



**T.C
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**KORONER YAVAŞ AKIM VE MİYOKARDIAL İSKEMİ
İLİŞKİSİNİN TIMI KARE SAYISI VE MİYOKARD
PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. MEHMET ZEKİ YILMAZTEKİN**

DÜZCE-2015



**T.C
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**KORONER YAVAŞ AKIM VE MİYOKARDIAL İSKEMİ
İLİŞKİSİNİN TIMI KARE SAYISI VE MİYOKARD
PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. MEHMET ZEKİ YILMAZTEKİN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI: Yrd. Doç. Dr. HAMDİ AFŞİN

DÜZCE-2015

İÇİNDEKİLER	<u>Sayfalar</u>
İÇİNDEKİLER	i
ÖNSÖZ	iii
TÜRKÇE ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT)	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Koroner Dolasının Fizyolojisi	2
2.1.1. Koroner Kan Akımını Etkileyen Fiziksel Faktörler	3
2.1.2. Koroner Kan Akımını Etkileyen Metabolik Faktörler	3
2.1.3. Koroner Kan Akımını Etkileyen Humoral Faktörler	4
2.1.4. Koroner Kan Akımını Etkileyen Nöronal Faktörler	5
2.1.5. Koroner Kollateral Dolasım	5
2.2. Kardiyak Sendrom X	6
2.3. Koroner Yavas Akım Fenomeni	8
2.3.1. Giriş ve Etyoloji	8
2.3.2. Klinik	11
2.3.3. Tanı	11
2.3.4. Düzeltilmiş TIMI Frame Sayısı ve Sayma Yöntemleri	13
2.3.5. Tedavi	15
2.4. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi	16
2.4.1. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinin Klinik Uygulamaları ...	17
2.4.2. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinde Kullanılan	17
Radyofarmasötikler	
2.4.3. Kardiyak Stres Amacıyla Uygulanan Testler	20
2.4.4. GATED Miyokard Perfüzyon SPECT Görüntüleme	24
2.4.5. GATED MPS Bulgularının Değerlendirilmesi	25
2.4.6. KAH tanısında MPS'nin prognostik değeri	27

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	
3.1. Çalışmanın Amacı.....	29
3.2. Hasta Seçimi	29
3.3. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri	29
3.4. Hasta Hazırlanması	30
3.4.1. Koroner Anjiyografi	30
3.4.2. Egzersiz veya Farmakolojik Stres Testi	30
3.4.3. Radyofarmasötik Seçimi	31
3.4.4. EKG Gated Miyokard Perfüzyon SPECT Görüntüleme	31
3.5. Gated Miyokard Perfüzyon SPECT Veri Analizi	32
3.6. İstatistiksel Analiz ve Örneklem Genişliği Belirleme.....	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	44
6. SONUÇ	51
7. KAYNAK	52
8. EKLER	65

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda anlayış ve desteklerini esirgemeyen, eğitimimde değerli katkıları olan ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği olan değerli hocam Doç. Dr. Melih Engin ERKAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle yol gösteren, ilgi ve desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Ahmet Semih DOĞAN ve Prof. Dr. Mustafa YILDIRIM'a ve tezimi hazırlarken birlikte çalışma şansı bulduğum Yrd. Doç. Dr. Hamdi AFŞİN'e,

Eğitim dönemini birlikte geçirdiğim arkadaşlarım Dr. Muhammet AŞIK, Dr. Ayşe YILMAZ ve Dr. Erdiç İZGİ'ye; kısa bir süre de olsa birlikte çalışma fırsatı bulduğum Dr. H. Tilla İLÇE ve Dr. Nurdan KORKMAZ'a

Birlikte uyum içinde çalıştığım kliniğimiz teknisyen, hemşire, sekreter ve personeline,

Hayatımın her aşamasında sonsuz destek ve sevgileriyle yanımda olan aileme, desteğini ve sevgisini her zaman kalbimde hissettiğim sevgili eşim Sevrim YILMAZTEKİN'e ve biricik sevgili kızım Şevval'ime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ŞUBAT 2015

Dr. M. Zeki YILMAZTEKİN

ÖZET

Amaç: Koroner yavaş akımın (KYA) yaygın aterosklerotik hastalığın bir biçimi ya da erken evresi olduğu bildirilmektedir. Miyokard perfüzyon SPECT sintigrafisi de koroner arter hastalığının tanısında ve prognozu öngörmeye değerli bir tekniktir. Bu çalışmada koroner yavaş akım ile miyokardial defekt skoru ve iskemi arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Yöntem: Retrospektif çalışmamızda anjinal yakınmaları nedeniyle SPECT yapılan ve sonrasında koroner anjiyografiye giden hastaların TIMI kare sayıları ile miyokard defekt ve iskemi skorları karşılaştırıldı. KYA tespitinde TIMI kare sayısı metodu kullanıldı. Miyokardial perfüzyonu değerlendirmede Kantitatif Perfusion SPECT (QPS) ve Kantitatif GATED SPECT (QGS) yazılımı ile elde edilen skorlamalar kullanıldı.

Bulgular: Çalışmaya koroner arterleri normal olan ve anjiyografi sırasında yavaş akım saptanan 91 (%58), normal akım saptanan 68 (%42) olmak üzere toplam 159 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 56 ± 12 olarak bulundu. Cx koroner arterde yavaş akım olan hastalarda stres toplam perfüzyon defekti Cx (sTPD-Cx) 0,1 (0,0-1,3) iken; normal akım olanlarda 0,0 (0,0-0,28) olarak bulundu ($p= 0.002$). Yavaş akım olan hastalarda stres skoru Cx (sscore-Cx) 1,0 (0,0-3,0) iken; normal akım olanlarda 0,0 (0,0-2,0) olarak bulundu ($p= 0.031$). Yine Cx TIMI kare sayısı ile sTPD-Cx ve sscore-Cx arasında lineer bir ilişki saptandı ($r= 0,207$ $p= 0.009$, $r= 0,159$ $p= 0.045$). Diğer miyokard bölgelerinde yavaş akım ile defekt ve iskemi skorları arasında ilişki saptanmadı.

Sonuç: Cx koroner arterde yavaş akım olan hastalarda sTPD-Cx ve sscore-Cx anlamlı olarak yüksek bulundu. Yine Cx TIMI kare sayısı ile sTPD-Cx ve sscore-Cx arasında zayıfta olsa lineer bir ilişki saptandı.

Anahtar Kelimeler: koroner yavaş akım, TIMI kare sayısı, Miyokard perfüzyon sintigrafisi

ABSTRACT

Purpose: It has been reported that coronary slow flow (CSF) is a type or an early stage of the diffuse atherosclerotic disease. Myocardial perfusion scintigraphy is a useful technique in the diagnosis and evaluation of the prognosis of the coronary artery disease. In the present study, we evaluated the relationship between CSF and myocardial defect and ischemia.

Method: In our retrospective analysis, we compared the TIMI frame scores and myocardial defect and ischemia scores in patients with anginal complaints who had undergone myocardial perfusion scintigraphy and then coronary angiography. TIMI frame score was utilized to detect CSF. Quantitative perfusion SPECT (QPS) and quantitative gated SPECT (QGS) scoring systems were used to evaluate myocardial perfusion.

Results: A total of 159 patients with normal coronary arteries were included in the study. Of these, 91 (58%) had CSF and 68 (42%) had normal coronary flow detected by angiography. Mean age of the patients was 56 ± 12 years. Median Stress rTPD for Cx was 0,1 (0,0-1,3) in patients with CSF and was 0,0 (0,0-0,28) in those with normal flow ($p=0,002$). Median stress defect score was 1,0 (0,0-3,0) in patients with CSF and was 0,0 (0,0-2,0) those with normal flow ($p= 0.031$). Cx TIMI frame count was correlated positively with rTPD and stress perfusion defect score ($r= 0,207$; $p= 0.009$ and $r= 0,159$; $p= 0.045$). Neither ischemia score nor perfusion defects was correlated with slow flow in other myocardial regions.

Conclusion: In patients with CSF, rTPD and stress perfusion defects for Cx territories were found to be higher when compared with patients with normal coronary flow. A weak correlation was observed between Cx TIMI frame count and rTPD and stress perfusion defect score.

Key Words: coronary slow flow, TIMI frame count, myocardial perfusion scintigraphy.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AMP	: Adenozin monofosfat
Cx	: Sirkumfleks arter
ECT	: Emory Cardiac Toolbox
ED	: Diyastol sonu
EDV	: End diyastolik volüm
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
ES	: Sistol sonu
ESV	: End sistolik volüm
FFR	: Fraksiyone akım rezervi
FTPD	: Fark bölgesel perfüzyon defekti
F ¹⁸ -FDG	: Flor-18 floro-deoksi-glikoz
GSPECT	: Gated Single Photon Emission Computerized Tomography
IV	: İntravenöz
IVUS	: İntravasküler Ultrasonografi
İSCORE	: İskemi skoru
K	: Potasyum
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKA	: Koroner kan akımı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KYA	: Koroner yavaş akım
LAD	: Sol ön inen arter
LV	: Sol ventrikül
MI	: Miyokart infarktüsü

MPS : Miyokard perfüzyon sintigrafisi
MUGA : Radyonüklid Ventrikülografi
Na-K ATPase : Sodyum Potasyum Adenozin Trifosfataz
NO : Nitrik oksit
PET : Pozitron Emisyon Tomografisi
QPS : Cedars-Sinai Quantitative Perfusion SPECT
RCA : Sağ koroner arter
RIA : Radioimmunoassay
RSCORE : Rest skoru
RTPD : Rest toplam perfüzyon defekti
RV : Sağ ventrikül
SDS : Toplam Fark Skoru
SEDV : Stres end-diyastolik volüm
SEF : Postegzersiz sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
SESV : Stres end-sistolik volüm
SPECT : Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi
SRS : Toplam Rest Skoru
SSCORE : Stres skoru
SSMS : Stres toplam hareket skoru
SSS : Toplam Stres Skoru
SSTS : Stres toplam kalınlaşma skoru
STPD : Stres toplam perfüzyon defekti
Tc-99m MIBI: Tc-99m methoxyisobutylisonitrile
TFC : TIMI frame count
TİD : Transient İskemik Dilatasyon
TIMI frame count: TIMI kare sayısı

TIMI : Thrombolysis In Myocardial Infarction

Tl-201 : Talyum-201

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Miyokard iskemisini düşündüren anjinal yakınmaları olan ve anjiyografide koroner arterleri normal saptanan hastalarda göğüs ağrısının nedenini açıklamak klinikte sık karşılaşılan bir sorundur. Göğüs ağrısı olan ve miyokard iskemisinin noninvaziv testler ile tespit edildiği, ancak normal koroner anatomiye sahip bazı hastalar 'kardiyak sendrom X' olarak adlandırılmıştır (1). Bu sendromda semptomları açıklayacak mekanizma olarak koroner akım rezervinde anormallik olasılığı incelenmiş, 'pacing' stres, papaverin, asetilkolin (Ach), dipridamol ve adenozin gibi mikrovasküler vazodilatör ajanlarla koroner rezervinin kısıtlı olduğu, diğer bir deyişle, mikrovasküler direncin arttığı ortaya konulmuştur (2,3).

Bunun yanı sıra ilk kez 1972'de Tambe ve ark. (4) tarafından normal koroner anatomiye rağmen kontrast maddenin koroner arterler içinde yavaş ilerlediği farkedilmiş ve bu durum koroner yavaş akım (KYA) olarak adlandırılmıştır. Bugüne kadar KYA'ya neden olabilecek etiyolojik faktörlerle ilgili çok sayıda araştırma yapılmış olmakla birlikte bu konu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır.

KYA etiyopatogenezi ile ilgili yapılmış çalışmalarla, çok çeşitli faktörlerin bu fenomenin ortaya çıkmasında rol oynayabileceği gösterilmiştir. Altta yatan fizyopatolojik neden olarak mikrovasküler disfonksiyon, endotelial ve vazomotor disfonksiyon ve okluzif hastalık gösterilmiştir (5-8). Son yıllarda yapılan çalışmalarda KYA hastalarının önemli bir kısmında koroner arterlerde intimal kalınlaşma, yaygın kalsifikasyon ve lümen düzensizliği yapmayan aterom plakları olduğu saptanmıştır (9-11). Bunlara dayanarak daha önceleri kardiyak sendrom X' in bir alt grubu olarak değerlendirilen KYA' yı, koroner arter hastalığı (KAH) olarak değerlendirmek daha doğru olacaktır (12).

Bu çalışmada koroner yavaş akım ve miyokardial iskemi ilişkisini TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) kare sayısı ve miyokard perfüzyon sintigrafisi ile değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Dolaşımın Fizyolojisi

Miyokard, semilüner kapağın hemen üstünden ayrılan sağ ve sol koroner arterler ile beslenir. Koroner dolaşım amacı kardiyak fonksiyonların sürdürülmesi için gerekli olan oksijen ile besin maddelerini sağlamak ve metabolik yıkım ürünlerini uzaklaştırmaktır. Kalpten periferik gönderilen kanın % 5' i koroner arter sistemine gitmektedir. Miyokard kendisine sunulan oksijenin tamamına yakını kullanır. Artan kalbin oksijen ihtiyacını karşılamak için normal koroner arterler koroner kan akımını istirahattakinin 5–6 katına çıkarabilir (1-13). Koroner akım rezervi koroner dolaşımın miyokardiyuma ek oksijenli kanı sağlayabilme yeteneğidir (21-14).

Herhangi bir damar yatağında olduğu gibi koroner arterlerde de kan akımını belirleyen iki faktör, sistemin iki ucu arasındaki basınç farkı (perfüzyon basıncı) ve akıma karşı olan dirençtir. Koroner yatakta sistemin bir ucunda aort, diğer ucunda ise koroner akımın koroner sinüs aracılığı ile drene olduğu sağ atrium vardır. Bu iki uç arasındaki basınç farkı koroner perfüzyon basıncı olarak bilinir. Metabolik ihtiyaçların değişmediği durumlarda perfüzyon basıncındaki değişikliklere rağmen koroner dolaşım kan akım hızı sabit tutulma eğilimindedir ve bu mekanizmaya otonöregülasyon denir. Bu da koroner akımın 60–120 mmHg arasında sabit kalmasını sağlar. Otonöregülasyonda sorumlu mekanizma büyük olasılıkla distal prearteriyolar damarların miyojenik duyarlılığıdır ve perfüzyon basıncının azalmasına bağlı olarak gevşer, artmasına bağlı olarak kasılırlar (19-15). Koroner vasküler direnç, çeşitli kontrol mekanizmaları tarafından düzenlenmektedir. Bunlar miyokardiyal metabolizma (metabolik kontrol), endotelial (ve diğer hüneral) kontrol, otonöregülasyon, miyojenik kontrol, ekstrasvasküler basınç güçleri ve nöral kontrolü içermektedir. Bu kontrol mekanizmaları hastalık durumlarında etkilenecek miyokardiyal iskemi oluşumuna katkıda bulunabilir (2-16).

2.1.1. Koroner Kan Akımını Etkileyen Fiziksel Faktörler

Koroner kan akımı (KKA)'nın major belirleyicileri arteriyel basınç gradyenti (aort kökü basıncı-sol ventriküler diyastolik basınç) ve diyastol süresidir. Bununla birlikte diyastolik basınç asırı artsa bile KKA'ndaki otoregülasyondan dolayı gereksiz perfüzyona neden olmaz. Perfüzyon basıncı çok düşük olduğu zamanda ise koroner dolaşım maksimal dilate hale gelir. KKA'nın lineer olarak perfüzyon basıncı ile sıkı ilişkili olduğu görülmektedir (3-17). Ateroskleroz, konjenital anomaliler, tromboz ve vazokonstriksiyon gibi efektif perfüzyon basıncını azaltan faktörler KKA'ı azaltabilir (4-18). Ventrikül sistolü sırasında, sol ventrikül (LV) intramiyokardiyal basıncı; LV kavite basıncını veya sistolik aort basıncını asar ve miyokard içine penetre olan damarlar belirgin şekilde kompresyona uğrarlar, böylece ileri akım engellenir; hatta bazen geri akım oluşabilir (5-19). Sistol sırasında koroner damarların kıvrılma hareketi yapması (twisting) ile oluşan sıyrılmaya (shear) stresinin artışı ile de KKA engellenebilir (6-20). Bunların sonucunda LV, kan akımının çoğunluğunu diyastolde alır. Oysa sağ ventrikül (RV) sistol ve diyastolde hemen hemen eşit derecede kanlanır.

Buna bağlı olarak da tasikardi esnasında artan oksijen (O₂) tüketimi kısalmış diyastol süresi de miyokard iskemisini kolaylaştırır. Ayrıca artmış sol ventrikül diyastolik basıncı da koroner kan akımını azaltabilir. Özellikle sol ventrikül fonksiyonu bozulmuş ve beraberinde arteriyel hipotansiyonu olan hastalarda subendokardiyal kan akımı azalabilir. Koroner sinüs veya sağ atriyum basıncının yükselmesi de koroner kan akımını etkileyebilir ancak koroner arter hastalığı olmayanlarda belirgin bir etkisi yoktur. Son olarak kan viskozitesi de koroner kan akımını etkileyebilen fiziksel faktörlerden birisidir (7-21).

2.1.2. Koroner Kan Akımını Etkileyen Metabolik Faktörler

Miyokardın O₂ gereksiniminin artmasıyla KKA artar ve bu artışın çoğu metabolik otoregülasyona sekonder olarak gelişen koroner vazodilatasyon ile

gerçekleşir. Bu metabolik otheregölasyondan bazı metabolik vazodilatörler ve mediyatörler sorumludur. Adenozin; koroner direncin metabolik kontrolünde major rol oynar ve adenozin monofosfat (AMP)'nin yıkım ürünüdür (8-22). Diğer potansiyel mediyatörler ise; diğer nükleotidler, karbondioksit (CO₂), endotel kaynaklı gevseme faktörü (EDRF) ve pH konsantrasyonudur (16). Koroner pO₂'nin düşmesi, koronerlere direkt etkiden ziyade, diğer mediyatörlerinin salınımını etkileyerek koroner resistansı düzenler. Lokal olarak üretilen anjiotensin II (AT II), inotropik ve koronotropik etkilerinin yanında koroner akımı da modüle eder (9-23). Endotel ise nitrik oksit (NO) ve endotelin gibi birçok mediyatör salarak koroner tonusun modülasyonunda önemli rol alır (10-24). Tromboksan A₂ (TXA₂), serotonin ve vazopresin vazokonstriktör etki yaparlar (12-25). Lokal ateroskleroz, bu vazokonstriktör etkileri arttırabilir (13-26). Prostatiklin (PGI₂) ise tromboksanın aksine vazodilatör etki yapar (14-27).

2.1.3. Koroner Kan Akımını Etkileyen Humoral Faktörler

Adrenerjik sistemin uyarımının etkisi alfa ve beta reseptör aktivasyonunun net sonucuna bağlıdır. Normalde alfa reseptörleri aracılığıyla vazokonstriksiyon, beta reseptörleri aracılığıyla vazodilatasyon gerçekleşir. Norepinefrin ve epinefrin gibi katekolaminler koroner damarlardaki alfa reseptörleri uyarırlar ve direk koroner vazokonstriksiyona sebep olurlar. Fakat inotropi ve kronotropiyi arttırarak, indirekt etkiyle de vazodilatasyona sebep olabilirler. İsopterenol beta adrenerjik reseptörleri uyararak vazodilatör etki yapar ve venöz oksijen saturasyonunda artışa neden olur. Dopaminin ekileri doza bağlı olarak değişir, genelde hafif vazodilatasyon yapar. AT II koroner vazokonstriksiyon oluşturmakla birlikte sistemik basıncı, sol ventrikül duvar stresini, kalp hızını ve miyokardiyal kontraktileti de arttırarak miyokardiyal oksijen tüketimini artırır. Ayrıca koroner vazodilatasyon oluşturan PGE₂ ve PGF salınmasına da neden olabilir. Vazopresinin yüksek konsantrasyonları direkt koroner vazokonstriksiyon yaparken tiroid hormonları ve glukagon ise indirekt etkiyle vazodilatasyon yaparlar (15-16=28-29). Adenozin ve asetilkolin belirgin koroner vazodilatasyon yapan maddelerdir. Polipeptidler de olasılıkla KKA regölasyonunda

önemlidirler. Bradikinin, Substans P ve vazointestinal peptid (VIP) vazodilatör etkiyle koroner akımı arttırmaları. Nöropeptid Y, sinir uçlarından norepinefrin (NE) ile birlikte salınır ve koroner spazmda önemli rol oynayabilir. Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), endotel bağımlı vazodilatasyon yapar; ancak bu peptidin rolü tam olarak bilinmemektedir (22, 27, 17=30).

