



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKDENİZ  
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

71779

# YAVAŞ AKIM FENOMENİ ERKEN DÖNEM ATEROSKLEROZUN BİR HABERCİSİ Mİ?

*Karotis İntima Media Kalınlığı İle İlişkisi*

+

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür AVŞAR

Tez Danışmanı : Doç.Dr. İbrahim DEMİR

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 2005

## TEŐEKKÜR;

Uzmanlık tezimin gerçekleŐmesindeki desteğinden dolayı Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi ve tez danışmanı sayın Doç. Dr. İbrahim Demir'e, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Selim Yalçinkaya'ya, eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile yol gösteren, desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Necmi Değer, Prof. Dr. Mehmet Kabuku, Doç. Dr. Hüseyin Yılmaz, Doç. Dr. Aytül Belgi, Doç. Dr. Cengiz ErmiŐ'e teŐekkür ederim.

Ayrıca, tez verilerinin toplanmasında yardımını esirgemeyen Dr. Özgür Ekiz'e, Dr. R. Emre Altekin'e, istatistik analizinde bana yardımcı olan Uz. Dr. İbrahim Başarıcı'ya, Uz. Dr. Cenker Eken'e teŐekkürlerimi bir borç bilirim. Tezin hazırlanmasında, hastaların yönlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen kardiyoloji bölümü sekreterleri Tijen AktaŐ, Emel Hanife Aydemir, Nesibe Soykan'a teŐekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
<b>SİMGE VE KISALTMALAR</b>	v
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	vi
<b>ÇİZELGELER DİZİNİ</b>	vii
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1 - 2
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3 - 21
2.1. Aterosklerozun Tanımı	3
2.2. Ateroskleroza Neden Olan Risk Faktörleri	3
2.3. Endotel ve Fonksiyonları	6
2.3.1. Endotel fonksiyonları	7
2.3.2. Endotelden salgılanan faktörler	8
2.3.3. Endotel disfonksiyonu	9
2.3.4. Endotel ve ateroskleroz	12
2.4. Asemptomatik Aterosklerozun Belirleyicisi	13
Olan Non-invaziv Testler	
2.4.1. Karotis intıma – media kalınlığı	14
2.5. Yavaş Koroner Akım Fenomeni	17
2.6. TIMI Kare Sayısı	21

	<u>Sayfa No</u>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>22 – 25</b>
<b>3.1.Hasta Grupları</b>	<b>22</b>
<b>3.2. Laboratuar ve Görüntüleme Yöntemleri</b>	<b>23</b>
3.2.1. Laboratuar yöntemleri	23
3.2.2. Görüntüleme yöntemleri	24
3.2.3. TIMI kare sayısı	24
3.2.4. İstatistiksel yöntemler	25
<b>4. BULGULAR</b>	<b>26 – 32</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>33 – 37</b>
<b>SONUÇ</b>	<b>38</b>
<b>ÖZET</b>	<b>39</b>
<b>KAYNAKLAR</b>	<b>41 – 53</b>

## SİMGE VE KISALTMALAR

ACE	Anjiyotensin dönüştürücü enzim
Ark.	Arkadaşları
Bkz.	Bakınız
CRP	C reaktif protein
Cx	Circumflex arter (=Sirkümfleks arter)
DM	Diabetes mellitus
EDRF	Endothelial derived relxant factor
EDHF	Endothelial derived hyperpolarizing factor
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
ET-1	Endotelin - 1
HT	Hipertansiyon
HPL	Hiperlipidemi
KAH	Koroner arter hastalığı
KIMK	Karotis intima media kalınlığı
LAD	Left anterior descending arter (=Sol ön inen arter)
MI	Myokard infarktüsü
NO	Nitrik Oksit
RCA	Right coronary arter (=Sağ koroner arter)
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
VKİ	Vücut kitle indeksi
YKA	Yavaş koroner akım

