 1998;81:609-14.

175. Dumesnil JG, Paulin C, Pibarot P, et al. Mitral annulus velocities by Doppler tissue imaging: practical implications with regard to preload alterations, sample position, and normal values. *J Am Soc Echocardiogr* 2002;15:1226-31.
176. Soeki T, Fukuda N, Shinohara H, et al. Mitral inflow and mitral annular motion velocities in patients with mitral annular calcification: evaluation by pulsed Doppler echocardiography and pulsed Doppler tissue imaging. *Eur J Echocardiogr* 2002;3:128-34.
177. Altınmakas S, Dağdeviren B, Türkmen M. Usefulness of pulsed wave Doppler tissue sampling and dobutamine stress echocardiography for identification of false positive inferior wall defects in SPECT. *Jpn Heart J* 2000;41:141-152.
178. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. *The Echo Manual*. 2 ed. Philadelphia 1999.
179. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-80.
180. Quinones MA, Wagoner AD, Reduto LA. A new, simplified and accurate method for determining ejection fraction with two dimensional echocardiography. *Circulation* 1981;64:744-753.
181. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995;26:135-6.
182. Tei C, Ling LH, Hodge DO, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357-66.
183. Gaibazzi N, Petrucci N, Ziacchi V. Left ventricle myocardial performance index derived either by conventional method or mitral annulus tissue-Doppler: a comparison study in healthy subjects and subjects with heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1270-6.
184. Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, et al. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in

- normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:849-56.
185. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:838-47.
 186. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:658-64.
 187. Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, et al. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:1071-6.
 188. Yeo TC, Dujardin KS, Tei C, et al. Value of a Doppler-derived index combining systolic and diastolic time intervals in predicting outcome in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1998;81:1157-61.
 189. Lax JA, Bermann AM, Cianciulli TF, et al. Estimation of the ejection fraction in patients with myocardial infarction obtained from the combined index of systolic and diastolic left ventricular function: a new method. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:116-23.
 190. Bornstein A, Gaasch WH, Harrington J. Assessment of the cardiac effects of hemodialysis with systolic time intervals and echocardiography. *Am J Cardiol* 1983;51:332-5.
 191. Hurrell DG, Nishimura RA, Ilstrup DM, et al. Utility of preload alteration in assessment of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:459-67.
 192. Nishimura RA, Abel MD, Hatle LK, et al. Relation of pulmonary vein to mitral flow velocities by transesophageal Doppler echocardiography. Effect of different loading conditions. *Circulation* 1990;81:1488-97.
 193. Stoddard MF, Pearson AC, Kern MJ, et al. Influence of alteration in preload on the pattern of left ventricular diastolic filling as assessed by Doppler echocardiography in humans. *Circulation* 1989;79:1226-36.

194. Poulsen SH, Nielsen JC, Andersen HR. The influence of heart rate on the Doppler-derived myocardial performance index. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:379-84.
195. Moller JE, Poulsen SH, Egstrup K. Effect of preload alternations on a new Doppler echocardiographic index of combined systolic and diastolic performance. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:1065-72.
196. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, et al. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-83.
197. Devereux RB, Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-8.
198. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:677-85.
199. Avsar Ö, Demir İ, Yılmaz H. Yavaş akım fenomeni erken dönem aterosklerozun bir habercisi mi? Karotis intima media kalınlığı ile ilişkisi *Türk Kardiol Dern Arş* 2005;33:65.
200. Chambers J, Bass C. Chest pain with normal coronary anatomy: a review of natural history and possible etiologic factors. *Prog Cardiovasc Dis* 1990;33:161-84.
201. Voelker W, Euchner U, Dittmann H, et al. Long-term clinical course of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *Clin Cardiol* 1991;14:307-11.
202. Przybojewski JZ, Becker PH. Angina pectoris and acute myocardial infarction due to "slow-flow phenomenon" in nonatherosclerotic coronary arteries: a case report. *Angiology* 1986;37:751-61.
203. Amasyali B, Turhan H, Kose S, et al. Aborted sudden cardiac death in a 20-year-old man with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2006;109:427-9.
204. Paul LC, Jani D, Menete A, et al. Coronary slow-flow phenomenon. *Cardiovasc J Afr* 2007;18:385-6.