2.1.4. Koroner Kan Akımını Etkileyen Nöronal Faktörler

Kalbin ve koroner damarların sempatik innervasyonu son üç servikal ve ilk dört torakal sempatik ganglionlardan kaynaklanır. Sempatik adrenerjik lifler hem epikardiyal hem de intramural arter ve venleri innerve eder. Büyük koroner damarlarda alfa ve beta reseptörlerin her ikisi de bulunurken, küçük damarlarda dominant olarak beta-2 reseptörler bulunur. Koroner damarlarda beta-1 adrenerjik reseptör yoktur (28, 18=31). Sempatik sinirlerin uyarılması direkt vazokonstriktör etki gösterir; ancak bu etkileri pozitif inotropik ve kronotropik etkiyle oluşan miyokard metabolizma artışına sekonder vazodilatasyonla yok edilir (19=32).

Deneyisel olarak parasempatik liflerin uyarılması Ach aracılı vazodilatasyon olusturmasına rağmen intakt organizmada negatif inotropik ve kronotropik etkiyle sekonder vazokonstriksiyona neden olur. Ancak vasküler parasempatik innervasyon çok az olduğu için bu etkisi de çok küçüktür (32).

2.1.5. Koroner Kollateral Dolasım

Sağlıklı insan kalbinde, koroner kolleteral dolasım sağlayan damarlar 40 µm çapında olup standart angiografi ile görülememektedir (20=33). Koroner arterlerde darlık oluştuğunda ise kolleteral damarlar, artan basınç gradiyenti ile daha fazla kan tasılamakta ve görünür hale gelmektedir (21=34).

Koroner kollateral dolasımın gelişiminin mekanizması ve uyarıcıları kesin olarak bilinmemektedir (22=35). Hipoksinin major etkisi vardır. Buna göre hipoksi; önceden var olan ve düz kas komponenti içermeyen mikroskopik kollateralleri dilate eden bazı maddelerin salgılanmasını sağlar. Bu kollateraller devreye girdiği zaman

kollateral damarların basıncı ve duvar stresi artar ve kollateral damar duvarı hasar görür. Bu hasarı tamir işlemi takip eder ve sonuç olarak bu damarlarda düz kas komponenti gelişir, büyük lümenli kalın duvarlı kollaterallere dönüşür. Bu yapılanmayla kollateraller konstriktör ve dilatatör uyarılara yanıt verebilecek durumdadır (43=36). Primer akım kaynakları yeterli duruma geldiğinde kollateraller belirginliğini kaybeder fakat bazen kapanmayıp dolaşımına devam edebilir.

2.3. Kardiyak Sendrom X

İlk kez 1973 yılında Kemp tarafından tanımlanan Sendrom X, tipik egzersiz anginası ve pozitif egzersiz testi olup, koroner anjiyografisi normal olan ve koroner spazm bulgusu olmayan hastalar grubundan oluşmaktadır (1,61,62=1,37,38). Sendrom X'li bazı hastalarda koroner anjiyografide epikardiyal arterlerde yavaş akım gözlenmiştir ve bu hastalık KYA olarak adlandırılmıştır (63-39).

Sendrom X tanısı konulan hastaların yaklaşık %70'i kadın olup ortalama yaş 50 civarındadır. Göğüs ağrısı şikayeti koroner hastalığı olan hastalara benzemekle beraber genelde atipik karakterdedir ve şikayet oluşturacak egzersiz düzeyi de değişkendir.

Sendrom X tanısı alan ve talyum perfüzyon anormalliği olan hastalarda egzersize anormal ventriküler yanıt yani ejeksiyon fraksiyonunda azalma, bölgesel duvar hareket anormalliği olasılığı artmıştır (64-40). SPECT (Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi) görüntülemeyle hastalarda %13 ile %98 oranında miyokardiyal perfüzyon anormallikleri bildirilmiş ve bu farklılık hasta seçimindeki hassasiyetsizlikten olabileceği düşünülmüştür (65-67=41-43). Rosano ve ark. (44)'nın yapmış oldukları bir çalışmada %17 geri dönüşümlü talyum-201 heterojen perfüzyon defekti bildirmişlerdir.

Sendrom X'in patogenezinde ağırlıklı olarak mikrovasküler disfonksiyon, daha az sıklıkla anormal kardiyak ağrı sensitivitesi sorumlu tutulmaktadır (69-45). Sendrom X'deki mikrovasküler disfonksiyon birden çok mekanizmaya bağlı olabilir. Bunlar arasında;

- a. Fibröz ve mediyal hipertrofi gibi yapısal bozukluklar
- b. Endotel bağımlı veya endotelden bağımsız vazodilatasyonda bozukluk
- c. Membran Na-H değiştirici kanal aktivitesinde artışa bağlı düz kas hücrelerinde konstriktör cevabın artması
- d. Endotelin ve anjiotensin gibi lokal vazokonstriktör maddelerin daha fazla salınması
- e. Anormal nöral uyarılar
- f. Kardiyak sempatik disfonksiyon sayılabilir (69-45).

Varsayılan bu mekanizmaların her biri farklı prearteriyel damarı etkileyebilir. 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 ark. (37) tarafından sendrom X, geniş epikardiyal arterler ve arterioller arasındaki prearteriollerde (100-500 mikron çapında) mikrovasküler disfonksiyon şeklinde tanımlanmıştır. Mikrovasküler disfonksiyona bağlı prearterioller dilatasyonda bozukluk veya uygunsuz kontraksiyon cevabı sonucu küçük miyokardiyal alanlarda iskemi oluşmaktadır. Bu iskemik bölgeler normal alanları kuşatmıştır. Normal bölgelerdeki miyokard, kontraktilitede kompensatuar artış oluşturmakla birlikte bölgesel kontraktilite anormalliği meydana gelmektedir. Ayrıca küçük miyokardiyal alanlarda iskemi sonucu oluşan metabolik mediyatörler salınmakta fakat bu maddeler normal miyokardiyal alanlardaki kan akımı tarafından dilüe edilmektedir. Geleneksel teknikler ile bu markırlar tesbit edilememektedir (70-46).

Prearteriollerde uygunsuz kontraksiyon sonucu miyokarddan kompensatuar olarak adenosin salınımı ile yeterli kan akımı elde edilmeye çalışılır. Adenosin, kardiyak A1 ağrı reseptörüne etki ederek göğüs ağrısı, miyokardiyal fibriler yapıdaki A1 reseptör stimülasyonu nedeniyle ST segment değişikliklerine ve çalma mekanizması nedeniyle de subendokardiyal iskemiye neden olabilir (70-46).

Yapılan çalışmalarda normal koroner arterlere sahip anginalı hastalarda göğüs ağrısı algılamasında artış olduğu gösterilmiştir. Bu ağrının genel bir ağrı mı yoksa kalpten kaynaklanan bir ağrı mı olduğu kesinlik kazanmamıştır. Anginası olup

normal koroner arterlere sahip hastalarda çoğu zaman anginal semptomlar dirençli ve kötüleşir vasıfta olmasına rağmen prognoz iyidir. Bu hastalarda amaç, anginal semptomları kontrol altına almak, yaşam kalitesini yükseltmeye çalışmaktır. Genellikle beta blokerler adrenarjik tonusun artmış olduğu bu hastalarda ilk basamak tedaviyi oluşturmaktadır (71-47).

2.4. Yavaş Koroner Akım

2.4.1. Giriş ve Etyoloji

Angina pectoris nedeniyle koroner anjiyografi yapılan bazı hastalarda, tıkaçıcı epikardiyal koroner arter lezyonu olmadığı halde verilen opak maddenin distal vasküler yapılara geç ulaşması nadir olmayan bir durumdur. İlk kez 1972 yılında Tambe ve ark. (4) tarafından normal koroner anatomiye rağmen kontrast maddenin koroner arterler içinde yavaş ilerlediği fark edilmiş, bu durum KYA olarak isimlendirilmiştir. Bunun koroner mikrosirkülasyondaki anormalliklere bağlı olabileceği öne sürülmüştür. Küçük damarları tutan, skleroderması olan bir hastada yavaş akımın görülmesi bu durumu desteklemiştir (72-48).

Tebbe ve ark. (49), transseptal sol atriyum kateterizasyonu esnasında anjina ve ST elevasyonu gelişen bir hastaya yaptıkları anjiyografide KYA tespit etmişler ve mevcut durumu refleks arteriyoler rezistans artışına bağlamışlardır. Ancak Van Lierde ve ark. (50) KYA olan bir hastada ektazik koroner arterler ve normal koroner akım rezervi saptamışlar ve her hastada mikrosirkülasyonda bozukluk olmadığı, tromboz gibi faktörlerin de bu duruma yol açabileceği fikrini ortaya atmışlardır.

Mangieri ve ark. (7), tespit ettikleri 20 KYA hastasından yaptıkları sol ventrikül endomiyokardiyum biyopsisi sonucunda lümen boyutunda azalmaya neden olan damar duvarı kalınlaşması, mitokondriyel anormallikler ve glikojen içeriğinde azalma tespit etmişler; aynı hastalarda akım yavaşlamasının nitrogliserin ile düzelmediğini, dipridamol ile tüm etkilenen damarlarda akımın normalize olduğunu görmüşlerdir. Yine, mikrovasküler vazodilatör özelliği olan bir T-tipi kalsiyum kanal

blokeri olarak bilinen mibefradil, KYA'lı hastalarda koroner akımı belirgin ölçüde düzeltmiştir (51). Bu çalışmalar ile mikrosirkülasyondaki bozukluk açık olarak ortaya çıkarılmıştır. Bu bulgulardan yola çıkarak, KYA'nın, yine patogenezinde mikrovasküler bir bozukluk olduğu düşünülen kardiyak sendrom X'in bir alt grubu olduğu fikri öne sürülmüştür (12).

Günümüzde etyopatogeneze üzerinde durulan esas mekanizma mikrovasküler rezerv anormalliği olup, endotelial fonksiyonlarda bozukluk, vazokonstriktör yanıtın artması (76-52), endotelinin fazla salınması (77, 78=53,54), NO seviyesinin azalması (78-58) intrensek faktör bozuklukları veya adrenerjik hiperaktivasyonda ileri sürülen diğer mekanizmalardır.

KYA sekonder olarak da gelişebilmektedir. Akut koroner sendromlar, trombolitik tedavi ve perkütan koroner girişimler sonucu ortaya çıkabilir. Bu durum, distal mikrovasküler embolizasyona ve mikrovasküler inflamasyona bağlanmaktadır (79-55). Akut koroner sendrom tanısıyla (sıklıkla anstabil angina), koroner anjiyografi yapılan hastaların %1'inde KYA gözlenmektedir (80-56). TIMI-III çalışmasında anstabil angina pectoris tanısıyla koroner anjiyografi yapılan hastaların %4'ünde koroner arterleri normal ve/veya önemsiz koroner arter hastalığı tesbit edilmişti. Bu hasta grubunun anjiyografik doluşları anlamlı bir şekilde yavaş gözlenmiştir (81-57).

Cannon ve ark. (58) tarafından vazodilatatör rezervin azalmasından SV diyastol sonu basıncının sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Przybojewski ve ark. (59) KYA'lı 6 hastalık olgu sunumunda bütün hastalarda sol ventrikül diyastol sonu basıncının önemli derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ömek ve ark. (60) sol ventrikül diyastol sonu basınçları yüksek olan sendrom X'li hastaların ateroskleroz yönünden daha riskli olduklarını belirtmişlerdir. KYA sigara kullanan erkeklerde daha sık gözlenmektedir (84,85=61,62). KYA olan hastalarda Sendrom X'in aksine göğüs ağrısı daha çok kararsız angina özelliğindedir. KYA'lı hastalar sıklıkla istirahat sırasında olan göğüs ağrısı ile kliniğe başvururlar. KYA'lı hastalarda Sendrom X'ten farklı olarak efor testinde iskemik ST depresyonu ve efor anginası her zaman kliniğe eşlik etmeyebilir. Normal koroner akıma sahip hastalar ile karşılaştırıldığında ise KYA'lı hastalarda anormal EKG bulguları ve pozitif eforlu EKG görülmektedir.

Hastaların %30-75 oranında miyokard perfüzyon sintigrafisinde reversibl

perfüzyon anormallikleri görülmüştür (86-63). KYA'lı hastalarda miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi tesbit edilebilirken metabolik düzeyde iskemi olup olmadığı kesinlik kazanmamıştır. Arteriovenöz oksijen farkı ve laktat birikimi miyokardiyal iskeminin biyokimyasal yanıtlarıdır ve yapılan bir çalışmada, KYA olan hastalarda atrial pacing yöntemi ile pacing öncesi ve sonrasında laktat seviyesine ve arteriovenöz oksijen içeriğine bakılmıştır. Sonuç olarak sadece hastaların %17'sinde metabolik olarak iskemi bulgusu saptanmıştır (87-64).

Davutoğlu ve ark. KYA saptanan hastalarda koroner sinüsteki laktat düzeylerini incelemiş ve hesaplanan laktat düzeyi, istirahat ve maksimum kalp hızında anlamlı bir fark göstermemiştir. Bu da KYA'nın metabolik açıdan miyokard iskemisi ile ilişkili olmadığını göstermektedir (88-65). Dağdelen ve ark. (66) KYA saptanan hastalarda, TIMI kare sayısı ile miyokardiyal iskemi arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını intrakoroner ultrason ile incelemişlerdir. Bu çalışmada KYA olan olgularda koroner lümen değişiminin azaldığı gösterilmiştir. Ancak KYA olup koroner iskemisi olanlar ile KYA olup koroner iskemisi olmayan hastaların koroner lümen değişimi yönüyle her iki grup arasında farklılık tesbit etmemişlerdir. Çalışmanın sonucu olarak KYA olanlarda iskeminin koroner alan ve akım değişikliği ile ilgili olmadığı, temel patolojinin mikrovasküler seviyede olduğu ve mikrovasküler dolaşım bozukluğunun iskemiye yol açtığı düşünülmüştür (89-66).

KYA ile ilgili yapılan çalışmalar, hasta sayısı az, küçük çaplı çalışmalar olduğundan hastalığın tedavisi ve prognozu hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda semptomların tekrarladığı fakat prognozun iyi olduğu yönündedir. Fakat yinede miyokard infarktüsü gelişme olasılığının sağlıklı bireylere nazaran daha fazla olduğu bildirilmiştir (90-67).

Koroner arterlerin yapısı ve fonksiyonlarını detaylı olarak gösterebilen intravasküler ultrasonografi (IVUS) tekniği, fraksiyone akım rezervi (FFR) ve intrakoroner basınç (pressure-wire) ölçümlerinin gelişmesi ile normal koroner arter anatomisi olarak yorumlanan vakaların bazılarının, gerçekte lümen daralması ve düzensizliğine yol açmayan koroner arter lezyonlarına sahip olduğu gösterilmiştir (93, 94=68,69). Bu bağlamda, KYA'lı olan hastalarda yapılan araştırmalarda epikardiyal koroner arterlerde, boylu boyunca, lümeni daraltmayan yaygın kalsifikasyon, diffüz intimal kalınlaşma ve damar duvarında aterom plakları olduğu

saptanmıştır (9-11). Yine bu çalışmalarda, mikrosirkülasyondaki direnç artışını gösteren proksimal-distal koroner arter basıncı arasında (15.84 ± 12.11 normal değer 1-10 mmHg) ve FFR değerleri (0.83 ± 0.13 vs normal değer 1.0) arasında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmıştır (95, 96=70,71). Sonuçta, bu çalışmalar ile KYA'nın küçük ve büyük damarları tutan ve mikrovasküler dirençte artışa sebep olan aterosklerotik bir süreç olduğu kanaatine varılmıştır.

2.4.2. Klinik

Tıkaçıcı koroner arter hastalarında olduğu gibi KYA'lı hastalar, efor anginası, stabil olmayan anjina pectoris (USAP), ST elevasyonsuz MI ve ST elevasyonlu MI şeklinde prezente olabilirler(84=61, 97=54, 98-99=72-73, 100,101=74,75). KYA olan hastalarda göğüs ağrısı Sendrom X'den farklı olarak daha çok kararsız anjina özelliğindedir ve istirahatte gözlenir. Yine Sendrom X' den farklı olarak KYA'lı hastalarda anormal istirahat EKG'si ve pozitif efor testi her zaman kliniğe eslik etmeyebilir. Ancak normal koroner akıma sahip hastalarla karşılaştırıldığında anormal istirahat EKG'si ve pozitif efor testi daha sık görülmektedir (61, 62). Bu hastaların %30-75'nin miyokard perfüzyon sintigrafisinde miyokardiyal perfüzyon bozukluğu vardır (63, 76). Hastaların %80' den fazlasında tekrarlayan anjina atakları olup yaklaşık 1/3'ü acil olarak hastaneye başvurma gereksinimi duyar (61, 75, 77). Ayrıca KYA'lı hastalarda QT süresi de etkilenebilmektedir. Fakat bu durumun ventriküler aritmi ve ani kardiyak ölümle ilişkisi kesin değildir (78).

KYA'lı hastaların genel demografik özellikleri hakkında yeterli bilgi yoktur. Ancak daha çok sigara içen erkeklerde görüldüğü bilinmektedir. M.Yazıcı ve ark. (79) 'nın yaptığı çalışmada KYA'lı hastalarda hipertansiyon %58, diyabet %22, dislipidemi %45, ailede KAH öyküsü %45, sigara içiciliği %80 oranında saptanmıştır .

2.4.3. Tanı

Anjiyografik olarak koroner akımın değerlendirilmesi, önceleri, koroner arterlerin tamamen dolması için geçen sürenin kaç kalp atımı kadar olduğuna

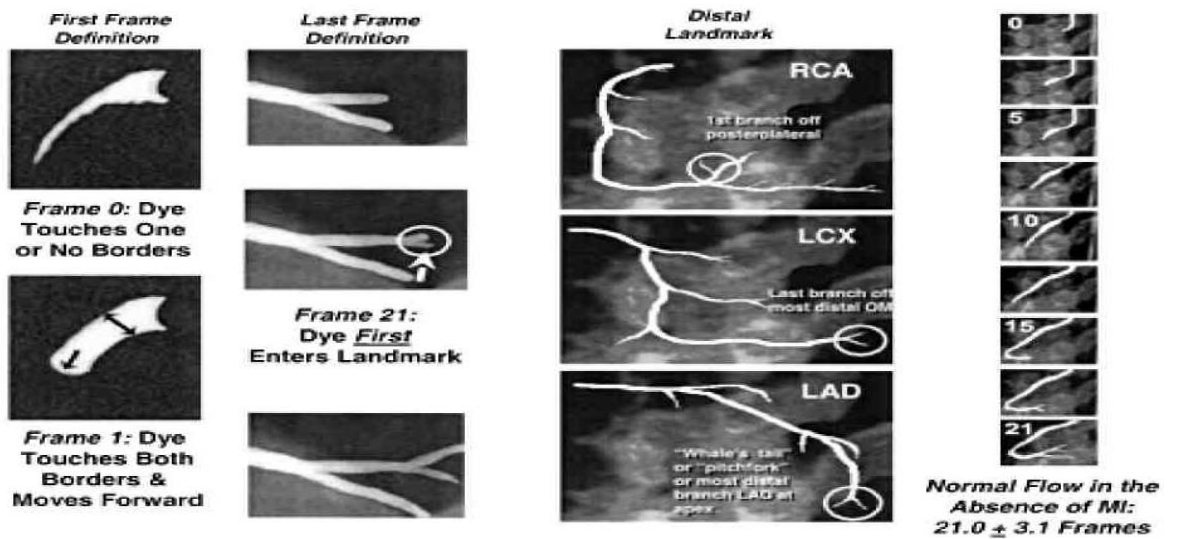
bakılarak yapıldı (74). 1985'te TIMI çalışma grubunun oluşturduğu TIMI akım derecelendirmesi (TIMI flow grading), trombolitik tedavi yapılan hastalarda sorumlu arterdeki akımı değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır (Tablo-1) (60). Trombolitik ajanın etkinliği ve kötü sonuçlar açısından yüksek riskli olan hastaları tespit etmek için bu derecelendirme kullanılmıştır (80-85). Ancak görsel değerlendirme yapılması nedeniyle kişiler arası değişkenlik fazlaca olabilmektedir. Bu nedenle, koroner akımı standardize etmek için TIMI-4 çalışmasında TIMI kare sayısı (The TIMI frame count) kavramı geliştirilmiştir (86). Sonrasında, Gibson ve arkadaşları, objektif ya da kantitatif olarak değerlendirilecek şekilde bunu düzenlemişlerdir (87). Bir koroner arterin kontrastla dolmaya başlamasından distalde belirlenmiş bir noktaya ulaşması için gereken zaman sine-kare sayısı (cineframe) olarak hesaplanmıştır. Şekil-1'de görüldüğü gibi ilk kare, arter orijinini tamamiyle doldurup her iki kenarına dokunması ve ilerlemeye başlaması olarak, son kare ise, her bir koroner için belirleyici bir distal damara ulaşması olarak belirlenmiştir. Sol ön inen arter (LAD) için bıyık (moustache) olarak adlandırılan distal bifurkasyon, sirkumfleks arter (Cx) için sorumlu lezyonu kapsayan en uzun dalın distal bifurkasyonu, sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arterin (PL) ilk yan dalının ilk görüldüğü noktadır.