## ŞEKİLLER DİZİNİ

		<u>Sayfa No:</u>
<b>Şekil 2.1</b>	Karotis IMK ölçümü, USG görüntüsü	16
<b>Şekil 4.1</b>	TIMI kare sayılarına göre maksimum ve ortalama KIMK değerleri	28
<b>Şekil 4.2</b>	Koroner yavaş akım tespiti; Maksimum KIMK için ROC eğrisi	29
<b>Şekil 4.3</b>	Yavaş akım olan damar sayısına göre maksimum KIMK değerleri	31
<b>Şekil 4.4</b>	Yavaş akım olan damar sayısına göre ortalama KIMK değerleri	31
<b>Şekil 4.5</b>	Yavaş akım olan damar sayısı ve karotisin adventisyadan alınan çapı	32

## ÇİZELGELER DİZİNİ

	<u>Sayfa No:</u>
<b>Çizelge 2.1</b> Aterosklerotik risk faktörleri	<b>3</b>
<b>Çizelge 2.2</b> Endotel fonksiyonları	<b>8</b>
<b>Çizelge 2.3</b> Endotelden salgılanan maddeler	<b>9</b>
<b>Çizelge 2.4</b> Endotel fonksiyonlarını iyileştiren tedavi ajanları	<b>12</b>
<b>Çizelge 2.5</b> Asemptomatik aterosklerozun belirleyicisi olan non invaziv testler	<b>14</b>
<b>Çizelge 4.1</b> Demografik veriler	<b>27</b>
<b>Çizelge 4.2</b> Karotis ölçümleri	<b>27</b>
<b>Çizelge 4.3</b> Hastaneye yatış ve tipik semptomlar	<b>28</b>
<b>Çizelge 4.4</b> Yavaş akımın tespiti için çok değişkenli regresyon analizi	<b>29</b>
<b>Çizelge 4.5</b> Yavaş akım olan damar sayısına göre KIMK ve karotisin adventisyal çap değerleri	<b>30</b>

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz erken çocukluk döneminden itibaren başlayan, multifaktöriyel ve progressif bir süreçtir. Ateroskleroz ve buna bağlı ortaya çıkan komplikasyonlar tüm dünyada en önde gelen ölüm nedenidir (1). Aterosklerozun ortaya çıkardığı klinik sonuçlar tıbbın pek çok alanını ilgilendirmekle birlikte, koroner ateroskleroza bağlı oluşan iskemik kalp hastalığı diğer alanlara göre toplumda görülme oranı ve klinik sonuçlarının ciddiyeti açısından daha önemlidir.

Ülkemizde ve dünyada koroner arter hastalığı ciddi bir problemdir. WHO'nun hazırladığı 2020 yılında yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde koroner kalp hastalığı birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır (2). Koroner arter hastalığından korunma, hastalığın erken evrede tespiti, etkin tedavi yönteminin uygulanması ve sonuçlarının değerlendirilmesi önemlidir. Endotel disfonksiyonu ve erken dönemde gelişen aterosklerotik lezyonların saptanması, üzerinde en çok tartışılan konulardandır.

Koroner anjiyografi koroner anatomi hakkında yol gösterici olmasına rağmen fizyoloji hakkında çok az bilgi verir. Çünkü çapı 0.5 mm'nin altında olan koroner arterleri göstermez. Angina yada angina benzeri şikayetleri olup anjiyografik olarak koroner arterleri normal olan hasta insidansı yıllık yaklaşık % 10-30 oranındadır (3). Anjiyografisi normal olup göğüs ağrısı olan hastalarda farmakolojik vazodilatörler ve strese koroner kan akımı cevabının yetersiz olduğu ve bunun da küçük koroner arterlerde fonksiyon bozukluğundan kaynaklandığı ileri sürülmektedir.

Yavaş koroner akım (YKA), normal koroner anatomi varlığında epikardiyal koroner arterlerin geç ve yavaş opasifiye olmasıdır (4). Önceleri kabul edilen aksine, günümüzde kardiyak Sendrom X'ten farklı klinik antite olduğu düşünülmektedir. İlk olarak 1972'de Tambe ve ark. (5) tarafından tanımlanmıştır. Birçok etyolojik nedeni olduğu belirtilmiştir, bunlar içerisinde mikrovasküler dolaşımda disfonksiyon, koroner vazospazm, küçük damar hastalığı en önemlileridir (5,6).