205. Erdogan D, Caliskan M, Gullu H, et al. Coronary flow reserve is impaired in patients with slow coronary flow. *Atherosclerosis* 2007;191:168-74.
206. Fineschi M, Bravi A, Gori T. The "slow coronary flow" phenomenon: evidence of preserved coronary flow reserve despite increased resting microvascular resistances. *Int J Cardiol* 2008;127:358-61.
207. Nurkalem Z, Gorgulu S, Uslu N, et al. Longitudinal left ventricular systolic function is impaired in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiovasc Imaging* 2009;25:25-32.
208. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, et al. Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:297-303.
209. Zarins CK, Weisenberg E, Kolettis G, et al. Differential enlargement of artery segments in response to enlarging atherosclerotic plaques. *J Vasc Surg* 1988;7:386-94.
210. Yigit F, Sezgin AT, Demircan S, et al. Slow coronary flow is associated with carotid artery dilatation. *Tohoku J Exp Med* 2006;209:41-8.
211. Shirani S, Darabian S, Jozaghi S, et al. Correlation between endothelial dysfunction in normal coronary patients with slow flow and aortic ectasia: the first report. *Cardiol J* 2009;16:146-50.
212. Bonow RO, Kent KM, Rosing DR, et al. Improved left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1982;66:1159-67.
213. Sezgin AT, Topal E, Barutcu I, et al. Impaired left ventricle filling in slow coronary flow phenomenon: an echo-Doppler study. *Angiology* 2005;56:397-401.
214. Sevimli S, Büyükkaya E, Gündoğdu F. Left ventricular function in patients with coronary slow flow: a tissue Doppler study. *Arch Turk Soc Cardiol* 2007;35:360-365.
215. Baykan M, Baykan EC, Turan S, et al. Assessment of left ventricular function and Tei index by tissue Doppler imaging in patients with slow coronary flow. *Echocardiography* 2009;26:1167-72.

216. Chinali M, de Simone G, Roman MJ, et al. Impact of obesity on cardiac geometry and function in a population of adolescents: the Strong Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:2267-73.
217. Palmes PP, Masuyama T, Yamamoto K, et al. Myocardial longitudinal motion by tissue velocity imaging in the evaluation of patients with myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:818-26.
218. Bruch C, Schmermund A, Bartel T, et al. Tissue Doppler imaging (TDI) for on-line detection of regional early diastolic ventricular asynchrony in patients with coronary artery disease. *Int J Card Imaging* 1999;15:379-90.
219. Fukuda K, Oki T, Tabata T, et al. Regional left ventricular wall motion abnormalities in myocardial infarction and mitral annular descent velocities studied with pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:841-8.
220. Ekiz O, Yılmaz H, Avsar O. Koroner yavaş akımın sol ventrikül diyastolik fonksiyonu üzerine etkisi. *Türk Kardiol Dern Arş* 2005;33:16.
221. Gondi S, Dokainish H. Right ventricular tissue Doppler and strain imaging: ready for clinical use? *Echocardiography* 2007;24:522-32.
222. Alam M, Wardell J, Andersson E, et al. Right ventricular function in patients with first inferior myocardial infarction: assessment by tricuspid annular motion and tricuspid annular velocity. *Am Heart J* 2000;139:710-5.
223. Yılmaz M, Erol MK, Acikel M, et al. Pulsed Doppler tissue imaging can help to identify patients with right ventricular infarction. *Heart Vessels* 2003;18:112-6.
224. Ozdemir K, Altunkeser BB, Icli A. New parameters in identification of right ventricular myocardial infarction and proximal right coronary artery lesion. *Chest* 2003;124:218-226.
225. Meluzin J, Spinarova L, Bakala J, et al. Pulsed Doppler tissue imaging of the velocity of tricuspid annular systolic motion; a new, rapid, and non-invasive method of evaluating right ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2001;22:340-8.