Tablo 1. TIMI akım derecelendirmesi	
TIMI 0: Perfüzyon yok	Oklüzyon noktasının distaline antegrad akım yok
TIMI 1: Perfüzyon olmadan penetrasyon	Kontrast madde obstrüksiyonun ötesine geçer, fakat sine çekimi sırasında distaldeki tüm koroner yatağa ulaşamaz.
TIMI 2: Parsiyel perfüzyon	Kontrast madde obstrüksiyonu geçer, koroner yatak distaline ulaşır. Bununla birlikte, distal damara kontrast maddenin girişi, ilerlemesi ve/veya distal yataktan temizlenme hızı diğer koronerlere kıyasla daha yavaştır.
TIMI 3: Komplet perfüzyon	Distal anterograd akım ve temizlenme hızı, proksimal akım ve diğer koronerler kadar çabuk olur.

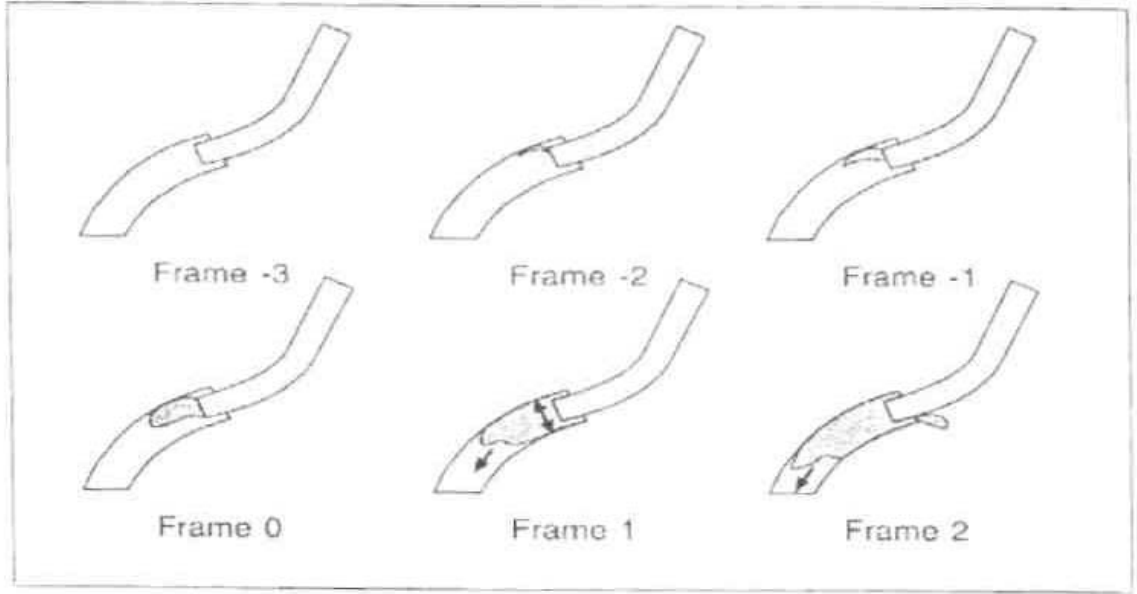
2.4.4. Düzeltilmiş TIMI Frame Sayısı ve Sayma Yöntemleri

Gibson ve ark. (87). akut miyokard infarktüsü (MI) olmayan 78 hastada TIMI kare sayılarını hesaplamışlar ve RCA ($20,4 \pm 3,0$ kare) ile Cx ($22,2 \pm 4,1$ kare) arasında TIMI kare sayılarını birbirine benzer bulmuşlardır. LAD'de proksimalden distal çatala kadar olan mesafe diğer koroner arterlerden daha uzun olduğundan LAD TIMI kare sayısı RCA ve Cx'in TIMI kare sayısından anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Tüm koroner arterlerin standardize edilmesi için Gibson, LAD kare sayısını Cx ve RCA'den elde edilen kare sayılarının ortalamasına bölmüş sonuç olarak 1,7 sabit sayısını elde etmiştir. LAD kare sayısını 1,7 ile böldüğümüzde elde edilen sayı düzeltilmiş TIMI kare sayısıdır. Bu verilere göre, yapılan araştırmalarda bu değerlerin belirlenmiş standart sapmaları üzerinde kare sayısına sahip olan ve akımda yavaşlamaya neden olabilecek gözle görülebilen darlık vs.'ye sahip olmayanlar KYA hastaları olarak adlandırılmıştır. Özellikle uygulanabilirliği çok kolay olan bu yöntem zaman zaman daha invaziv bir yöntem olan intrakoroner Doppler ölçümleri kadar güvenilir bulunmuştur (88). İlk TIMI karesini belirlemede 3 kriter kullanılır. Bunlar:

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



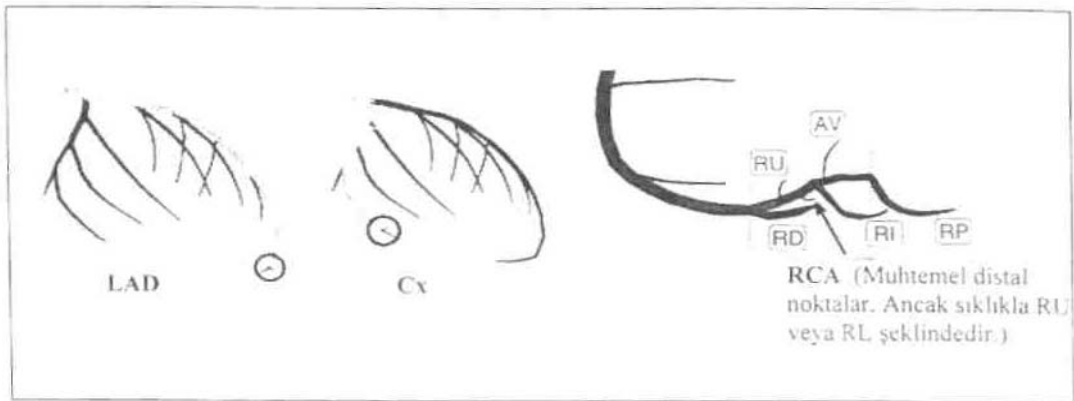
Şekil 1. TIMI kare sayı metodu. İlk ve son kare tanımlaması ve distal belirleyici noktalar (87). Anjiyografik görüntüler.



Şekil 2. İlk TIMI karesinin belirlenmesi. -3,-2, ve -1. karelerde kontrast madde koroner ostiumu tam doldurmamıştır. Kare 0 da yine tam dolmuş bir koroner ostium yokken kare 1 de ostiumun kontrastla dolduğu ve kontrastın ileri doğru harekete başladığı görülmektedir. Kare 1 başlangıç karesi olarak seçilir.

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)'in distal çatalı
- ✓ Sirkumfleks (Cx) arterde en uzun segmentinin distal çatalı
- ✓ Sağ koroner arter (RCA)'de posterolateral arterin ilk dalı (Şekil-3).



Şekil 3. Her koroner arterin distal belirteçleri.

LAD ve Cx de TIMI kare sayısını belirlemek için kaudal açılı sağ ve sol anterior oblik görüntüler, RCA da ise hafif kraniyal açılı sol anterior oblik görüntü en uygun olanıdır.

2.4.5. Tedavi

KYA'lı hastalar için kesinleşmiş bir tedavi protokolü yoktur. Klasik antianginal ilaçların bu hastaların tedavisindeki değeri sınırlıdır (51). Genellikle ilaçlar ile yapılmış küçük çaplı yayınlar mevcuttur. Mangieri ve ark'nın (7) yaptığı bir çalışma KYA'nın intrakoronar dipiridamol infüzyonu ile normale döndüğünü göstermiştir. Bu çalışmada nitrogliserinin ise koroner yavaş akımı düzeltmediği gösterilmiştir. Bunun nedeni nitrogliserin ancak 200 mikrondan büyük çaplı koroner arterleri dilate etmesidir. Oysa dipiridamol 200 mikrondan küçük arteriollere etki edebilmektedir. Bu bulgular KYA'lı hasta grubunda patolojinin mikrovasküler düzeyde olduğunu ve mikrovasküler direncin artmış olduğunu desteklemektedir.

Kurtoğlu ve ark. (8) yaptıkları bir çalışmada, 25 KYA'lı hastaya uygulanan oral dipiridamol tedavisinin yavaş akımı belirgin derecede düzelttiğini ve hastaların 2/3'ünde semptomların tamamen geçtiğini, 1/3'lük geri kalanların ise şikayetlerinin azaldığını gözlemlemişlerdir. Bu çalışma dipiridamolün oral olarak tedavi amacıyla kullanılabileceğini göstermektedir. Dipiridamol KYA'lı hastalarda fonksiyonel bir düzelme sağlasa da mikrovasküler seviyedeki histopatolojik değişiklikleri düzeltmemektedir.

Beltrame ve ark'nın (89) yaptığı bir çalışmada dipiridamol verilen KYA'lı hastaların tekrarlanan koroner anjiyografilerinde TIMI kare sayısında azalma gözlenmiş fakat kontrol grubuna göre anlamlı derecede gecikmenin devam ettiği gözlenmiştir. Stabil angina tedavisi için kullanılan kalsiyum T-kanal antagonisti mibefradil ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Mibefradil kullanımı ile koroner akım hızında belirgin düzelme elde edilmiştir. Ayrıca bu ilacın uzun dönem kullanımıyla anginada azalma sağladığı gözlenmiştir (51).

Demirkol ve arkadaşları egzersiz MPS'de iskemik olarak değerlendirilen KYA'lı hastalara dipiridamol ile MPS yapmışlar ve 17 kişinin hepsinde de perfüzyonunun düzeldiğini göstermişlerdir (76). Yine son zamanlarda yapılan bir

çalısmada dipiridamolün oral kullanımının KYA'lı hastalarda ultrasonografik ölçümle brakıyal akım aracılı vazodilatasyonda artısa neden olduğu gözlenmistir (90). Bu hastalarda rutin onaylanmış bir tedavi olmamasına rağmen, antiiskemik tedaviye ilaveten statinler, antiinflamatuvar ve antitrombotik pleotropik etkileri nedeni ile endotel fonksiyonlarını düzeltmek amacıyla verilebilir (91).

2.10. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi

Nükleer kardiyolojide en sık kullanılan yöntemdir. Miyokard perfüzyon SPECT, bilinen ve şüpheli iskemik kalp hastalığı olgularının tanısı, tedavi sonrası izlenmesi ve prognozlarının belirlenmesinde sık olarak kullanılmaktadır. Sol ventrikül (LV) fonksiyon bozukluğu olan olgularda, canlı miyokard dokusunun varlığının gösterilmesinde, revaskülarizasyondan yararlanacak olguların doğru seçilmesini sağlamakta ve revaskülarizasyon sonrası olgunun izlenmesini kolaylaştırmaktadır. Tekniğin esası istirahatte ya da egzersiz/farmakolojik stres sonrasında intravenöz yoldan uygulanan radyoaktif maddenin miyokarddaki dağılımlarının gamma kamera ile belirlenmesine dayanır (92).

Koroner arter stenozu varlığında istirahat koşullarında miyokardiyal kan akımı normal sınırlarda tutulabilirken, stres koşullarında artan kan akımı ihtiyacı karşılanamaz ve stenotik damarlar tarafından sulanan bölgelerdeki kan akımı miktarı normal olan damarların suladığı bölgelere oranla düşük olur. MPS'de stres ve rest sırasında elde edilen imajlar karşılaştırılır. Stres görüntülerinde perfüzyon defekti izlenen alanların restte dolması durumuna iskemi veya reversibl defekt; doluş olmamasına infarkt veya fiks (irreversibl) defekt adı verilir (92,93).

Miyokart perfüzyon sintigrafisinin elektrokardiyografi (EKG) ile senkronize olan şekline 'Gated Single Photon Emission Computerized Tomography' (GSPECT) denmektedir. Bu yöntemle tek seferde miyokart perfüzyonu, sol ventrikül EF, ventrikül hacimleri, duvar hareketleri, duvar kalınlaşması ve miyokart canlılığı tespit edilebilmektedir (93-94).

2.10.1. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinin Klinik Uygulamaları:

Miyokart perfüzyon sintigrafisinin başlıca klinik uygulamaları şu şekildedir:

- ✓ Miyokart iskemisinin veya skarın varlığı, lokalizasyonu, yaygınlığı ve şiddetinin değerlendirilmesi
- ✓ Anjiyografideki koroner stenozun bölgesel perfüzyona etkisinin değerlendirilmesi
- ✓ Miyokart infarktüsü sonrası ve non-kardiyak cerrahi öncesi risk ve prognoz değerlendirilmesi
- ✓ Miyokart canlılığının değerlendirilmesi ve revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel düzelmelerin öngörülmesi
- ✓ Akut göğüs ağrısı sendromlarında koroner ve koroner dışı nedenlerin ayırt edilmesi
- ✓ Koroner revaskülarizasyon işlemleri, yaşam tarzı değişikliği ve tıbbi tedavinin etkinliğinin izlenmesi
- ✓ İskemik kardiyomyopatinin idiyopatik olandan ayırt edilmesi (92).

2.10.2. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinde Kullanılan Radyofarmasötikler

MPS de kullanılacak ideal bir radyofarmasötiğin taşınması gereken özellikler şu şekildedir (95,96) :

1. Kan akımı ile orantılı miktarda miyokard dokusu tarafından tutulabilmesi.
2. Kalpten ilk geçiş esnasında doku tutulumunun yeterli düzeyde olması.
3. Çekim tamamlanana kadar dokuda kalabilmesi.
4. Çekim tamamlandıktan sonra en kısa zamanda vücuttan atılabilmesi.
5. Görüntü kalitesini yüksek tutacak düzeyde enerjiye sahip olması.
6. Hastanın maruz kaldığı radyasyon dozunun düşük olması.
7. Kolay ve ucuz yoldan elde edilebilmesi.

MPS’de kullanılan radyofarmasötikler temel olarak iki gruba ayrılır (96) ;

1. Tl-201

2. Teknesyum-99m (Tc-99m) ile bağlı ajanlar:

- a) İzonitriller
- b) Difosfin kompleksleri
- c) BATO bileşikleri

1. Talyum-201 (Tl-201)

Tl-201, miyokardiyal perfüzyon çalışmalarında sık kullanılan radyonüklidlerden biridir. Siklotron ürünü olan Tl-201' in yarı ömrü 73 saattir. Elektron yakalama ile bozunur. 69-81 keV (%98) X ışını, 135 keV (%3) ve 167 keV (%10) gamma fotonları yayar (96). Tl-201 potasyum analogudur. K⁺ gibi, Na-K ATPase pompası ile aktif transportla hücre membranını geçerek hücre içine girer (96). Tl-201'in miyokarddaki tutulumu koroner kan akımı ve hücre canlılığı ile ilgilidir. Tl-201 uptake' i hızlı olup, kandan ilk geçişte %88' i temizlenir ve sadece %4' ü miyokard dokusu tarafından tutulur. Normalde talyumun kalpteki yarılanma süresi enjeksiyonu takiben 4-5 saattir. Vücuttan böbrekler yolu ile atılır ve kritik organ böbreklerdir (3-5 rad/mCi).

Tl-201'in düşük enerji düzeyi nedeniyle atenüasyon problemleri ve rölatif uzun fiziksel yarı ömrü nedeniyle radyasyon dozunun yüksek olması söz konusudur. Maksimum efor düzeyinde Tl-201'in enjekte edilmesinden 10 dakika sonra stres, ve 3-4 saat sonra istirahat görüntüleri alınır. Eğer stres ve istirahat görüntülerinde sabit perfüzyon defekti izleniyorsa ek doz Tl-201 enjekte edilerek (reenjeksiyon), reenjeksiyon görüntüleri alınır. Stres ve istirahat görüntülerinde izlenen sabit perfüzyon defektlerinin yaklaşık %50'sinin reenjeksiyon görüntülerinde düzeldiği bilinmektedir (97).

2. Teknesyum 99m'e Bağlı Radyofarmasötikler:

Tl-201'in enerjisinin gama kameralar için ideal olmaması ve uzun yarı ömrü nedeniyle düşük dozda (3-4 mCi) kullanılması miyokard perfüzyon sintigrafisinde suboptimal görüntü alınmasına yol açmaktadır. Tc-99m'in 140 keV'lik gama enerjisi gama kameralar için idealdir ve molibden jeneratöründen elde edildiği için ucuz ve erişimi kolay bir radyofarmasötiktir. Gerek olduğunda acil çalışmalar için de kullanılabilir (96). Bu nedenle bazı araştırmacılar teknesyumla işaretli değişik

miyokard ajanları geliştirmiştir.

a) İzonitriller: Klinikte bugüne kadar üç izonitril bileşiği kullanılmıştır.

Tc-99m-t-butil izonitril (TBI): Akciğer ve karaciğer tutulumu fazladır. İnferior duvar atenüasyonu karaciğer tutulumunun fazla olması nedeniyle belirgindir.

Tc-99m-karboksiisopropil izonitril (CPI): Miyokarddan hızla uzaklaşıp karaciğerde birikir (98).

Tc-99m-metoxisobutylisonitrile (MIBI): Tc-99m methoxisobutylisonitrile (Tc-99m MIBI), izonitril grubu içinde klinik kullanımda en iyi biyolojik özelliğe sahip miyokardiyal perfüzyon ajanı olmakla birlikte bu grubun içinde miyokard/background oranı görüntüler için en uygun olandır(98). MIBI'nin miyokard tutulumu kan akımı ile orantılıdır. Miyokarddan ilk geçiş sırasında tutulumu Tl-201 den daha azdır (%65). Miyokarddaki temizlenme oldukça yavaştır (T ½: 5-6 saat) ve enjeksiyondan 3-4 saat sonraki redistribüsyonu yok denecek kadar azdır. Miyokard hücrelerindeki tutulum mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber hücre membranı ve mitokondri arasındaki konsantrasyon ve potansiyel gradiyentine bağlı olarak pasif transportla geçtiği ileri sürülmektedir. MIBI'ni büyük çoğunluğu mitokondriler tarafından tutulmaktadır. Hafif hücre zedelenmesinde hücre içi tutulumunun arttığı, ağır hücre yaralanmalarında ise bütünlüğün bozulmasına bağlı olarak tutulum yoğunluğunun azaldığı gösterilmiştir. Primer atılımı hepatobiliyer sistem ile gerçekleşmektedir. 24 saatlik üriner atılım %27'dir (99).

b) Difosfin kompleksleri:

Tc-99m Q3 ve Q12 (Tc-99m Furifosmin): Tutulumu koroner kan akımı ile orantılıdır. İlk 5 dakikada enjekte edilen dozun %3'ü kalpten atılır. Tl-201 ile yapılan çalışmalarda, perfüzyon defektlerinin gösterilmesinde iki ajan arasında farklılık olmadığı ve Q3 ile alınan görüntülerin daha kaliteli olduğu bildirilmiştir. Q12 katyonik ve lipofilik bir ajandır, farmakokinetiği Tc-99m MIBI veya tetrafosmine benzer fakat hepatobilier ekskresyonu daha hızlıdır (100).