Intravasküler ultrasonografi çalışmalarında bu hastaların bazılarında tamamen normal koronerler saptanırken bir kısmında ise intimal kalınlaşma ve ateromatöz plak tespit edilmiştir (7). Ayrıca yapılan bir çalışmada intravasküler ultrasonografi ile intimal kalınlıktaki artış ve katater ile fraksiyonel akım rezervi ölçülmüş, yavaş koroner akımı olanlarda anlamlı intimal kalınlaşma ve akım rezervinde anlamlı azalma saptanmıştır (8).

Ateroskleroz, sadece koroner arterlerle sınırlı olmayan yaygın ve sistemik bir hastalıktır. Büyük arterleri orta boy arterlerden daha önce etkilemeye başlar (9). Aterosklerotik süreci asemptomatik dönemde tespit eden yöntemlerden olan intima – media kalınlığı ölçümü, hem endotel disfonksiyonunu, hem de erken dönem yaygın ateroskleroza gösteren bir tekniktir (10). Yüzeysel büyük arterlerden (femoral, karotid, brakiyal) ultrasonografik yöntemlerle ölçümü non invaziv, kolay, maliyeti düşük ve tekrarlanabilir (11).

Çalışmamızda bu yaklaşımdan yola çıkarak aterosklerozun non-invaziv olarak değerlendirilmesine olanak sağlayan karotis intima media kalınlığı'ndaki (KIMK) artışın, yavaş koroner akımla ilişkisinin tespiti amaçlanmıştır. Saptanacak bulgularla, YKA'nın etyopatogenezi ve klinik önemine ilişkin verileri netleştirmesi beklenmektedir. Yavaş koroner akımı olanlarda, karotislerde intimal kalınlaşma olacağı öngörülmüştür.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Aterosklerozun Tanımı

Ateroskleroz; büyük ve orta çaplı arterlerin temel olarak intima tabakasını tutan, özellikle vücudun bazı arteriyel sistemlerinde (koroner arterler, aort posterior duvarı) belirgin olmak üzere tüm arteriyel sistemde yaygın, önemli klinik sonuç ve komplikasyonlara yol açan, kronik inflamatuvar ve fibroproliferatif bir süreçtir (12).

### 2.2. Ateroskleroza Neden Olan Risk Faktörleri

Ateroskleroza neden olan risk faktörleri, klasik ve yeni risk faktörleri olarak sınıflandırılabilir (Çizelge 2.1).

**Çizelge 2.1.** Aterosklerotik risk faktörleri

Klasik Risk Faktörleri	Yeni Risk Faktörleri
Hipertansiyon	Homosisteinemi
Hiperlipidemi	Lipoprotein a yüksekliği
Diabet	Fibrinojen yüksekliği
Sigara	HDL düşüklüğü
Yaş	h-CRP yüksekliği
Cinsiyet	
Aile Hikayesi	

#### 2.2.1. Yaş

Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşın üstünde olmak tüm çalışmalarda risk faktörü olarak belirtilmiştir (13).

#### 2.2.2. Cinsiyet

Menapoz öncesi dönemdeki bayanlara göre, erkeklerde aterosklerotik hastalıkların görülme sıklığı belirgin olarak yüksektir. Bu nedenle erkeklerde ilerlemiş damar hastalığı kadınlardan 10-20 yıl önce başlamaktadır. Menapoz sonrası dönemde ise bu fark ortadan kalmakta ve hatta kadınlarda daha ön plana çıkmaktadır (13)