Tetrafosmin: Tc-99m tetrafosmin difosfin kompleksleri arasında en başarılı bulunandır. Lipofilik, katyonik bir difosfindir. Kan klirensi hızlıdır. Tutulum

mekanizması MIBI'ye benzer ve miyosit mitokondrisinde birikir. Ortalama ilk geçiş ekstraksiyon fraksiyonu %54'tür (101). Minimal düzeyde redistribüsyonu mevcuttur. Hepatobiliyer sistemden atılımı hızlıdır. Stres görüntüleri enjeksiyondan 5-10 dk, istirahat görüntüleri 30 dk sonra alınır. Barsak ve böbreklerden eşit oranda atılım gösterir.

c) BATO bileşikleri:

Teboroksim: Nötral, lipofilik bir bileşiktir. Miyosite pasif difüzyonla geçer. İlk geçiş ekstraksiyon fraksiyonu %70'in üzerindedir. Ancak miyokarddan çok hızlı atılır ve 5 dakika sonundaki ekstraksiyonu Tl-201 ile aynı olur (97). Büyük oranda hepatobiliyer sistemden atılır.

NOET (N-ethoxy-N-ethyl-dithiocarbamate): Tc-99m nitrido (N-NOET) nötral lipofilik miyokardial görüntüleme ajanıdır. İlk geçiş ekstraksiyonu %89'dur, ancak kandan temizlenmesi çok yavaştır. Redistribüsyona uğradığı gözlenmiştir (102).

2.10.3. Kardiyak Stres Amacıyla Uygulanan Testler

Egzersiz Stress Protokolü: Hastanın fizik egzersiz yoluyla kardiyak fonksiyonlarının üst düzeye dek artırılması yoluyla rölatif iskeminin oluşturulması ve bu esnada oluşan EKG değişikliklerinin monitorizasyonudur. Treadmill (yürüme bandı) ya da bisiklet ergometrisi yöntemleri kullanılır. En çok kullanılan protokol Bruce protokolüdür. Düşük egzersiz kapasiteli hastalar için modifiye Bruce ve Naughton-balke gibi farklı protokoller de uygulanmaktadır. Ayrıca, düşük seviyeli dinamik egzersizin farmakolojik stres ajanları ile kombine kullanımı da mümkündür (103).

Hastanın stres çalışmasından önce en az dört saat aç kalması ve son 48 saat içinde kardiyak yakınması olmaması gerekir. Tıbbi açıdan kontrendikasyon yok ise kalp hızı ve kan basıncını etkileyecek ilaçlar (kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, uzun etkili nitratlar vb.) en az 24-48 saat önce kesilmelidir (104).

Teste başlamadan önce radyofarmasötüğün rahat uygulanabileceği IV yol açılmalıdır. Egzersiz testinde hastanın yaşına göre hesaplanan maksimum kalp hızının (220-yaş) en az % 85'i olan hedef kalp hızına ulaşılması hedeflenir. Egzersiz

sırasında bu hıza ulaşıldığında veya egzersiz testi sonlandırma kriterlerine göre sonlandırmayı gerektirecek iskemik semptomlar ve/veya EKG’de iskemi bulguları oluştuğunda radyofarmasötik enjeksiyonu yapılarak bir dakika daha egzersize devam edilir (105,106).

Egzersiz Testi Sonlandırma Endikasyonları (106):

- Hedef kalp hızına ulaşılması
- Hastanın isteği
- Dispne veya baygınlık hissi, senkop, göz kararması
- Göğüs ağrısı
- Ataksi, kladikasyon
- Ventriküler taşikardi
- Atrial taşikardi veya fibrilasyon
- İkinci veya üçüncü derece AV blok gelişimi
- 3mm’den fazla ST segment depresyonu
- 2mm’den fazla ST segment elevasyonu
- Sistolik kan basıncında düşme (bazal değere oranla 10 mmHg düşme)
- Sistolik kan basıncının 240; diyastolik basıncın 120’nin üzerinde olması

Egzersiz stres testi için mutlak kontrendikasyonlar (106):

1. 48 saat içinde yeni angina atağı, kararsız angina veya konjestif kalp yetmezliği
2. 2-4 gün içinde, yeni geçirilmiş miyokard infarktüsü
3. Kontrolsüz sistemik (sistolik > 220 mmHg, diyastolik > 120 mmHg) hipertansiyon
4. Ciddi pulmoner hipertansiyon
5. Tedavi edilmemiş hayatı tehdit eden aritmiler
6. Dekompanse konjestif kalp yetmezliği
7. İleri derece AV blok (pacemaker'sız)
8. Akut miyokardit veya perikardit olması

Egzersiz stres testi için göreceli kontrendikasyonlar (106):

1. Ciddi mitral veya aort darlığı
2. Ciddi obstruktif kardiyomyopati
3. Akut sistemik hastalık bulunması
4. Nörolojik ve ortopedik hastalık
5. Ciddi pulmoner hastalık
6. Periferik vasküler hastalık
7. Ciddi kondisyon bozukluğu
8. Egzersiz protokolüne uyum sağlayamama gibi egzersiz protokolünü bozabilecek durumlar

Farmakolojik stres protokolleri:

Ortopedik, nörolojik ya da periferik vasküler problemleri nedeniyle fizik egzersiz yapması uygun olmayan veya KAH'ı bilinen ya da kuşku edilen ancak egzersiz testi suboptimal değerlendirilebilecek hastalarda alternatif bir yaklaşımdır. Dipiridamol ve adenozin gibi koroner vazodilatör ajanlar veya dobutamin gibi pozitif inotropik ajanlar kullanılmaktadır (107). Test sırasında EKG ve kan basıncı izlenmelidir.

Adenozin: Endojen olarak üretilen tek stres ajanıdır. Dipiridamolünde hücre içi etkisini kontrol eden bir pürindir. A₂ reseptörüne bağlanarak hücre içi siklik AMP düzeyini artırır. Vazodilatasyona neden olur. Yarılanma süresi iv enjeksiyonu takiben 4-10 saniyedir. Bu kısa yarılanma süresi nedeniyle vazodilatasyon ve oluşabilecek yan etkilerin kontrolü kolaydır. Adenozin kalp atım hızında orta dereceli bir artışa (10-15 atım/dak), kan basıncında hafif bir düşüşe (10-15 mmHg) neden olur. Adenozin ve dipiridamolün koroner hiperemi oluşturmaları arasında bir fark görülmemiştir. İnfüzyon sırasında oluşan semptomlar dipiridamolden daha sık olmakla birlikte kontrolü daha kolaydır. Kontrendikasyonları; 2. ve 3. derece kalp bloğu olan hastalarda bloğu artıracığı için kullanılmamalıdır. A_{2b} reseptörleri ile etkileşerek bronkospazma neden olduğu için astımlı hastalarda kullanılmamalıdır(108).

Dipiridamol: Adenezonin hücrel uptake'ini ve adenzin deaminazı inhibe ederek, interstisyel adenzin seviyesini artırır, yani dipiridamol adenzin üzerinden indirekt yolla etki eder. Etkinin indirek olması nedeniyle etkinin başlangıcı, süresi ve bitiş i adenzinden daha uzundur. Klasik uygulama; 0.56 mg/kg dozunda, 4 dakika iv infüzyon şeklindedir. Koroner kan akımı bazal seviyesine göre 2,5 ile 6 kez artırır. Koroner kan akımındaki yarılanması 30 dakikadır. Stenoz olan arterlerde vazodilatasyon kapasitesi normal koroner arterden düşük olduğundan kan akımında heterojen dağılıma neden olur. İskemi oluşumunu uyaran muhtemel mekanizmalar;

-Akımın artması ile distal bölgede perfüzyon basıncının düşüşü ve buna bağlı olarak subendokardiyal bölgede iskemi oluşması

-Akımın subendokardiyumdan subepikardiyuma doğru yön değiştirme si

-Yaygın vazodilatasyona bağlı olarak yüksek dirençli kollateral damarlarda akımda azalma olarak sıralanabilir.

Vazodilatör farmakolojik stres testi için kontrendikasyonlar (106);

(egzersiz stres testi için olanlara ek olarak)

Mutlak Kontrendikasyonlar

- Bronkospazm, pulmoner hastalık (pulmoner hipertansiyon, astım),
- Ciddi pulmoner hastalık nedeni ile entübasyon geçirenler,
- Bronkospazm tedavisi için metilksantin kullananlar,
- İleri derece AV blok veya Hasta Sinus Sendromu olanlar,
- Son 48 saat içinde geçirilmiş MI veya kararsız anginal atak.

Göreceli Kontrendikasyonlar

- Ciddi aort stenozu
- Ciddi obstruktif hipertrofik kardiyomyopati,
- Ciddi sinus bradikardisi (kalp hızı < 40atım/dakika)

Dobutamin: Sentetik bir katekolamindir. Kuvvetli β_1 , zayıf α_1 ve β_2 reseptör agonistidir. Düşük dozlarda inotropik ve yüksek dozlarda α_1 reseptörlerini etkileyerek kronotropik etki yapar ve bu etkilerinden dolayı dinamik egzersizi taklit

ederek farmakolojik stres ajanı olarak kullanılır. 5 µg/kg/dk dozda başlanıp 3'er dakika aralıklarla artırılarak maksimum kalp hızına ulaşana kadar en fazla 40 µg/kg/dk dozuna çıkılır. Sistolik kan basıncı ≥ 210 mmHg olması, ≥ 2 mm ST segment depresyonu, supraventriküler veya ventriküler aritmiler, ciddi anjina ve diğer tolere edilemeyen semptomlar dobutamin infüzyonunun sonlandırılma endikasyonlarını oluşturur (109).

Astımlı hastalarda kullanımı güvenlidir. Yan etkiler, göğüs ağrısı, baş ağrısı, çarpıntı, flushing, kol-bacak ağrısı, parestezi, bulantı ve hastaların %20'sinde gözlenen paradoks hipotansiyondur. Kontrendikasyonları; yeni geçirilmiş MI, stabil olmayan anjina, sol ventrikül çıkım obstrüksiyonları ve kontrol edilemeyen taşiaritmilerdir (106,109).

2.4.4. GATED Miyokard Perfüzyon SPECT Görüntüleme

EKG Gated SPECT çalışması miyokard perfüzyon sintigrafisinde rutin haline gelmiş, noninvaziv ve kolay uygulanabilir bir tetkiktir. EKG Gated miyokard perfüzyon SPECT ile stres ve istirahat çalışması sırasında sol ventrikül miyokard perfüzyonu duvar hareket ve kalınlaşması değerlendirilirken sol ventrikül volümü ve ejeksiyon fraksiyonu hakkında da bilgi edinilebilmektedir. Sayımlar EKG ile senkronize bir şekilde toplanır. EKG'deki R-R aralığı 8-16 (en sık 8) eşit aralığa bölünür. Miyokarttan gelen sayımların toplanacağı kalp atım aralığı (pencere) genellikle %20'ye ayarlanır, disritmik atım varlığında %50-80'e ayarlanabilir. Ayarlanan pencere aralığı dışında kalan sayımlar görüntüye alınmaz. Toplanan tüm görüntüler dinamik bir görüntü oluşturacak şekilde bilgisayar tarafından yeniden düzenlenir. Kaliteli görüntü için yeterli sayım istatistiği oldukça önemlidir. Aritmi varlığında (atriyal fibrilasyon, prematür ektopik vuru, kardiyak blok gibi) Gated görüntünün sayım istatistiği ve kalitesinin yeterli olmayacağı bilinmelidir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda, Gated SPECT'in, sol ventrikül EF için altın standart kabul edilen yöntemlerle uyumunun yüksek olduğu gösterilmiştir (110).

Bir günlük istirahat/stres protokolüne göre istirahate 8-10 mCi (296-370 MBq) Tc-99m MIBI iv enjekte edildikten 30-60 dakika sonra görüntü alınır. Hastalar bir EKG monitörüne bağlanır. Veriler gama kameranın step ve shoot biçiminde sağ

anterior oblik 45°'den ve sol posterior oblik 45°'ye doğru 180 derece rotasyon yaptığı 64 açılı, her frame 20-25 saniyeli ve her açıdan 8 temporal frame elde edilecek şekilde, 6.4 ± 0.2 mm'lik maksimum piksel boyutunda 64x64 matrikste kaydedilir. İstirahat çalışmasından sonra stres yaptırılır. Pik egzersizde 22-25 mCi (814-925 MBq) Tc-99m MIBI iv olarak enjekte edilir. Egzersizden 15-30 dakika sonra ya da farmakolojik stresden 30-60 dakika sonra görüntüler alınır (110).

İstirahat ve stres çalışmalarından elde edilen verilerin Butterworth filtresi (cutoff frequency = 2.5, 0.3 cycle /piksel, filtre order = 5) kullanılarak transvers, sagittal ve koronal düzlemlerde kesit rekonstrüksiyonları yapılır.

2.4.5. GATED MPS Bulgularının Değerlendirilmesi:

Egzersiz sonrası elde edilen MPS görüntülerinde izlenen perfüzyon defekti, rest görüntülerinde normale dönüyorsa buna redistribüsyon veya reversibilite, stres ve rest görüntülerinde defektte değişiklik izlenmiyorsa, fiks veya reversibl olmayan defekt denir. Anormal perfüzyon saptanan bölgenin yaygınlığı, rest görüntülerinde akciğer tutulumu, stres görüntülerinde geçiçi LV dilatasyonu kötü prognoz göstergeleridir (111).

Miyokard perfüzyonunun daha doğru değerlendirilmesi, yorumcuya ait veya yorumcular arası raporlama farklarının azaltılması amacıyla verilerin kantifiye edildiği çeşitli bilgisayar yazılımları kullanılmaktadır. Bu yazılımlar üç boyutlu olarak hazırlanmış kardiyak görüntüleri normal şablonlarla karşılaştırarak defektif alanların lokalizasyonlarını, genişlik ve şiddetini tespit etmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan yazılımlar; Cedars-Sinai Quantitative Perfusion SPECT (QPS), Emory Cardiac Toolbox (ECT), 4D-MSPECT'tir. Bu yöntemlerde ham kısa aks imajları, ana koroner damar sulama alanlarına göre (3 segment), miyokardiyal duvarlara göre (5 segment) veya 17/20 eşit alan halinde segmentlere bölünerek incelenir. Bu programların kullanımında dikkat edilmesi gereken husus ekstrakardiyak aktivitenin minimum olması gerekmektedir. Fazla karaciğer veya barsak aktivitesi olan görüntülerde miyokardın sınırları manuel olarak seçilir. En yüksek sayımın toplandığı nokta ile her segment ayrı ayrı karşılaştırılarak, her segmentin perfüzyon, reversibilite, defekt skoru ve yayılımı, hareket ve kalınlık oranları

hesaplanabilmektedir. Polar haritalar oluşturularak her bir segmentin perfüzyonuna 0-4 arası bir değer [0: normal perfüzyon, 1: hafif azalmış perfüzyon (kesin olarak anormal değil), 2: orta düzeyde azalmış perfüzyon (kesin olarak anormal perfüzyon), 3: belirgin azalmış perfüzyon, 4: radyoaktif madde tutulumu yok] verilerek defekt skoru otomatik olarak hesaplanır. Böylece stres ve rest görüntüleri için Toplam Stres Skoru (SSS), Toplam Rest Skoru (SRS) ve Fark Skoru (SDS) otomatik olarak hesaplanır (112). Sonuçta; SRS infarkte alanları, SDS ise iskemik alanları temsil etmektedir (112).

Bölgesel duvar hareketi ve duvar kalınlaşması

Endokardiyal hattın her alandan toplanan sayımlara göre belirlenmesini takiben, bir noktanın sistol sonu (ES) ve diyastol sonu (ED) konumlarının hesaplanarak otomatik program yardımıyla duvar hareketleri tespit edilmektedir. Bölgesel duvar kalınlığı ise, o alanın bir kardiyak siklus sırasında izlenen parlaklık derecesi ile değerlendirilir. Gated SPECT ile hesaplanan duvar hareketlerinin ve kalınlıklarının, iki boyutlu ekokardiyografi ile iyi korelasyon gösterdiği bildirilmektedir(65).

Kalınlık hesaplamada kullanılan formül;

$$\% \text{ Kalınlık} = \{ (\text{ES sayım} - \text{ED sayım}) / \text{ED sayım} \} \times 100$$

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve sol ventrikül hacmi

Sol ventrikül EF değeri kardiyak performansın ve prognozun en önemli göstergesidir. Sol ventrikül EF'nin Gated perfüzyon SPECT ile ölçümü planar tekniklerden farklı olarak elde edilen sayıma göre değil, hacim değerlerine dayanılarak gerçekleştirilmektedir. Endokardiyal ve epikardiyal sınırlar belirlendikten sonra çizilen yüzey alanları içerisinde kalan voksel değerleri kullanılarak miyokart volümleri hesaplanabilmektedir. Bir kardiyak siklus sırasında tanımlanan en büyük kavite volümü end diyastolik volüm (EDV), en küçük kavite volümü end sistolik volümdür (ESV). ESV >100 ml olarak ölçülen hastaların kardiyak olay açısından yüksek riskli olduğu kabul edilir (93). Sol ventrikül kavitesine ait hacimlerin mutlak ölçümlerinde bazı sebeplerden dolayı (geniş anevrizmalarda, küçük ventriküllerde, düşük rezolüsyonlu radyoizotoplar

kullanıldığında) hatalı sonuçlar elde edilebilmektedir. Pratik olarak $(EDV-ESV)/EDV \times 100$ denklemi kullanılarak EF değeri hesaplanmaktadır (93). Sekiz frame kantitatif Gated SPECT ile ölçülen EF > % 50 ise normal, EF < % 40 ise anormal kabul edilmektedir (113). Boyutları küçük olan kalplerde EF'nin hatalı olarak yüksek saptanabileceği, anormal duvar hareketi varlığında da EF ölçümünde hatalar olabileceği unutulmamalıdır (52-93).

Transient İskemik Dilatasyon (TİD)

Miyokard perfüzyon imajlarında stres sırasında sol ventrikül kavitesinde izlenen anormal dilatasyondur. Subendokardial yaygın iskemi nedeniyle, daha iyi perfüze olan epikardium ile çevrelenmiş düşük sayımlı endokardial alan, sol ventrikül kavitesinin bir parçası gibi görünebilmektedir. Stres sırasında izlenen bu dilatasyon yaygın iskemi lehine yorumlanmaktadır (114). Transient iskemik dilatasyon oranı mevcut yazılımlar tarafından otomatik olarak hesaplanır. Bu oran ciddi KAH vakalarında orta derecede sensitif (%77) ve yüksek spesifik (%92) bir bulgudur (115). İskemik dilatasyon oranı (stres/rest) >0.98 olan hastalar yüksek riskli kabul edilmektedir.