### **2.2.3. Sigara**

Hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda aterosklerozla ilişkili klinik olaylarda major ve değiştirilebilen bir risk faktörüdür. Sigara endotel fonksiyonlarını bozar ve HDL kolesterol düzeylerini düşürür. Bunun dışında kan fibrinojen konsantrasyonunu, trombosit agregasyonunu, kan viskozitesini artırarak vasküler yatakta koagülasyon artışına neden olur (14). TEKHARF çalışmasına göre ülkemizde erkeklerin %70'i kadınların %20'si sigara içmektedir (15). Genel olarak sigara içenlerde koroner arter hastalığına bağlı mortalite %70 oranındadır

### **2.2.4. Kolesterol yüksekliği**

Gerek deneysel hayvan çalışmalarında gerekse büyük epidemiyolojik çalışmalarda, hiperkolesterolemi ve koroner arter hastalığı arasında güçlü ve doğrusal bir ilişki gösterilmiştir (16). Yüksek serum total ve LDL kolesterol düzeyleri, düşük serum HDL kolesterol düzeyleri KAH için bağımsız major risk faktörleridir (17).

### **2.2.5. Hipertansiyon**

Hipertansiyon, endotel disfonksiyonuna yol açarak endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulma, lipoproteinlere karşı damar geçirgenliğinde artma, endotelden adezyon moleküllerinin ve inflamatuvar süreci başlatan kemoatraktanların salınımının artmasına neden olarak ateroskleroz sürecine katkıda bulunurlar (18). Hipertansiyon ister yüksek riskli ister düşük riskli toplumlarda 1.5 (Seven Country Study) ile 2.0 (Framingham Study) kat arasında değişen KAH'a bağlı göreceli ölüm riski ile ilişkili bulunmuştur (19,20).

### **2.2.6. Diabetes Mellitus**

DM, lipid metabolizmasında bozukluğa, insüline bağımlı vasküler büyüme faktörlerinin ve prokoagülan maddelerin düzeyinde artmaya, antikoagülan maddelerin düzeyinde azalmaya ve glikozillenmiş son ürünlerin vasküler yatakta birikmesine bağlı ortaya çıkan inflamasyonlar

sonucunda ateroskleroz oluşumunun hızlı bir şekilde ilerlemesine neden olur. Bu etkiler sonucunda DM tek başına koroner arter hastalığı eşdeğeri sayılmaktadır (21). Hipergliseminin yanı sıra diabetik olmayan sınırlardaki glukoz düzeyleri de aterosklerozla ilişkili hastalıkların artmasıyla bağlantılıdır (22).

### **2.2.7. Aile öyküsü**

Lipid metabolizmasıyla veya anjiyotensin sistemiyle ilgili genetik bozukluklar beraberinde artmış ateroskleroz riski taşırlar. Ailesinde prematür koroner arter hastalığı olan kişilerin koroner arter hastalığına yakalanma riski yaklaşık 12 kat daha fazladır.

### **2.2.8. Hiperhomosisteinemi**

Plazma homosistein düzeyinin 15 mikromol / lt'nin üstünde olması, koroner arter hastalığı için risk faktörü sayılır ve bu grupta koroner olay görülme sıklığı 3,4 kat daha fazladır (23). Yüksek homosistein düzeyleri endotel hasarı, endotele bağlı genişlemede bozulma, düz kas proliferasyonunda ve trombosit agregasyonunda artmaya ve fibrinolizis ile ilgili önemli aşamalarda engellemelere neden olarak ateroskleroza yol açar (24).

### **2.2.9. Lipoprotein (a)**

Lp (a), LDL kolesterol metabolizmasından bağımsız olarak karaciğerden salınır. Koroner arter hastalığının gelişimi ve yaygınlığı için önemli bir risk faktörüdür. Özellikle prematür koroner arter hastalığı olanlarda düzeyi araştırılmalıdır. Otuz (30) mg/dl üstündeki değerler aterosklerotik kalp hastalığı gelişiminde önemli rol oynar. Ekstraselüler matrikse ve fibrinojene affinitesi yüksek olduğu için intima altına kolaylıkla geçer ve kolay okside olduğu için hızlı ateroskleroz oluşumuna neden olur. İçerdiği apo (A) nedeniyle plazminojen ile aynı reseptörlere bağlanarak trombolizis oluşumunu engeller (25). Lipoprotein (a)'nın aterosklerotik etkisi özellikle yüksek LDL kolesterol düzeylerinde belirgindir (13).

### 2.2.10. Fibrinojen

Artan serum fibrinojen düzeyi hasarlanmış damar duvarında fibrin birikimini artırır ve ateroskleroz oluşumu için gerekli olan koagülasyon sürecini hızlandırır. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diabet, ileri yaş, sigara gibi klasik KAH risk faktörleri fibrinojen düzeyinde artışa neden olur. HDL düzeyleri ile fibrinojen düzeyi arasında negatif korelasyon vardır (13,14).

### 2.2.11. Düşük HDL düzeyi

HDL kolesterolün ateroskleroz gelişimine negatif bir etkisi vardır, aterosklerotik alanlardan kolesterolün geri alınmasını ve bu bölgede oluşan oksidatif reaksiyonların oluşumunu engeller. Kadınlar için HDL kolesterolün 50 mg/dl, erkekler için 40 mg/dl altında olması KAH için risk faktörüdür (13).

### 2.2.12. HsCRP

İnflamasyon göstergelerinden biri olan CRP ile ilgili son yıllarda birçok çalışma yayınlanmıştır. Karaciğerde üretilen bir akut faz reaktanı olan CRP birçok primer korunma çalışmasında gelecekteki kardiovasküler olay riskini belirlemede başarılı bulunmuştur. Ayrıca bilinen diğer risk faktörlerine additif etkisi vardır. Daha yeni çalışmalarda ise CRP'nin bizzat kendisinin de aterojenik olduğu savunulmaktadır (26).

## 2.3. Endotel ve Fonksiyonları

Endotel hücreleri hemangioblastlardan köken alır (27), kan ile intima arasında "tek sıra epitel" olarak tanımlanabilir ancak en büyük endokrin, otokrin, parakrin organlardandır. Toplam alanı 1000 m<sup>2</sup>, toplam ağırlığı 1,5 kg'dır ve 6 x 10<sup>23</sup> hücreden oluşmaktadır. Endotelden aynı bölgedeki, aynı uyarana, farklı yanıtlar alınabilir (28). Birçok sistemin uyarıcı ve inhibitörleri aynı anda, aynı hücrede bulunur. Sağlıklı bir damar duvarı için sağlıklı bir endotel tabakasına gereksinim olduğu açıktır.

### 2.3.1. Endotel fonksiyonları

Endotel hücreleri gevşemeyi (relaksasyon) ve kasılmayı (kontraksiyon) sağlayan faktörleri üreterek fizyolojik ve patolojik uyanlara karşı damar tonus değişmelerini düzenler, dolaşım homeostazisini sağlar. Hücre çoğalmasında (proliferasyon) inflamatuvar ve immün olayların gelişmesinde rol oynar. Normal bir endotel, kanın rahat akması için, hücrelerin yapışmadığı bir damar yüzeyi sağlar. Antikoagulan, fibrinolitik ve antitrombotik ajanlar üretir (Çizelge 2.2) Endotelin zedelenmesi normal fonksiyonlarını yapamamasına ve vazospazm, trombüs oluşumu, ateroskleroz veya damar tıkanması şeklinde olumsuz sonuçlara neden olur. Gevşeme ve kasılma dengesiyle oluşan vasküler tonus, endotelden salgılanan çeşitli maddelerle düzenlenmektedir (Çizelge 2.3). Moncada ve ark. (29) 1976'da endotel kaynaklı etkin vazodilatatör ve antiagregan özellikleri olan prostosiklini keşfetmişlerdir. Dört yıl sonra Furchgott ve Zawadzki (30) asetilkolinin yalnızca sağlam endotelli arterlerde vazodilatasyon yaptığını ve "Endotel kaynaklı gevşetici faktör" (Endothelial derived relaxant factor = EDRF) diye isimlendirdikleri bir faktörün burada rol oynadığını söylemişlerdir. Daha sonra 1987'de Moncada ve ark. (31) tarafından bu maddenin nitrik oksit (NO) olduğu gösterilmiştir. Kısa sürede bu gevşetici faktörün bilinen en güçlü vazodilatatörlerden biri ve periferik vasküler direncin önemli denetleyicisi olduğu anlaşılmıştır. En önemli vazodilatatör nitrik oksittir, bunu prostasiklin ve bradikinin izler. Prostrasiklin trombosit agregasyonuna karşı NO ile sinerjik hareket etmektedir. Bradikininin ise trombosit agregasyonuna karşı rolü NO, prostosiklin, "endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör" (Endothelial derived hyperpolarizing factor, EDHF) ve diğer vazodilatatör faktörleri stimüle etmektedir. Bradikinin aynı zamanda fibrinolizde önemli rol oynayan doku plasminojen aktivatörü salınmasını da arttırmaktadır (32,33)