2.10.6. KAH tanısında MPS'nin prognostik değeri:

Bilinen şüpheli koroner arter hastalığının değerlendirilmesinde miyokard perfüzyon sintigrafisi çok önemli bir yöntemdir. Bu noninvaziv görüntüleme tekniği yüksek prognostik ve diagnostik etkinliğe sahiptir. Daha önceleri miyokard perfüzyon sintigrafisi için Tl-201 kullanılırken, şimdilerde Tc-99m ile işaretli ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır. MPS'nin tanısal etkinliği yaygın kullanımına gerçekten katkıda bulunmaktadır. Ama aynı zamanda bu görüntüleme tekniği hastaların risk sınıflamasında da çok önemli bir yere sahiptir. Bilinen ve şüpheli koroner arter hastalığında izlemde ortaya çıkabilecek hafif ve ağır kardiyak olay, nonkardiyak cerrahiye gidecek hastaların sahip olduğu risk açısından güçlü bir öngörüye sahiptir. Perfüzyon görüntülemesi ile tehlike altında olan miyokard miktarı tespit edilebilir ve koroner hastalığın fizyolojik etkileri resmedilebilir. Bu en az kardiyak kateterizasyon ile elde edilen anatomik bilgi kadar belki de daha önemlidir, kardiyovasküler hastalığı ve ölümü öngörebilir. Prognoz belirleme amacıyla kullanılan miyokard

perfüzyon görüntülemenin en dikkat çeken sonucu; normal sintigrafik görüntülemenin çok düşük risk öngörmesidir. Normal olarak değerlendirilmiş stres Tc-99m MIBI çalışmasında 1 yıllık kardiyak olay geçirme riski %0.5'in altındadır (69-116). Koroner arter hastalığının tanısında miyokard perfüzyon sintigrafisi, değişik teknik ve uygulama merkezlerine göre kısmi farklılıklar göstermekle birlikte %90 duyarlılığa ve yine aynı seviyede bildirilmiş özgünlüğe sahip bir testtir (117,118). En fazla yarar sağladığı grup orta olasılıklı koroner hastalığı taşıyan hasta grubudur. Bu gruptaki hastalar, atipik göğüs ağrısı olan veya şüpheli pozitif veya gerçek pozitif egzersiz EKG si olduğu halde semptomu olmayan veya tipik göğüs ağrısı olduğu halde normal egzersiz EKG olan hastalardır.

MPS ile belirlenen perfüzyon defektinin yaygınlığı ve defekt şiddeti diğer testler ve klinikten daha güçlü bir prognoz göstergesidir(119). Özellikle GATED SPECT uygulaması ile birlikte perfüzyon ve fonksiyonun birlikte değerlendirilmesi prognostik değerini artırmıştır(116). GATED çalışması yapılarak sol ventrikül fonksiyonları ve EF belirlenir. Stress ve istirahat çalışmasında sol ventrikül duvar hareketleri, kalınlaşması, sistolik ve diastolik parametreler değerlendirilir. Miyokard perfüzyon sintigrafisi, trombolitik tedavi sonrası hastalarda, stabil ve stabil olmayan anjinada, kardiyak cerrahi ve revaskülarizasyon sonrasında prognoz tayininde çok önemli bir yere sahiptir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmanın Amacı

Koroner yavaş akım etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılmamış bir anjiyografik tanıdır. KYA ile miyokardiyal iskemi ilişkisini gösteren sintigrafik olarak yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Bu çalışmada koroner yavaş akım ve miyokardiyal iskemi ilişkisini TIMI kare sayısı ve miyokard perfüzyon sintigrafisi ile değerlendirmeyi amaçladık.

3.2. Hasta Seçimi

Ocak 2007-Aralık 2013 tarihleri arasındaki hastaların verilerinin kullanıldığı retrospektif çalışmamızda anjinal yakınmaları nedeniyle SPECT yapılan ve sonrasında koroner anjiyografiye giden hastaların TIMI kare sayıları ile miyokard defekt ve iskemi skorları karşılaştırıldı. KYA tespitinde TIMI kare sayısı metodu kullanıldı. Miyokardiyal perfüzyonu değerlendirmede Kantitatif Perfusion SPECT (QPS) ve Kantitatif GATED SPECT (QGS) yazılımı ile elde edilen skorlamalar kullanıldı. Çalışmaya koroner arterleri normal olan ve anjiyografi sırasında yavaş akım saptanan 91 (%58), normal akım saptanan 68 (%42) olmak üzere toplam 159 hasta dahil edildi.

3.3. Çalışma Dışı Bırakma Kriterleri:

Hipertansiyon, sol ventrikül hipertrofisi, kapak hastalığı, diabetes mellitus, bağ dokusu hastalığı, aritmi, gebelik ve emzirme, hasta sinüs sendromu, konjenital veya valvüler kapak hastalığı olanlar çalışma dışında bırakıldı.

3.4. Hasta Hazırlanması

3.4.1. Koroner Anjiyografi

Hastalara sağ femoral arter ponksiyonu yoluyla judkins tekniği kullanılarak G 2100 cihazı ile selektif koroner anjiyografi yapıldı. Koroner arterleri sağ ve sol oblik pozisyonlarda kraniyal ve kaudal açılındırmalar kullanılarak görüntülendi. Arteriografiler 35 mm sinefilm kullanılarak 50 kare/sn hızında kaydedildi. Hesaplamalar yapılırken 30 kare/sn hıza göre ayarlama yapıldı. Opak maddenin ölçümü ve koroner yavaş akım paterninin saptanması için “TIMI frame count” metodu kullanıldı. Koroner arterin ostiumunun kontrast madde ile tam dolduğu kareden distal dala ulaştığı kare sayıldı. Referans distal dal olarak sol ön inen arter (LAD) ‘in distal çatalı, sirkumflex (Cx) arterde en uzun segmentin distal çatalı, sağ koroner arterde (RCA) 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 bulundu. Koroner arterlerin dolması için gereken ve koroner arter uzunluğuna göre düzeltilmiş normal kare sayıları LAD için $36,2 \pm 2,6$, Cx için $22,2 \pm 4,1$, RCA için $20,4 \pm 3,0$ olarak kabul edildi (87) ve bu değerler üzeri koroner yavaş akım olarak değerlendirildi.

3.4.2. Egzersiz veya Farmakolojik Stres Testi

Hastalara test öncesinde, yapılacak işlemler ve muhtemel komplikasyonları ile ilgili sözlü ve yazılı olarak bilgi verildi. Olguların kullandığı uzun etkili nitratlar, kalsiyum kanal blokörleri ve beta blokörler ilaçların yarı ömürleri de göz önüne alınarak MPS çalışmasından en az 48 saat önce kesildi. Olguların en az 12 saat aç kalması sağlanmış ve bir gün öncesinden çay, kahve, sigara içmemeleri gerektiği anlatıldı. Hastalara ait klinik bilgiler ve hastanın fiziksel durumu göz önüne alınarak uygulanacak stres yöntemi belirlendi. Efor testi kontrendike olan olgulara farmakolojik stres protokolü; diğer olgulara ise treadmill egzersiz testi uygulandı. İşlem öncesi hastaların öyküleri, kan basınçları, vital bulguları, bazal EKG’leri alındı ve i.v. kateterleri takıldı.

Egzersiz testi treadmill egzersiz cihazı kullanılarak modifiye Bruce protokolüne göre yapıldı. Egzersiz öncesinde tüm hastaların EKG, nabız ve tansiyon değerleri değerlendirildi. Egzersiz süresince hastalar EKG ve kan basıncı monitörizasyonu ile izlendiler. Hedef kalp hızı $(220 - \text{Yaş}) \times 0.85$ olarak belirlendi. Bu seviyenin altındaki değerler egzersiz sonlandırma kriterleri gözlenmediği sürece submaksimal efor olarak değerlendirildi. Hastada dispne, baygınlık hissi, senkop, göğüs ağrısı, ventriküler taşikardi, atrial taşikardi veya fibrilasyon, ikinci veya üçüncü derece AV blok gelişimi, herhangi bir derivasyonda J noktasından itibaren 3mm'den fazla ST segment depresyonu veya 2mm'den fazla ST segment elevasyonu izlenmesi, sistolik kan basıncında düşme (bazal değere oranla 10 mmHg ve daha fazla düşme) ve sistolik kan basıncının 240; diyastolik basıncın 120 mmHg'nin üzerinde ölçülmesi durumlarında egzersiz testi sonlandırıldı ve maksimal efora ulaşıldığı kabul edildi. Maksimum kalp hızının en az %85'ine ulaşıldığında i.v. damar yolundan Tc-99m sestamibi enjeksiyonu yapıldı ve efor testine bir dakika daha devam edildi.

Farmakolojik stres ajanı olarak adenozin kullanıldı. Hastalar işlem öncesinde olası yan etkiler konusunda bilgilendirildiler ve herhangi bir yakınma gelişimi durumunda bunu hemen bildirmeleri istendi. Adenozin infüzyonu 0.14 mg/kg/dk hızında 6 dakika süreyle iv olarak verildi. İnfüzyon başladıktan 3 dakika sonra 296-370 MBq (8-10 mCi) Tc-99m sestamibi iv olarak verildi ve 3 dakika daha adenozin infüzyonuna devam edildi.

3.4.3. Radyofarmasötik Seçimi

Çalışmaya dahil edilen hastalar için uygulanacak MPS için radyofarmasötik olarak Tc-99m sestamibi kullanıldı. Hastalara stres görüntülemeye 296-370 MBq (8-10 mCi), istirahat görüntülemeye 814-925 MBq (22-25 mCi) dozlarında Tc-99m sestamibi damar yolundan intravenöz olarak enjekte edildi.

3.4.4. EKG Gated Miyokard Perfüzyon SPECT Görüntüleme

Miyokard perfüzyon sintigrafisi tek gün protokolü ile stres – rest görüntüleme şeklinde uygulandı. Efor testi bittikten 30 dakika sonra farmakolojik stres testinde ise infüzyon bitiminden 45-60 dakika sonra hastalar çekime alındı.

Yaklaşık dört saat sonra istirahat fazında stress fazındaki dozun 3 katı Tc-99m sestamibi enjeksiyonu yapıldı ve 45–60 dakika sonra görüntüleme yapıldı.

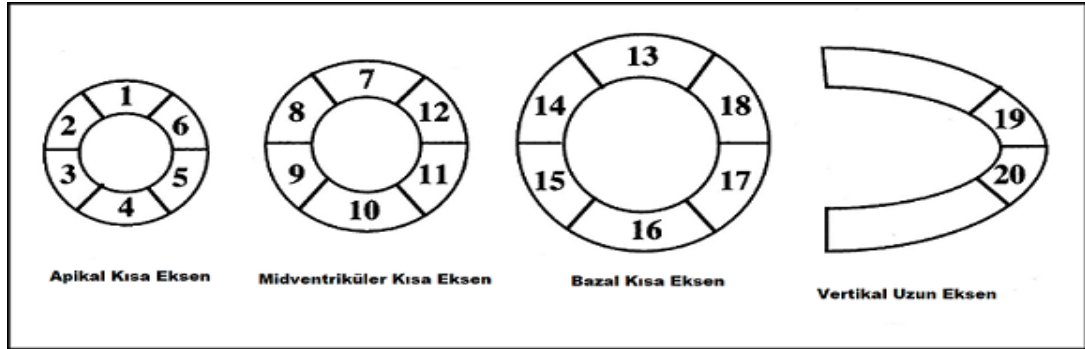
Görüntülemeler EKG ile senkronize edilerek, tek başlıklı gama kamerada (Siemens, E.CAM) gerçekleştirildi. Gated SPECT görüntüleme; 64x64 görüntüleme matrisi ile gemel amaçlı paralel delikli kolimatör kullanılarak, 180 dairesel orbit ve 6 açılı örnekleme kullanılarak gerçekleştirildi. Görüntülerin işlenmesi Siemens e.soft computer sisteminde QGS paket programı kullanılarak gerçekleştirildi. Program tarafından, filtrelenmiş geri projeksiyon yöntemiyle rekonstrüksiyon yapıldıktan sonra; kısa eksen, vertikal ve uzun eksen kesitsel miyokard perfüzyon görüntüleri ile fonksiyonel gated görüntüleri oluşturuldu.

3.5. Gated Miyokard Perfüzyon SPECT Veri Analizi

Sol ventriküle ait hacimsel ve fonksiyonel parametreler, QGS paket programı (Cedar's Sinai, ENTEGRA View Workstation Version 2: Siemens Medical System) kullanılarak stres ve istirahat görüntülerinden elde edildi. Bu parametreler; postegzersiz sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SEF), stres end-sistolik volüm (ESV), stres end-diastolik volüm (EDV), stres toplam perfüzyon defekti (sTPD), rest toplam perfüzyon defekti (rTPD) ve iskemi skorları; toplam stres skoru (SSS), toplam rest skoru (SRS), toplam fark skoru (SDS) içermekteydi. İşlemler otomatik modda gerçekleştirildi. Her hastanın miyokard perfüzyon görüntüleri ile ilgili değerlendirmeleri sonuçlandırılırken, meme veya diyafram gibi yumuşak dokulardan kaynaklanan anterior ve inferior duvarlarda izlenen sabit defektlerin miyokardiyal skar veya atenüasyon artefaktından ayırımında yukarıda tanımlanan gated parametreleri göz önünde bulunduruldu.

Miyokard perfüzyonu 20 segment skora göre kantitatif otomatik skora analiz yöntemi ile değerlendirildi. Miyokardın distal, orta ve bazalinden geçen kısa eksen görüntüleri altı segmente bölündü. Apesten geçen orta vertikal uzun eksen görüntüsünde apeks iki segmente ayrıldı. Miyokardın perfüzyonunu değerlendirmek için her bir segmente dört üzerinden puan verildi. 0=normal, 1=hafif azalmış radyoaktif madde tutulumu, 2=orta derecede azalmış radyoaktif madde

tutulumu, 3=şiddetli azalmış radyoaktif madde tutulumu, 4= radyoaktif madde tutulumu yok, olarak değerlendirildi. LAD, Cx ve RCA koroner arterlerin her birinin ayrı ayrı beslediği segmentlere verilen puanlar toplanarak skorlama yapıldı. Örneğin stres görüntülerinde LAD'nin beslediği segmentlere(1-2-3-7-8-9-13-14-19-20) verilen puanlar toplanıp; stres skoru LAD(sscore-LAD)'yi; istirahat görüntülerinde de aynı şekilde toplanan puanlar rest skoru LAD(rscore-LAD)'yi oluşturdu. Stres skoru-LAD'den rest skoru-LAD çıkarılarak elde edilen sonuç iskemi skoru LAD(iscore-LAD)'yi oluşturdu ve iskemi skoru-LAD ≥ 2 miyokard iskemisi açısından anlamlı olarak kabul edildi. Toplam perfüzyon defekti (TPD) toplam stres skorunun (SSS) normal miyokard segment alanına oranını gösterir. Stres ve istirahat görüntülerinde ayrı ayrı hesaplanır. Yine LAD için örnek verecek olursak; stres toplam perfüzyon defekti LAD (sTPD-LAD) stres skoru-LAD'nin normal miyokard segmentine oranını; fark toplam perfüzyon defekti LAD (fTPD) ise, stres toplam perfüzyon defekti LAD ile rest toplam perfüzyon defekti LAD'nin farkını gösterir. LAD için yukarıda bahsedilen tanımlamalar ve hesaplamalar Cx ve RCA için de yapıldı. Miyokardial segmentlerin şematik görünümü Şekil 4. 'te verilmiştir.



Şekil 4. Kalbin kısa ekseninde (apikal, midventriküler ve bazal) ve vertikal uzun ekseninde değerlendirilen miyokardial segmentlerin görünümü.

- ✓ LAD'nin beslediği segmentler; 1-2-3-7-8-13-14-19-20
- ✓ Cx'in beslediği segmentler; 5-6-11-12-17-18
- ✓ RCA'nın beslediği segmentler; 4-9-10-15-16 olarak gösterilmiştir.

3.6. İstatistiksel Analiz ve Örneklem Genişliği Belirleme

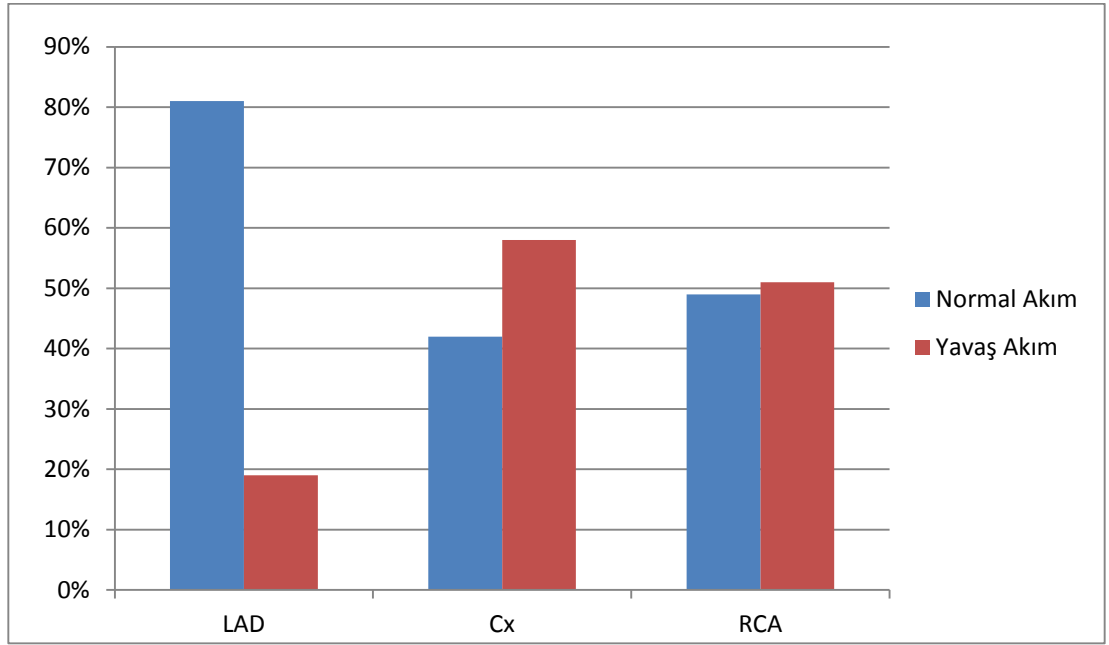
İstatistiksel değerlendirme SPSS 19,0 programı kullanılarak yapıldı. Kategorik değerlerin karşılaştırılması için ki-kare testi kullanıldı. İki grup arasında sayısal parametreler karşılaştırılırken normal dağılmayanlarda Man Whitney U testi; isimsel veriler karşılaştırılırken ise ki kare testi kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal veriler ortanca (25.-75. persentil); isimsel veriler ise sıklık ve yüzde (%) olarak verildi. Sayısal veriler arasındaki doğrusal ilişki spearmen korelasyon analizi ile değerlendirildi. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Referans veri olarak GATED myokard perfüzyon sintigrafisinden elde ettiğimiz fark defekt skoru(iskemi skoru) kabul edilmiştir. Nükleer Tıp Anabilim dalında daha önceden GATED myokard perfüzyon sintigrafisi çekilmiş 20 hastanın verisi kullanılarak iskemi defekt skoru ortalaması 2,8 ve standart sapması 1,3 olarak hesaplanmıştır. Yavaş akımı olan grupta iskemi skorunda en az %15' lük bir fark olmasını beklemekteyiz. Bu verilere göre standartlaştırılmış etki büyüklüğümüz beklenen etki düzeyi /standart sapma formülüne göre $(0,15/1,3)$ yaklaşık 0,12 olarak hesaplanmıştır. Alfa (iki yönlü hipotez) $=0,05$ ve güç $=0,80$ kabul edildiği takdirde 0,12 standartlık etki büyüklüğünde her bir gruptaki alınacak gönüllü sayısının 30 olması gerektiği hesaplanmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya 113 (%67,3) kadın, 55 (%32,7) erkek olmak üzere toplam 168 hasta dâhil edildi. Hastaların yaş ortalaması 56 ± 12 olarak bulundu.

Çalışmamızda LAD'de % 81 (129) normal akım, % 19 (30) yavaş akım; Cx' de % 42 (68) normal akım, % 58 (91) yavaş akım; RCA'da % 49 (78) normal akım, % 51 yavaş akım tespit edilmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Koroner arterlerin normal ve yavaş akım dağılımının grafik olarak görünümü.

Çalışmamızda tanımlayıcı değerler incelendikten sonra LAD, Cx ve RCA TIMI Kare Sayıları ile ilgili damara ait parametrelerin ilişkilerinin incelenmesi ile elde edilen Tablo 2 sonuçları değerlendirildiğinde, sol ön inen arter TIMI kare sayısı (LAD-TFC) ile stres toplam perfüzyon defekti (sTPD-LAD) arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir ($p= 0,249$). LAD-TFC ile fark toplam perfüzyon defekti (fTPD-LAD) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p= 0,488$). LAD-TFC ile stres skoru LAD (sscore-LAD) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p= 0,744$). LAD-TFC ile iskemi skoru LAD (iscore-LAD) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p= 0,631$). LAD-TFC ile stres efeksiyon fraksiyonu (sEF) arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p= 0,911$). LAD-TFC ile stres end sistolik volüm (sESV) arasında

anlamli bir iliŒki saptanmadı (p= 0,693). LAD-TFC ile stres end diastolik volüm (sEDV) arasında anlamli bir iliŒki saptanmadı (p= 0,242).

Sol circumflex arter TIMI kare sayısı (Cx-TFC) ile stres toplam perfüzyon defekti (sTPD-Cx) arasında zayıf da olsa pozitif yönde doğrusal bir iliŒki saptandı (r= 0,207 **p= 0.009**). Cx-TFC ile stres skoru Cx (sscore-Cx) arasında da zayıf da olsa pozitif yönde doğrusal bir iliŒki saptandı (r= 0,159 **p= 0.045**). Cx-TFC ile fark toplam perfüzyon defekti (fTPD-Cx) arasında anlamli bir iliŒki saptanmadı (0.850). Cx-TFC ile iskemi skoru Cx (iscore-Cx) arasında anlamli bir iliŒki saptanmadı (0.505). Cx-TFC ile stres efeksiyon fraksiyonu (sEF) arasında anlamli bir iliŒki saptanmadı (p= 0,559). Cx-TFC ile stres end sistolik volüm (sESV) arasında anlamli bir iliŒki saptanmadı (p= 0,665). Cx-TFC ile stres end diastolik volüm (sEDV) arasında anlamli bir iliŒki saptanmadı (p= 0,671).

Sağ koroner arter TIMI kare sayısı (RCA-TFC) ile stres toplam perfüzyon defekti (sTPD-RCA) arasında anlamli bir iliŒki saptanmadı (p= 0,605). RCA-TFC ile fark toplam perfüzyon defekti (fTPD-RCA) arasında anlamli bir iliŒki saptanmadı (0.981). RCA-TFC ile stres skoru RCA (sscore-RCA) arasında anlamli bir iliŒki saptanmadı (p= 0,316). RCA-TFC ile iskemi skoru RCA (iscore-RCA) arasında anlamli bir iliŒki saptanmadı (p= 0,358). RCA-TFC ile stres efeksiyon fraksiyonu (sEF) arasında anlamli bir iliŒki saptanmadı (p= 0,094). RCA-TFC ile stres end sistolik volüm (sESV) arasında çok zayıf da olsa pozitif yönde doğrusal bir iliŒki saptandı (r= 0,204 **p= 0,028**). RCA-TFC ile stres end diastolik volüm (sEDV) arasında çok zayıf da olsa pozitif yönde doğrusal bir iliŒki saptandı (r= 0.179, **p= 0.055**).

Tablo 2. LAD, Cx ve RCA TIMI Kare Sayıları ile ilgili damara ait parametreler arasındaki ilişkiler

LAD-TFC (TIMI Kare Sayısı)			Cx-TFC (TIMI Kare Sayısı)			RCA-TFC (TIMI Kare Sayısı)		
	r	p		r	p		r	p
sTPD- LAD	0.093	0,249	sTPD- Cx	0,207*	0,009*	sTPD- RCA	0.041	0,605
fTPD- LAD	0.056	0.488	fTPD- Cx	0.015	0,850	fTPD- RCA	0.002	0,981
sscore- LAD	0.026	0,744	sscore- Cx	0,159*	0,045*	sscore- RCA	0.08	0,316
iscore- LAD	-0.039	0,631	iscore- Cx	0.053	0,505	iscore- RCA	0.073	0,358
sEF	-0.011	0,911	sEF	-0.055	0,559	sEF	-0.156	0,094
sESV	0.037	0,693	sESV	0.041	0,665	sESV	0,204*	0,028*
sEDV	0.111	0,242	sEDV	0.04	0,671	sEDV	0.179	0,055

Stres skoru LAD (sscore-LAD) değerini ≥ 4 miyokard perfüzyon defekti açısından anlamlı kabul ederek LAD’de normal akım olan grup ile yavaş akım olan grubu karşılaştırdığımızda; LAD’de normal akım olanların % 65(82 kişi)’inde sscore-LAD <4 olarak bulundu. LAD’de yavaş akım olanların da % 56(17 kişi)’sında sscore-LAD <4 olarak bulundu. Yapılan Ki-kare testi sonucunda LAD’de normal akım ile yavaş akım grupları arasında LAD sahasında miyokard perfüzyon defekti ≥ 4 olma oranı bakımından istatistiksel açıdan fark gözlenmemiştir ($p= 0,420$) (Tablo 3).

Tablo 3. LAD’de normal akım olan grup ile yavaş akım olan grubun sscore-LAD’nin <4 ve ≥ 4 olması durumuna göre karşılaştırılması

			LAD	
			Normal Akım	Yavaş Akım
sscore-LAD (stres skoru)	<4	Sayı	82 (% 65)	17 (%56)
	≥ 4	Sayı	45 (%35)	13 (%44)
Toplam		Sayı	127 (%100)	30 (%100)

$$\chi^2 = 0.65, p = 0,42$$

İskemi skoru LAD (iscore-LAD) ≥ 2 miyokard iskemisi açısından anlamlı kabul edilerek LAD'de normal akım olan grup ile yavaş akım olan grubu karşılaştırdığımızda; LAD'de normal akım olanların % 38(49 kişi)'inde iscore-LAD < 2 olarak tespit edildi. Buna karşılık LAD'de yavaş akım olanların % 37(11 kişi)'sinde iscore-LAD ≥ 2 olarak tespit edildi. Yapılan Ki-kare testinde LAD'de yavaş akım tespit edilme oranı ile LAD sahasında iskemi olma oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır (p= 0,014). Burada normal akıma sahip LAD sahasında daha yüksek oranda iskemi saptandığı gibi beklemediğimiz bir sonuç karşımıza çıkmıştır. Raslantısal olabileceğini düşünüyoruz (Tablo 4).

Tablo 4. LAD'de normal akım olan grup ile yavaş akım olan grubun iscore-LAD'nin < 2 ve ≥ 2 olması durumuna göre karşılaştırılması

			LAD	
			Normal akım	Yavaş akım
iscore-LAD (iskemi skoru)	< 2	sayı	49 (%38)	19 (%63)
	≥ 2	sayı	78 (%62)	11 (%37)
Toplam		sayı	127 (%100)	30 (%100)

P= 0.014

Stres skoru Cx (sscore-Cx) değerini ≥ 4 miyokard perfüzyon defekti açısından anlamlı kabul ederek Cx'de normal akım olan grup ile yavaş akım olan grubu karşılaştırdığımızda; Cx'de normal akım olmayanların % 92,6 (63 kişi) 'sinde sscore-Cx < 4 idi. Buna karşılık Cx yavaş akım olanların % 15,4 (14 kişi) 'ünde sscore-Cx ≥ 4 geldi. Yapılan Ki-kare testinde Cx'te yavaş akım olma oranı ile Cx sahasında miyokard perfüzyon defekti ≥ 4 olma oranı arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı (p= 0,122) (Tablo 5).

Tablo 5. Cx'de normal akım olan grup ile yavaş akım olan grubun sscore-Cx'in < 4 ve ≥ 4 olması durumuna göre karşılaştırılması

			Cx	
			Normal Akım	Yavaş Akım
sscore-Cx (stres skoru)	< 4	sayı	63 (%92,6)	77 (%84,6)
	≥ 4	sayı	5 (%7,4)	14 (%15,4)
Toplam		sayı	68 (%100)	91 (%100)

P= 0.122

İskemi skoru Cx (iscore-Cx) ≥ 2 miyokard iskemisi açısından anlamlı kabul edilerek Cx’de normal akım olan grup ile yavaş akım olan grubu karşılaştırdığımızda; Cx’de normal akım olanların % 89,7 (61 kişi) ‘sinde iscore-Cx < 2 idi. Cx’de yavaş akım olanların da % 17,6 (16) ‘sında iscore-Cx ≥ 2 geldi. Yapılan Ki-kare testinde Cx’de yavaş akım tespit edilme oranı ile Cx sahasında iskemide olma oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p= 0,196) (Tablo 6).

Tablo 6. Cx’de normal akım olan grup ile yavaş akım olan grubun iscore-Cx’in < 2 ve ≥ 2 olması durumuna göre karşılaştırılması

			Cx	
			Normal Akım	Yavaş Akım
iscore-Cx (iskemi skoru)	< 2	sayı	61 (%89,7)	75 (82,4)
	≥ 2	sayı	7 (%10,3)	16 (%17,6)
Toplam		sayı	68 (100,0)	91 (%100,0)

P= 0.196

Stres skoru RCA (sscore-RCA) değerini ≥ 4 miyokard perfüzyon defekti açısından anlamlı kabul ederek RCA’de normal akım olan grup ile yavaş akım olan grubu karşılaştırdığımızda; RCA’da normal akım olanların % 92,3 (72 kişi) ‘ünde sscore-RCA < 4 idi. RCA’da yavaş akım olanların da % 9,9 ‘ünde sscore-RCA ≥ 4 geldi. Yapılan Ki-kare testinde RCA’da yavaş akım tespit edilme oranı ile RCA sahasında miyokard perfüzyon defekti ≥ 4 saptanma oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p= 0,627) (Tablo 7).

Tablo 7. RCA’da normal akım olan grup ile yavaş akım olan grubun sscore-RCA’nın < 4 ve ≥ 4 olması durumuna göre karşılaştırılması

			RCA	
			Normal Akım	Yavaş Akım
sscore-RCA (stres skoru)	< 4	sayı	72 (%92,3)	73 (%90,1)
	≥ 4	sayı	6 (%7,7)	8 (%9,9)
Toplam		sayı	78 (%100,0)	81 (%100,0)

P= 0.627

İskemi skoru RCA (iscore-RCA) ≥ 2 miyokard iskemisi açısından anlamlı kabul edilerek RCA'da normal akım olan grup ile yavaş akım olan grubu karşılaştırdığımızda; RCA'da normal akım olanların % 88,5 (69 kişi) 'ünde iscore-RCA < 2 idi. RCA'da yavaş akım olanların % 16,0 'inde iscore-RCA ≥ 2 geldi. Yapılan Ki-kare testinde RCA'da yavaş akım olma oranı ile RCA sahasında iskemi tespit edilme oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0,410$) (Tablo 8).

Tablo 8. RCA'da normal akım olan grup ile yavaş akım olan grubun iscore-RCA'nın < 2 ve ≥ 2 olması durumuna göre karşılaştırılması

			RCA yavaş akım	
			Normal Akım	Yavaş Akım
iscore-RCA(iskemi skoru)	< 2	sayı	69 (%88,5)	68 (%84,0)
	≥ 2	sayı	9 (%11,5)	13 (%16,0)
Toplam		sayı	78 (%100,0)	81 (%100,0)

P= 0.410

LAD'de yavaş akım tespit edilen grup ile LAD'de normal akım olan grup arasında ilgili damara ait parametrelerin ortancaları karşılaştırıldı. Buna göre LAD'de yavaş akım olan hastaların sTPD-LAD ortanca değeri ile LAD'de normal akım olanların sTPD-LAD ortanca değeri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı($p= 0.909$). LAD'de yavaş akım olan hastaların fTPD-LAD ortanca değeri ile LAD'de normal akım olanların fTPD-LAD ortanca değeri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı($p= 0.688$). LAD'de yavaş akım olan hastaların sscore-LAD ortanca değeri ile LAD'de normal akım olanların sscore-LAD ortanca değeri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı($p= 0.751$). LAD'de yavaş akım olan hastaların iscore-LAD ortanca değeri ile LAD'de normal akım olanların iscore-LAD ortanca değeri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı($p= 0.225$). LAD'de yavaş akım olan hastaların sEF-LAD ortanca değeri ile LAD'de normal akım olanların sEF-LAD ortanca değeri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı($p= 0.255$). LAD'de yavaş akım olan hastaların sESV-LAD ortanca değeri ile LAD'de normal akım olanların sESV-LAD ortanca değeri arasında anlamlı bir farklılık

saptanmadı(p= 0.167). LAD'de yavaş akım olan hastaların sEDV-LAD ortanca değeri ile LAD'de normal akım olanların sEDV-LAD ortanca değeri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı(p= 0.066) (Tablo 9).

Tablo 9. LAD'de normal akım olan ve yavaş akım olan gruplardaki ilgili damara ait bazı parametrelerin karşılaştırması

	LAD-Normal Akım (N=127)	LAD-Yavaş Akım (N=30)	p
sTPD-LAD	3,0 (1,6-5,0)	2,85 (1,220-5,95)	0,909
fTPD-LAD	1,9 (0,3-3,4)	1,15 (0,0-4,55)	0,688
Sscore-LAD	3,0 (1,0-4,0)	3,0 (0,0-5,0)	0,751
iscore-LAD	2,0 (0,0-3,0)	1,0 (0,0-3,25)	0,225
stEF	67,0 (57,0-78,0)	62,0 (52,75-74,25)	0,255
stESV	21,5 (13,0-34,75)	27,0 (16,5-40,75)	0,167
stEDV	66,0 (53,25-80,75)	79,0 (61,75-96,5)	0,066

Veriler normal dağılmadığı için ortanca (persantil 25- persantil 75) kullanıldı.

Cx'de yavaş akım tespit edilen grup ile Cx'de normal akım olan grup arasında ilgili damara ait parametrelerin ortancaları karşılaştırıldı. Buna göre Cx'de yavaş akım olan hastaların stres toplam perfüzyon defekti(sTPD-Cx) ortanca değeri, Cx'de normal akım olanların sTPD-Cx ortanca değerine kıyasla anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (**p= 0.002**). Yine Cx'de yavaş akım olan hastaların stres skoru (sscore-Cx) ortanca değeri, Cx'de normal akım olanların stres skoru (sscore-Cx) ortanca değerine kıyasla anlamlı derecede yüksek çıkmıştır (**p= 0.031**). Cx'de yavaş akım olan hastaların fTPD-Cx ortanca değeri, Cx'de normal akım olanların fTPD-Cx ortanca değeri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı(p= 0.186). Cx'de yavaş akım olan hastaların iscore-Cx ortanca değeri ile Cx'de normal akım olanların iscore-Cx ortanca değeri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı(p= 0.177). Cx'de yavaş akım olan hastaların sEF-Cx ortanca değeri ile Cx'de normal akım olanların sEF-Cx ortanca değeri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı(p= 0.780). Cx'de yavaş akım olan hastaların sESV-Cx ortanca değeri ile Cx'de normal akım olanların sESV-Cx ortanca değeri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı(p= 0.984). Cx'de yavaş akım olan hastaların sEDV-Cx ortanca değeri ile Cx'de normal akım olanların sEDV-Cx

ortanca değeri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı($p= 0.847$) (Tablo 10).

Tablo 10. Cx'de normal akım olan ve yavaş akım olan gruplardaki ilgili damara ait bazı parametrelerin karşılaştırması

	Cx-Normal Akım (N=68)	Cx-Yavaş Akım (N=91)	p
sTPD-CX	0,0(0,0-0,28)	0,1(0,0-1,3)	0,002*
fTPD-Cx	0,0(0,0-0,1)	0,0(0,0-0,4)	0,186
Sscore-CX	0,0 (0,0-2,0)	1,0(0,0-3,0)	0,031*
iscore-Cx	0,0(0,0-1,0)	0,0(0,0-2,0)	0,177
stEF	67,0(55,5-78,0)	66,0(56,0-77,0)	0,780
stESV	22,0(13,5-34,5)	23,0(13,0-38,0)	0,984
stEDV	67,0(58,5-78,0)	68,0(53,0-84,0)	0,847

*Veriler normal dağılmadığı için ortanca (persantil 25- persantil 75) kullanıldı.

RCA'da yavaş akım tespit edilen grup ile RCA'da normal akım olan grup arasında ilgili damara ait parametrelerin ortancaları karşılaştırıldı. Buna göre RCA'de yavaş akım olan hastaların sTPD-RCA ortanca değeri ile RCA'da normal akım olanların sTPD-RCA ortanca değeri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p= 0.901$). RCA'da yavaş akım olan hastaların fTPD-RCA ortanca değeri ile RCA'da normal akım olanların fTPD-RCA ortanca değeri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı($p= 0.960$). RCA'da yavaş akım olan hastaların sscore-RCA ortanca değeri ile RCA'da normal akım olanların sscore-RCA ortanca değeri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı($p= 0.965$). RCA'da yavaş akım olan hastaların iscore-RCA ortanca değeri ile RCA'da normal akım olanların iscore-RCA ortanca değeri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı($p= 0.657$). RCA'da yavaş akım olan hastaların sEF-RCA ortanca değeri ile RCA'da normal akım olanların sEF-RCA ortanca değeri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı($p= 0.109$). RCA'da yavaş akım olan hastaların sESV-RCA ortanca değeri ile RCA'da normal akım olanların sESV-RCA ortanca değeri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı($p= 0.058$). RCA'da yavaş akım olan hastaların sEDV-RCA ortanca değeri ile RCA'da normal akım olanların sEDV-RCA ortanca değeri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı($p= 0.106$) (Tablo 11).

Tablo 11. RCA'de normal akım olan ve yavaş akım olan gruplardaki ilgili damara ait bazı parametrelerin karşılaştırması

	RCA-Normal Akım (N=78)	RCA-Yavaş Akım (N=81)	<i>p</i>
sTPD-RCA	0,1(0,0-0,85)	0,0(0,0-1,4)	0,901
fTPD-RCA	0,0(0,0-0,5)	0,0(0,0-0,5)	0,960
sscore-RCA	0,0(0,0-2,0)	0,0(0,0-3,0)	0,965
iscore-RCA	0,0(0,0-1,0)	0,0(0,0-2,0)	0,657
stEF	70,0(57,5-79,0)	64,0(54,0-77,0)	0,109
stESV	20,0(11,5-28,5)	25,0(14,0-40,0)	0,058
stEDV	66,0(52,5-79,0)	70,0(57,0-89,0)	0,106

Veriler normal dağılmadığı için ortanca (persantil 25- persantil 75) kullanıldı.

5. TARTIŞMA

Daha önceleri kardiyak sendrom X'in bir alt grubu olarak değerlendirilen KYA fenomeni, klinik bulguları ve etiopatogenezi sendrom X'ten farklılık gösteren anjiyografik bir gözlemdir. İlk tanımlandığında masum bir hastalık olarak değerlendirilse de son yapılan çalışmalarla mortalitede artış yapabileceği ve koroner arter hastalığı alt tipi olarak değerlendirilmesinin daha uygun olacağı belirtilmektedir. Bir damarı veya tüm damarları etkileyebilen bu durum ilk olarak Tambe ve ark.(4) tarafından 1972'de tanımlanmıştır. KYA fenomeninin klinik ve patolojik nitelikleri tanımlanmasına rağmen etiopatogenezi tam olarak net değildir. Klinik prezentasyon daha çok istirahat anjinası bazen de efor ile gelen anjina şeklinde ortaya çıkmaktadır. Efor stres testi veya miyokard perfüzyon sintigrafisi bu hastalarda koroner iskemiye gösterebilir. Bazen hastalar, koroner yoğun bakım ünitesine yatışı gerektiren akut koroner sendrom kliniği ile başvurabilirler. Yapılan koroner anjiyografide gözle görülebilen bir aterosklerotik lezyon yoktur fakat invaziv çalışmalar göstermiştir ki, opak geçişinin gecikmesi ile uyumlu istirahat koroner arter rezistansı bu hastalarda anormal yüksektir. Son yıllarda yapılan IVUS çalışmalarında bu hastalarda koroner arterlerin normal olmadığı, yaygın aterosklerotik değişiklikler ve yaygın kalsifikasyonların olduğu gösterilmiştir (9-11).

KYA ile miyokardial iskemi ilişkisini araştıran bazı çalışmalar vardır. Tambe ve ark.(4) 'nın KYA'ı ilk tanımladıkları çalışmalarında hastaların % 50'sinin efor testinde iskemiye destekler nitelikte ST depresyonu görülmüştür. Yine Cesar ve ark.(63) 'nın yaptıkları çalışmada KYA 'lı hastaların % 11,7'sinde ST depresyonu gösterilmiştir.

Yaymacı ve ark.(64) 'nın KYA olan hastalarda atriyal pacing ile kardiyak iskemi oluşturarak metabolik iskemi göstergeleri olan koroner arteriyovenöz oksijen içeriği farkı ve laktat üretimini ölçü olarak kullandıkları çalışmada hastaların % 14,7'sinde ST depresyonu bildirilmiştir. Hastaların çoğunda *atriyal pacing* ile anjinal yakınmalar ortaya çıkmasına rağmen sadece % 17,6 (6 kişi)'sında metabolik iskemi saptanmıştır. Metabolik iskemi saptanan hastaların da % 83,4 (5 kişi)'ünde miyokard perfüzyon sintigrafisinde KYA saptanan damar ile anatomik olarak uyumlu olan

perfüzyon defekti bulunmuştur. Perfüzyon defekti bulunan 6 hastanın 4'ünde anterior duvarda perfüzyon defektine LAD'de KYA; 2'sinde ise inferior duvarda perfüzyon defektine RCA'da KYA eşlik etmektedir. Sonuç olarak KYA tespit edilen hastaların anjinal yakınmalarının miyokard iskemisinden kaynaklanmadığı vurgulanmıştır. MPS de iskemi tespit edilen hasta sayısı oldukça az olup miyokardial iskemi veya defekt ile KYA arasındaki ilişki doğrudan incelenememiştir. Bizim çalışmamızda ise daha yüksek hasta popülasyonu mevcut olup kantitatif ölçümlerle miyokardiyal iskemi/defekt skorları KYA verileri ile karşılaştırılmıştır. Neticede önceki çalışmanın tersine yalnızca Cx koroner arterde yavaş akım olan hastalarda stres toplam perfüzyon defekti Cx (sTPD-Cx) ve stres skoru Cx (sscore-Cx) anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. KYA'lı hastalar arasındaki bu farklılıklar, kendi başına mikrovasküler fonksiyonun bir göstergesi olan koroner akım rezervindeki değişikliklerle açıklanabilmektedir.

Cesar ve ark.(63) 'nın KYA'ın hemodinamik faktörlerle ilişkisini araştırdıkları çalışmada; KYA olan 17 hastanın yapılan talyum-201 miyokard perfüzyon sintigrafisinde hastaların 13 (% 76)'ünde perfüzyon defekti izlenmiştir. Yine aynı çalışmaya kalp hastalığı olan ve kalp atım sayısına göre değerlendirilen koroner kan akım hızı KYA olan gruba oranla normal bulunan 74 kişi alınmıştır. KYA olan hastaların hemodinamik faktörleri, kalp hastalığı olup normal koroner akım hızına sahip gruba göre anlamlı oranda normal bulunmuştur. Böylece miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi düşünülen hastalarda KYA bulunmasının hemodinamik faktörlere bağlı bir olay olmadığı sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda ise KYA saptanan damar ile anatomik olarak uyumlu perfüzyon defekti varlığı açısından sadece Cx koroner arterde yavaş akım olan hastalarda sTPD-Cx ve sscore-Cx yüksek bulundu. Ancak diğer koroner arterlerde yavaş akım olan hastalarda böyle bir ilişki saptanmadı. Çalışmamızda hastaların koroner yavaş akım olan ve normal akım olan iki gruba ayrılması, her bir grupta en az 30 hasta olması ve bölgesel karşılaştırma (KYA saptanan damar ile anatomik olarak uyumlu bölgenin perfüzyonu) yapılması önceki çalışmaya göre avantajlı olduğumuzu gösterir.

Demirkol ve ark. (76)'nın yaptığı araştırmada KYA saptanan 60 hasta ile normal koroner akımlı 50 hasta çalışmaya alınmış. Hasta ve kontrol grubuna Bruce protokolüne göre egzersiz testi yapılmış. Hastalara istirahat ile stres durumunda

teknesyum 99m-MIBI verilmiş ve SPECT ile görüntüleri alınmış. KYA olan hastaların 17'sinde (% 28,3) iskemi saptanmış. Bununla birlikte iskemi olan ve olmayan KYA hastaları arasında TIMI kare sayısı yönünden anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Daha sonra iskemi olan KYA'lı hastalara dipiridamol ile MPS yapılmış ve 17 kişinin hepsinde de perfüzyonun düzeldiğini göstermişlerdir. Sonuç olarak koroner yavaş akımın 200 µm'den daha küçük çaplı damarların patolojisi ile ilgili olduğu vurgulanmıştır. Ayrıca koroner kan akım hızı ile iskemi arasında anlamlı bir ilişkinin bulunmadığı belirtilmiştir. Dağdelen ve ark. (66)'nın yaptıkları çalışmada ise TIMI kare sayısı ile miyokardiyal iskemi arasında herhangi bir ilişki olup olmadığını intrakoroner ultrason ve miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) ile incelemişler. Çalışmaya KYA saptanan 24 hasta ile normal koroner akım saptanan 13 hasta dahil edilmiş. Hastalar KYA olup MPS'de iskemi olan, KYA olup MPS'de iskemi olmayan ve normal koroner akıma sahip MPS'de iskemi saptanmayan olmak üzere 3 grup altında incelenmiş. Bu çalışmada KYA olan olgularda koroner lümen değişiminin azaldığı gösterilmiştir. Ancak KYA olup koroner iskemisi olanlar ile KYA olup koroner iskemisi olmayan hastaların koroner lümen değişimi yönüyle her iki grup arasında farklılık tespit etmemişlerdir. Çalışmanın sonucu olarak KYA olanlarda iskeminin koroner alan ve akım değişikliği ile ilgili olmadığı, temel patolojinin mikrovasküler seviyede olduğu ve mikrovasküler dolaşım bozukluğunun iskemiye yol açtığı düşünülmüştür. Yine aynı çalışmada KYA olup iskemisi olan ve KYA olup iskemisi olmayanları TIMI kare sayısı bakımından karşılaştırdıklarında her iki grup arasında anlamlı bir farkın olmadığını görmüşler. Bizim çalışmamızda da TIMI kare sayıları ile iskemi skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu iki çalışmada TIMI kare sayısı ile miyokard perfüzyon sintigrafisi sonuçlarının karşılaştırılmış olması açısından yöntemsel olarak bizim çalışmamızla benzerdirler. Ancak ilk çalışmada sadece LAD için bölgesel karşılaştırma yapılmıştır. Bizim çalışmamızda koroner akım hızı ile ilgili damarın beslediği miyokard bölgesine ait skorlar eşleştirilerek karşılaştırmalar yapılmıştır. Diğer bölgelerden kaynaklanan defekt ve iskemi skorlarının karıştırıcı bir etken olarak sonucu etkilemesine müsaade edilmemiştir. Demirkol ve ark.'nın çalışmasında sadece iskemi varlığı ile yavaş akım arasındaki ilişki karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda ise iskemi varlığı ile birlikte kantitatif skor değerleri de kullanılarak daha objektif değerlendirme yapılmaya

çalışılmıştır. Ayrıca iskemi dışında prognoz ile de yakından ilişkisi olan stres defekt skorlarının da değerlendirmeye tabi tutulmasının çalışmamızın avantajlı yönleri olduğunu düşünüyoruz. Dağdelen yaptığı çalışmada İMA fazik değişimlerini IVUS ile değerlendirerek çalışmaya farklı bir açıdan bakmış ve ateroskleroz ile yavaş akımın ilişkisi destekler bir sonuca varırken iskemi ile yavaş akım arasında ilişki saptamamıştır. Bizim çalışmamızda da koroner yavaş akım ve TIMI kare sayıları ile iskemi skorları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Azzarelli ve ark. (120)'nin olgu sunumu şeklinde yaptığı çalışmaya tekrarlayan anjinal yakınmaları olan ve KYA tespit edilen 3 hasta dahil edilmiş. Hastalara egzersiz Tc-99m-Tetrofosmin miyokard perfüzyon sintigrafisi uygulanmış. Bir hastada KYA olan damar ile anatomik olarak uyumlu bölgede, iki hastada ise KYA olan damar ile anatomik olarak uyumlu olmayan bölgede iskemi saptanmıştır. Sonuç olarak KYA'nın hayat kalitesini ciddi şekilde etkileyecek akut ve tekrarlayan mikrovasküler fonksiyon bozukluğuna yol açabileceğini belirtmişlerdir. Ayrıca bu tür hastalarda miyokard perfüzyon sintigrafisinin iskemiye doğru şekilde değerlendirmeye yardımcı olacağı vurgulanmıştır.

Çakmak ve ark.(121) KYA' lı hastalarda simvastatin tedavisinin miyokard perfüzyon defekti üzerine olan etkisini SPECT ile araştırmışlar. KYA'lı hastaların % 27 sinde istirahat durumunda ve % 81 inde egzersiz durumunda SPECT ile miyokardiyal perfüzyon defekti saptamışlar. Hastalara altı ay süreyle 40 mg simvastatin tedavisi vermişler. Altı ay sonunda hastalara tekrar SPECT ile değerlendirme yapılmış. Hastaların miyokardiyal perfüzyon defektinin simvastatin tedavisi ile anlamlı olarak düzeldiğini göstermişler. Bu düzelmelerin simvastatin tedavisinin endotel disfonksiyonu düzeltici, inflamasyonu azaltıcı ve aterosklerozu önleyici etkisine bağlı olabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada KYA ile seyreden miyokard perfüzyon defektlerinin tedaviye yanıtı değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda iskemi ve perfüzyon defekti ile KYA arasında ilişki bulunmasada hastalar KYA+perfüzyon defekti veya KYA+ iskemi olarak gruplandırılmamıştır ve tedaviye yanıtları değerlendirilmemiştir. Bu grup hastalarda tedaviye yanıt tekrar miyokard perfüzyon sintigrafisiyle değerlendirilmiş olsaydı literatüre katkı yapacak bilgiler elde edilebilirdi. Bu bizim çalışmamız için sınırlandırıcı bir durum olarak değerlendirilebilir.

Mangieri ve ark.(7)'nin yaptığı bir çalışmada KYA saptanan hastalara intrakoronar 0,56 mg/kg dipiridamol ve 100 µg nitrogliserin infüzyonu verilmiş. Nitrogliserin infüzyonu sırasında KYA'lı hastalarda kalp hızı ve kan basıncının bazal değerine göre etkilenmediği görülmüştür. Dipiridamol infüzyonu sırasında ise KYA'lı hastalarda kalp hızının arttığı ve ortalama kan basıncının bazal değerine göre anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Nitrogliserin bu hastalarda TIMI kare sayısını anlamlı olarak etkilemezken, dipiridamol anlamlı olarak azaltmıştır. Bunun nedeni nitrogliserinin ancak 200 µm'den büyük çaplı koroner arterleri dilate etmesidir. Oysa dipiridamol 200 µm'den küçük çaplı arteriollere etki edebilmektedir. Bu bulgular KYA'lı hasta grubunda patolojinin mikrovasküler düzeyde olduğunu ve mikrovasküler direncin artmış olduğunu desteklemektedir. Koroner arterleri ve akımları normal olan hastalara dilate kardiyomiyopati tanısı amacıyla yapılan histopatolojik çalışmalarda hücre çekirdeğinde ve mitokondrisinde hafif değişiklikler izlenmiş ancak arterioller ve kapiller damarlarda herhangi bir anormallik saptanmamıştır (122). Oysa Mangieri ve ark.(7) tarafından yapılan koroner yavaş akım hastalarının sol ventrikül endomiyokardiyal biyopsilerinin ışık ve elektron mikroskopik çalışmasında akım rezistansında artışla sonuçlanabilecek küçük damar hastalığını düşündüren yama tarzında histopatolojik anormallikler saptamışlardır. Bu hastalarda hücre ödemi ve endotelyal kalınlaşma lümen çapında azalmayla sonuçlanmaktadır. Ayrıca elektron mikroskopisi incelemelerinde olağan çekirdek yapısının kaybolduğu, nükleolemmada birçok indentasyonların ve piknozisin olduğu saptanmıştır. Bununla birlikte koroner yavaş akımın tüm bu histopatolojik bulgulara bağlı olarak mı ortaya çıktığı ya da yavaş akım etkisi ile mi bu histopatolojik bulguların geliştiğinin anlaşılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmalar prospektif olarak dizayn edilmiş laboratuvar bulguları yönünden zengin ve invaziv yöntemler tercih edilmiştir. Ancak miyokard perfüzyon sintigrafisi ile perfüzyon defekti ve iskemi varlığının değerlendirilmemiş olması sebebiyle dipiridamolün akım hızlandırıcı etkisinin klinik olarak ne anlam ifade ettiği açıklığa kavuşmamıştır. Miyokard perfüzyon sintigrafisi ile KYA'ı karşılaştırmış olmamız bizim açımızdan bu anlamda bir avantajdır.

Kurtoğlu ve ark. (8)'nin yaptıkları bir çalışmaya; atipik göğüs ağrıları olan ve yapılan koroner anjiyografide KYA tespit edilen 25 hasta alınmıştır. Hastalara efor testi

yapılmış ve hepsinde negatif olarak yorumlanmış. Hastalara uygulanan bir aylık oral dipiridamol tedavisinin (75 mg, günde 3 defa) her üç koroner arterde de (LAD, Cx ve RCA) koroner yavaş akımı belirgin derecede düzelttiğini kontrol koroner anjiyografi ile göstermişlerdir. Ayrıca hastaların 2/3'ünde semptomların tamamen geçtiğini, 1/3'lük geri kalanların ise şikâyetlerinin azaldığını bildirmişlerdir. Sonuç olarak koroner yavaş akımın dipiridamol ile normale dönmesinin mikrovasküler dirençte bir artışa bağlı olabileceğine bağlamışlardır. Ayrıca bu çalışmada dipiridamolün oral olarak tedavi amacıyla kullanılabileceğini belirtmişlerdir. Çalışmada hastalar ve tedaviye yanıtları semptom temelli olarak değerlendirilmiştir. Bizde olduğu gibi miyokard perfüzyon sintigrafisi gibi objektif bir test kullanılmaması bir eksikliklerdir. Semptomların kardiyak temelli olduğu ortaya konmalıydı ve tedaviye yanıt yine sintigrafi ile değerlendirilmeliydi. Bizim çalışmamızda da daha önce bahsettiğimiz üzere tedaviye yanıtın sintigrafi ile değerlendirilmemesi bir eksiklik olarak kabul edilebilir.

Von Lierde ve ark. (50) KYA'lı bir hastada intrakoroner doppler ultrasonla koroner akım rezervini ölçmüşler ve çok belirgin koroner yavaş akım hızına rağmen koroner akım rezervinin normal sınırlar içinde olduğunu göstermişler. Bu durumu ise KYA'nın sadece mikrovasküler sistemden kaynaklanmadığını, aksine koroner ektazi gibi bir epikardiyal koroner arter hastalığının sonucu olabileceğine bağlamışlar. Pekdemir ve ark. (10)'nın fraksiyonel akım rezervi (FFR) ve IVUS kullanarak KYA ile epikardiyal rezistans arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmaya KYA saptanan 19 hasta dahil edilmiş. KYA'lı hastalarda TIMI kare sayısı ile FFR arasında güçlü negatif yönde bir korelasyon bulunmuş. KYA'lı hastaların epikardiyal koroner arterlerinde FFR'da azalmayla birlikte aynı koroner arterde IVUS ile epikardiyal koroner arterler boyunca longitudinal uzanan masif kalsifikasyon ve intimal kalınlıkta artma tespit edilmiş. Sonuç olarak bu durumu diffüz ateroskleroza bağlı epikardiyal koroner arterlerdeki rezistans artışına bağlamışlar. KYA'lı hastalarda epikardiyal koroner arter patolojisini araştırmak üzere Cin ve ark. (11) tarafından yapılan bir başka IVUS çalışmasında da benzer şekilde, hastaların epikardiyal koroner arterlerinde koroner anjiyografide luminal düzensizliğe neden olmayan yaygın intimal kalınlaşma, damar duvarı boyunca yaygın kalsifikasyonlar ve aterom tespit edilmiştir. Ayrıca koroner damarlar boyunca akım hız ölçümleri de yapmışlar

ve proksimal ve distal segmentler arasında basınç gradiyenti olduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak KYA'da gözlenen anormal akım paterninin, hem mikrovasküler sistemi hem de epikardiyal koroner arterleri tutan, yaygın aterosklerotik hastalığın bir biçimi ya da erken evresi olabileceğini belirtmişlerdir. De Bruyne ve ark. (123) yaptıkları çalışmada, normal koroner arterlerde distal ve proksimal koroner arterler arasında gradiyent 1 mmHg'dan fazla değilken önemli tıkaçıcı lezyon olmasa da ateroskleroz varlığında distal ve proksimal koroner arter arasında 10 mmHg'nin üzerinde gradiyent (epikardiyal direnç) saptamışlar, bu epikardiyal direnç artışını diffüz aterosklerotik hastalığa bağlamışlar. Ek olarak, yapılan otopsi çalışmalarında (124,125) küçük damar hastalığı ile epikardiyal koroner tutulumunun birlikteliğinin sık olduğu gösterilmiştir. Bu durum birçok IVUS çalışmasıyla (68,69) anjiyografik olarak normal koroner arterlerde intimal kalınlaşma ve distensibilite azalması gibi diffüz aterosklerotik hastalık varlığının gösterilmesiyle de desteklenmektedir. Bu çalışmalarda ileri teknoloji olarak kabul edilen IVUS yöntemiyle damar içi patolojiler değerlendirilmiştir. Yine bu damar içi anatomik olarak değerlendirilen patolojilere miyokard duvarının fonksiyonel yanıtının sintigrafi ile değerlendirilmesi çalışmalara katkı sağlayabilirdi diye düşünüyoruz.

6. SONUÇ

Tüm bu veriler göz önüne alındığında KYA'nın nedeni olarak epikardiyal tutulumdan bağımsız sadece mikrovasküler disfonksiyonu suçlamak etyopatogenezi açıklamada yetersiz gibi gözükmektedir. Bizim çalışmamızda miyokard duvarının koroner yavaş akıma fonksiyonel olarak yanıtı miyokard perfüzyon sintigrafisi ile değerlendirilmiş ve her bir vasküler yataktaki akım kendisine karşılık gelen duvardaki iskemi ve perfüzyon defektine ait olan stres defekti ve toplam perfüzyon defisiti skorları ile değerlendirilmiştir. Böylece diğer duvarlardan yansıyan defekt skorları ve atenüasyon gibi karıştırıcı faktörlerin etkisi azaltılmıştır. Bu da çalışmamız için olumlu olarak değerlendirebileceğimiz unsurlardır. Literatürde yavaş akımın iskemi ve/veya perfüzyon defekti ile ilişkisini açıklamaya çalışan pozitif ve negatif çalışma sonuçları bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise Cx koroner arterde yavaş akım ile stres perfüzyon defektini ifade eden sTPD-Cx ve sscore-Cx arasında hafifçe de olsa anlamlı bir ilişki bulunmuş ancak diğer LAD ve RCA sahaları için herhangi anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Birçok çalışmada tedaviye yanıt değerlendirilmiş olmasına rağmen bu komponentin çalışmamızda olmaması çalışmamız için sınırlayıcı etkenler arasında sayılabilir. IVUS gibi ileri teknoloji yöntemleri hastanemizde mevcut olmadığından koroner yavaş akımda IVUS ile tespit edilen anatomik bozuklukların fonksiyonel yansımaları sintigrafi ile değerlendirme şansımız olamamıştır.

KAYNAKLAR

1. Kemp HG, Vokoanas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med* 1973; 54: 735-42
2. Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *JACC* 1983; 1: 1359-73
3. Holdright DR, Lindsay DC, Clarke D, Fox K, Poole-Wilson RA, Collins P. Coronary flowreserve in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Br Heart J* 1993;70: 513-9
4. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slowflow velocity of dye in coronary arteries-A new angiografic finding. *Am Heart J* 1972; 84 66-71
5. Sezgin AT, Sigirci M, Barutcu I. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 155-161
6. Mosseri M, Yorom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronay arteries. *Circulation* 1986; 7: 964-972
7. Mangieri M, Machiarelli G, Ciavolella M, Barilla F, Avella A, Martinotti A, et al. Slow coronary flow: Clinical and histopatological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diag* 1996; 37: 375-381
8. Kurtoğlu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dypridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001; 87(Suppl 8A): 777-779
9. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Doven O, Katircibasi MT, Muslu N. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid rate atrial pacing in patients with coronary slow flow. *İnt J Cardiol* 2004;97(1):35-41
10. Pekdemir H, Cin VG, Cicek D, Camsari A, Akkus MN, Doven O, Parmaksiz HT.

Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol* 2004; 59(2): 127-33

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

12. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: A distinct angiographic subgroup in Syndrome X. *Angiology.* 2001; 52(8): 507-14

13. Bassenge E, Heush G. Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 116:77-165, 1990.

14. Mubagwa K, Mullane K, Flameng W. Role of adenosine in the heart and circulation. *Cardiovasc RES* 1996; 32: 797-813.

15. Kuo L, Chilian WM, Davis MJ. Coronary arteriolar myogenic response is independent of endothelium. *Circ Res* 1990; 66: 860-866.

16. Kern MJ. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. Ed: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E, Braunwald's Heart Disease. Elsevier Saunders 7:1103-1127, 2005.

17. Hanley FL, Messina LM, Grattan MT, Hoffman IE. The effect of coronary inflow pressure on coronary vascular resistance in the isolated dog heart. *Circ Res* 54: 760- 772, 1984.

18. Bevan JA. Vascular myogenic or stretch-dependent tone. *J Cardiovasc Pharmacol* 7(suppl 3): 129-136,1985.

19. Franco-Cereceda A, Bengtsson L, Lundberg JM. Inotropic effects of calcitonine gene-related peptide, vasoactive intestinal peptide and somatostatin on the human right atrium in vitro. *Eur J Pharmacol* 134:69-76, 1987.

20. Bache RJ, Dymek D. Local and regional regulation of coronary vascular tone. *Prog Cardiovasc Dis.* 24:191-212, 1981.

21. Wiggers CJ. The interplay of coronary vascular resistance and myocardial compression in regulating coronary flow. *Circ Res.* 2:271-279, 1981.

22. 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*, 2nd ed. New York: Raven 1393-1425, 1991.

23. Dzau VJ. Cardiac renin-angiotensin system: Molecular and functional aspects. *Am J med.* 84:22-27, 1988.
24. Hecker M, Mulsch A, Bassenge E, Forstermann U, Busse R. Subcellular localization and characterization of nitric oxide synthase(s) in endothelial cells: physiological implications. *Biochem J.* 299 (Pt 1):247-52, 1994.
25. Rose CP, Goresky CA. Interactions between capillary exchange, cellular entry, and metabolic sequestration processes in the heart. In: Renkin EM, Michel CC, eds. *Handbook of Physiology, sec: The Cardiovascular System, vol IV: Microcirculation, part 2.* Bethesda, MD: American Physiological Society; 29: 293-323, 1984.
26. Yokoyama M, Goldman M, Henry PD. Supersensitivity of atherosclerotic arteries to ergonovine is partially mediated by serotonergic mechanism(abs). *Circulation* 60 (suppl 2): 100, 1979.
27. Franco-Cerecada A, Lundberg JM, Dahlof J. Neuropeptide Y and sympathetic control of heart contractility and coronary vascular tone. *Acta Physiol Scand.*124: 361- 365, 1985.
28. Schlant RC, Sonnenblick EH, Katz AM. Normal physiology of cardiovascular system. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V. eds. *Hurt's The Heart* 9:81-124, 1998.
29. 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 133-135, 1992.
30. Needleman P, Marshall GR, Sobel PE. Hormone interactions in the isolated rabbit heart: Synthesis and coronary vasomotor effects of prostaglandine, angiotensine, and bradykinin. *Circ Res.* 37: 802-808, 1975.
31. Stiles GL, Lefkowitz RJ. Cardiac adrenergic receptors. *Annu Rev Med.* 35: 149-165, 1984.
32. 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: 1-37, 1991.
33. 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.* 25: 1522-1528, 1995.

34. Levin DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation* 50: 831-837, 1974.
35. Schaper W. Collateral Circulation. In: Schaper W, ed. *The Paraphysiology of Myocardial Perfusion*. Amsterdam. Elsevier 1-76, 1979.
36. Gregg DE, Patterson RE. Functional importance of the coronary collaterals. *N Engl J Med* 1980 ; 303: 1404-1406.
37. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 1991 Feb;17(2):499-506.
38. Syndrome X. *Lancet*. 1987 Nov 28;2(8570):1247-8.
39. Galassi AR, Kaski JC, Pupita G, Vejar M, Crea F, Maseri A. Lack of evidence for alpha-adrenergic receptor-mediated mechanisms in the genesis of ischemia in syndrome X. *Am J Cardiol*. 1989 Aug 1;64(5):264-9.
40. Schlant R, Alexander R. Diagnosis and management of patients with chronic ischemic heart disease. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. *Hurst's The Heart*. 9th ed. New York. McGraw-Hill. 1998:1275-305.
41. Tweddel AC, Martin W, Hutton I. Thallium scans in syndrome X. *Br Heart J*. 1992 Jul;68(1):48-50.
42. Berger HJ, Sands MJ, Davies RA, Wackers FJ, Alexander J, Lachman AS, et al. Exercise left ventricular performance in patients with chest pain, ischemic-appearing exercise electrocardiograms, and angiographically normal coronary arteries. *Ann Intern Med*. 1981 Feb;94(2):186-91.
43. Kaul S, Newell JB, Chesler DA, Pohost GM, Okada RD, Boucher CA. Quantitative thallium imaging findings in patients with normal coronary angiographic findings and in clinically normal subjects. *Am J Cardiol*. 1986 Mar 1;57(8):509-12.
44. Rosano G, Mavrogeni S, Kaski J. Reduced uptake and wash-out of thallium in patients with syndrome X. *Br Heart J*. 1994;71 (suppl) 64.
45. Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries: cardiac

syndrome X. *Heart*. 2004 Apr;90(4):457-63.

46. Buffon A, Rigattieri S, Santini SA, Ramazzotti V, Crea F, Giardina B, et al. Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 Dec;279(6):H2627-33.

47. Botker H. Microvascular angina pectoris and cardiac syndrome X. Eds: Michael H. Crawford, John P DiMarco. In: *Cardiology*, Mosby International Limited 2001:Section 2:8.1-8.6.

48. Gupta MP, Zoneraich S, Zeitlin W, Zoneraich O, D'Angelo W. Scleroderma heart disease with slow flow velocity in coronary arteries. *Chest*. 1975 Jan;67(1):116-9.

49. 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 Dec;73(12):789-

50. Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, De Geest H, Piessens J. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with "slow dye progression" in the coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn*. 1991 Jun;23(2):117-20.

51. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, et. all. The angiographic benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *JACC* 2004;44(1): 57-62

52. Koren W, Koldanov R, Peleg E, Rabinowitz B, Rosenthal T. Enhanced red cell sodium/hydrogen exchange in microvascular angina. *Eur Heart J*. 1997 Aug;18(8):1296-9.

53. Yazıcı M, Balcı B, Demircan S ea. Yavaş koroner akımlı hastalarda plazma ET-1 düzeyleri ve düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2002;30: 466-72.

54. Camsari A, Pekdemir H, Cicek D, Polat G, Akkus MN ea. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circ J* 2003: 67(12):1022-8.

55. Antman E, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction. Eds: Braunwald E, Zipes

DP, Libby P. Heart Disease: A text book of cardiovascular medicine. Philadelphia, WB Saunders Company,. 2001;p: 1144.

56. Singh S, Kothari SS, Bahl VK. Coronary slow flow phenomenon: an angiographic curiosity. Indian Heart J. 2004 Nov-Dec;56(6):613-7.

57. Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, Sharaf BL, McCabe C, Thompson B, et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). Am J Cardiol. 1994 Sep 15;74(6):531-7.

58. Bonnar CE, Davie AP, Caruana L, Fenn L, Ogston SA, McMurray JJ, et al. QT dispersion in patients with chronic heart failure: beta blockers are associated with a reduction in QT dispersion. Heart. 1999 Mar;81(3):297-302.

59. Przybojewski JZ, Becker PH. Angina pectoris and acute myocardial infarction due to "slow-flow phenomenon" in nonatherosclerotic coronary arteries: a case report. Angiology. 1986 Oct;37(10):751-61.

60. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. N Engl J Med. 1985 Apr 4;312(14):932-6.

61. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon--a new coronary microvascular disorder. Cardiology. 2002;97(4):197-202.

62. Machado Cesar LA. Coronary slow flow phenomenon: revisiting a concept not so new. Cardiology. 2003;100(1):47.

63. Cesar LA, Ramires JA, Serrano Junior CV, Meneghetti JC, Antonelli RH, da-Luz PL, et al. Slow coronary run-off in patients with angina pectoris: clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. Braz J Med Biol Res. 1996 May;29(5):605-13.

64. Yaymacı B, Dagdelen S, Bozbuga N, Demirkol O, Say B, Guzelmeric F, et al. The response of the myocardial metabolism to atrial pacing in patients with coronary slow flow. Int J Cardiol. 2001 Apr;78(2):151-6.

65. Davutoglu V, Kurtoglu N, Dindar İ. Koroner ateryal yavaş akım saptanan

hastalarda myokard iskemisinin koroner sinüs kanından bakılan laktat düzeyi tayini ile değerlendirilmesi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 2000 28 441-8.

66. Dağdelen S, Yaymacı B, İzgi A. Koroner yavaş akım ve miyokardial iskemi ilişkisinin TIMI kare sayısı ve intrakoronar ultrason ölçümleri ile değerlendirilmesi. Türk Kardiyol Dern Arş 2000;28: 747-51.

67. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, Nagai K, Watanabe N, Minami N, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. Am J Hypertens. 1997 Nov;10(11):1201-7.

68. Nakatani S, Yamagishi M, Tamai J, Goto Y, Umeno T, Kawaguchi A, et al. Assessment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound. Application of simultaneous measurements of luminal area and pressure. Circulation. 1995 Jun 15;91(12):2904-10.

69. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. Circulation. 2001 Jun 5;103(22):2705-10.

70. Kern MJ, Deligonul U, Tatineni S, Serota H, Aguirre F, Hilton TC. Intravenous adenosine: continuous infusion and low dose bolus administration for determination of coronary vasodilator reserve in patients with and without coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1991 Sep;18(3):718-29.

71. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. Circulation. 1995 Dec 1;92(11):3183-93

72. Pekdemir H, Cicek D, Camsari A, Akkus MN, Cin VG, Doven O, 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 Jan;9(1):24- 33.

73. Turkmen M, Barutcu I, Esen AM, Karakaya O, Esen O, Basaran Y. Comparison

of exercise QRS amplitude changes in patients with slow coronary flow versus significant coronary stenosis. *Jpn Heart J.* 2004 May;45(3):419-28.

74. Burckhardt BA, Mukerji V, Alpert MA. Coronary artery slow flow associated with angina pectoris and hypotension-case report. *Angiology.* 1998 Jun;49(6):483-7.

75. Kapoor A, Goel PK, Gupta S. Slow coronary flow--a cause for angina with ST segment elevation and normal coronary arteries. A case report. *Int J Cardiol.* 1998 Dec 31;67(3):257-61.

76. Demirkol MO, Yaymaci B, Mutlu B. Dipyridamole myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 13(4):223-229, 2002.

77. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J.*146(1):84-90, 2003.

78. Atak R, Turhan H, Sezgin AT, Yetkin O, Senen K, Dleri M, Sahin O, Karabal O, Yetkin E, Kutuk E, Demirkan D. Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 8(2):107-111, 2003.

79. Yazici M, Demircan S, Aksakal E, Sahin M, Meric M, Dursun I, et al. [Plasma insulin, glucose and lipid levels, and their relations with corrected TIMI frame count in patients with slow coronary flow]. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2003 Sep;3(3):222-6.

80. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. The GUSTO investigators. *N Engl J Med.* 1993 Sep 2;329(10):673-82.

81. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med.* 1993 Nov 25;329(22):1615-22.

82. Van de Werf F. Discrepancies between the effects of coronary reperfusion on survival and left ventricular function. *Lancet.* 1989 Jun 17;1(8651):1367-9.

83. Vogt A, von Essen R, Tebbe U, Feuerer W, Appel KF, Neuhaus KL. Impact of

early perfusion status of the infarct-related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. *J Am Coll Cardiol.* 1993 May;21(6):1391-5.

84. Karagounis L, Sorensen SG, Menlove RL, Moreno F, Anderson JL. Does thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM- 2 study. Second Multicenter Thrombolysis Trial of Eminase in Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Jan;19(1):1-10.

85. Anderson JL, Karagounis LA, Becker LC, Sorensen SG, Menlove RL. TIMI perfusion grade 3 but not grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction. Ventriculographic, enzymatic, and electrocardiographic evidence from the TEAM-3 Study. *Circulation.* 1993 Jun;87(6):1829-39.

86. Cannon CP, McCabe CH, Diver DJ, Herson S, Greene RM, Shah PK, et al. Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *J Am Coll Cardiol.* 1994 Dec;24(7):1602-10.

87. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Jr., Alexander B, Jr., Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation.* 1996 Mar 1;93(5):879-88.

88. Manginas A, Gatzov P, Chasikidis C, Voudris V, Pavlides G, Cokkinos DV. Estimation of coronary flow reserve using the Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) frame count method. *Am J Cardiol.* 1999 Jun 1;83(11):1562-5, A7.

89. Beltrame JF, Turner SP, Horowitz JD. Persistence of the coronary slow flow phenomenon. *Am J Cardiol.* 2001 Oct 15;88(8):938.

90. Ermis N, Aktürk E, Sincer Đ, Özdemir R, Çehrelı S. Yavas koroner akımlı hastalarda dipridamol'ün akım aracılı dilatasyon üzerine etkisi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 17: 27-31, 2010.

91. Li JJ, Zheng X, Li J. Statins may be beneficial for patients with slow coronary flow syndrome due to its anti-inflammatory property. *Med Hypotheses*. 2007;69(2):333-7.
92. Akıncıoğlu Ç, Atasever T, Caner B, Kaya G, Kırac S, Ünlü M. Türk Nükleer Tıp Derneği, Nükleer kardiyoloji çalışma grubu. Nükleer kardiyoloji uygulama kılavuzu. *Turkish J Nuc Med* 2001; 10: 41–61.
93. Berman F, Germano G. Evaluation of ejection fraction, wall motion, wall thickening, and other parameters with gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol* 1997; 4: 169-71.
94. Manrique A, Faraggi M, Vera P et al: Tl -201, and Tc-99m MIBI Gated Spect in patients with large perfusion defects and left ventricular dysfunction: Comparison with equilibrium radionuclide angiography. *J Nucl Med* 1999; 40: 805-9.
95. Crawford ES. Nükleer Kardiyak Görüntüleme. Sarı O (Çeviren), Ankara, Nobel,2007.
96. B. Gopal (2004) *Fundamentals of Nuclear Pharmacy*, Fifth Ed. Spiringer
97. Leppo J A, Meerdinck D J. Comparative myocardial extraction of two technetium labeled bato derivatives and thallium. *J Nucl Med* 1990;31:67-74.
98. Beller GA, Watson DD. Physiological basis of myocardial perfusion imaging with the technetium-99m agents. *Semin Nucl Med* 1991;21:173-181.
99. Okada RD, Glover D, Gaffney T, Williams S. Myocardial kinetics of technetium-99mHexakis-2methoxy–2-methylpropyl-isonitrile. *Circulation* 1988;77:491-498.
100. Rossetti C, Vanoli G, Paganelli G, Kwiatkowski M, Zito F, Colombo F, Bonino C, Carpinelli A, Casati R, Deutsch K, et al. Human biodistribution, dosimetry and clinical use of technetium(III)-99m-Q12. *J Nucl Med*. 1994; 35: 1571-80.
101. Dahlberg ST, Gilmore MP, Flood M. Extraction and washout of Tc-99m tetrofosmin in the isolated rat heart. *J Nucl Med* 1994;35:47.).
102. Ghezzi C, Fagret D, Arvieux CC, Mathieu JP, Bontron R, Pasqualini R, et al.

Myocardial kinetics of TcN-NOET: a neutral lipophilic complex tracer of regional myocardial blood flow. *J Nucl Med.* 1995;36:1069-1077.

103. Aydın M, Caner B, Yildirim A, et al. Dobutamine combined with low level exercise for myocardial perfusion scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2000;21:1015-1020.

104. Lette J, Lapointe J, Waters D, et al. Transient left ventricular cavity dilation during dipyridamole thallium imaging as an indicator of severe coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1163-70.

105. Akıncıoğlu Ç, Atasever T, Caner B, et al. Nükleer Kardiyoloji Uygulama Klavuzu Turkish Journal of Nuclear Medicine 2001, 10(4): 41-56.

106. Hesse B, Tagil K, Cuocolo A, et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32:855-897.

107. Turgut B, Erselcan T. Koroner arter hastalığında miyokard perfüzyon SPECT görüntülemenin önemi ve nükleer kardiyolojik uygulamalar. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 24: 215 –224.

108. Mann JS, Holgate ST. Specific antagonism of adenosine induced bronchoconstriction in asthma by oral theophylline. *Br J Clin Pharm* 1985;18:685-692.

109. Caner B, Karanfil A, Uysal U, et al. Effect of an additional atropine injection during dobutamine infusion for myocardial SPECT. *Nucl Med Commun* 1997;18:567-573.

110. Williams KA, Taillon LA. Left ventricular function in patient with coronary artery disease assessed by gated tomographic myocardial perfusion images. Comparison with assessment by contrast ventriculography and first-pass radionuclide angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 1: 173-81.

111. Thomas GS, Miyamoto MI, Hachamovitch R et al. Technetium 99m sestamibi myocardial perfusion imaging predicts clinical outcome in the community outpatient setting. The Nuclear Utility in the Community (NUC) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 213-23.

112. Berman DS, Kang X, Train KV, et al. Comparative prognostic value of

automatic quantitative analysis versus semiquantitative visual analysis of exercise myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1987–95

113. Nichols K, Tamis J, De Puey EG, Mieres J, Malhotra S, Rozanski A. Relationship of gated SPECT ventricular function parameters to angiographic measurements. *J Nucl Cardiol* 1998; 5: 295-303.

114. Weiss TA, Berman DS, Lew AS, et al. Transient ischemic dilation of the left ventricle on stress thallium-201 scintigraphy: a marker of severe and extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 752–759.

115. Mazzanti M, Germano G, Kiat H. Identification of severe and extensive coronary artery disease by automatic measurement of transient ischemic dilation of the left ventricle in dual-isotope myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1612–1620.

116. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico CA, Wang FP, et al. Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:639-47.

117. Rigo P, Braat S. Radiopharmaceuticals for the study of heart. In: Murray IPC, Ell PJ, Strauss HW (Eds). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Hong Kong: Churchill Livingstone; 1994, p.1059-68.

118. Van Train KF, Garcia EV, Cooke CD, Areeda J: Quantitative Analysis of SPECT Myocardial perfusion: 99mTc-sestamibi SPECT. *J Nucl Med*. 1993 Sep; 34(9): 1494-502

119. Bobbio M, Pollock BH, Cohen I, Diamond GA. Comparative accuracy of clinical tests for diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988; 62(13):896-900.

120. Azzarelli S, Grasso C, Galassi AR, Tamburino C. Coronary slow flow phenomenon: description of three cases evaluated with myocardial perfusion

scintigraphy Case reports *Ital Heart J Vol 6 April 2005 341-344*

121. Cakmak M, Tanriverdi H, Cakmak N, et al. Simvastatin may improve myocardial perfusion abnormality in slow coronary flow. *Cardiology* 2008; 110:39-44.

122. Richardson PJ, Livesley B, Oram S, Olsen HGJ, Amstrong P: Angina pectoris with normal coronary arteries: transvenous myocardial biopsy in diagnosis. *Lancet* 1974; 21: 677-80

123. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, Bartunek J, Bech JW, Heyndrickx GR, Gould KL, Wijns W. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "Normal" coronary angiography. *Circulation*. 2001 Nov 13;104(20):2401-6.).

124. James TN. Small arteries of the heart. *Circulation* 1977; 56: 2-14.

125. Ratcliffe HL, Redfield E. Atherosclerotic stenosis of the extramural and intramural coronary arteries of man. Related lesions. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat* 1972; 357: 1-10