Endotel aynı zamanda vazokonstriktör maddeler de salgılamaktadır. Bilinen en güçlü vazokonstriktör olan endotelin ve anjiyotensin II de endotel tarafından salgılanmaktadır. Anjiyotensin II

vazokonstriktör rolü yanında, prooksidandır ve endotelin salınımını arttırmaktadır. Endotelin ve anjiyotensin II düz kas hücre proliferasyonu yaparak aterosklerotik plak oluşumunda rol oynar. Aktive makrofajlar, düz kas hücreleri ve aterosklerotik plağın diğer katmanlarından bol miktarda endotelin salgılanmaktadır. Bu da aterosklerotik plak oluşumundaki kısır döngüyü daha da arttırmaktadır. Aterosklerotik risk faktörleri tarafından endotelin hasar görmesi endoteldeki vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon arasındaki dengeyi bozmakta ve ateroskleroza giden olaylar zincirini başlatmaktadır. Bu da endotel geçirgenliği, trombosit agregasyonu, lökosit adezyonu, sitokin salınımının artması gibi bir seri olaylarla ilişkilidir. NO düzeyi ve aktivitesindeki azalma, vazodilatasyonda bozulma ile kendini gösterir ve aterosklerozun en erken göstergelerinden biridir (32,33).

#### **Çizelge 2.2. Endotel fonksiyonları**

Endotel fonksiyonları
1 Damar tonusu regülasyonu (sistemik kan basıncı kontrolü),
2 Tromboz ve hemostaz; antitrombotik özellikleri,
3 İmmun ve inflamatuvar yanıt düzenlenmesi,
4 Anjiyogenez ve damar yapısı korunması,
5 Seçici ve yarı geçirgen bariyer,
6 Sentez

#### **2.3.2. Endotelden salgılanan faktörler**

Salgilama özelliği fazla yassı epitel hücrelerinden oluşan endotelden hayati öneme sahip olan otokrin, parakrin ve endokrin özellikte hormonlar yapılırlar ve salgılanırlar (Çizelge 2.3). Bunlar;

1. Büyüme düzenleyicileri,
2. Damar tonus düzenleyicileri,
3. Adezyon molekülleri,
4. Sitokinler,
5. Tromboz ve hemostaz düzenleyicileri,
6. Kemokinler olarak sınıflandırılabilir.

Endoteldeki endotelial nitrik oksit sentetaz (NOS) aracılığı ile L-argininden sentezlenen nitrik oksit (NO) endotel bağımlı vasküler relaksasyonda temel aracı madde olarak rol oynar (34). Ayrıca daha az oranda prostasiklin ATP ve kalsiyum sensitif potasyum kanal aktivatörleri de (örneğin hiperpolarize edici faktör) relaksasyonda aracı rol üstlenir. Endotel kaynaklı vazokonstrüktif maddeler ise endotelin (ET-1) ve tromboksan A2'dir. Bu birbirine zıt etkili vazoaktif moleküller arasındaki denge vasküler düz kas hücresinin kontraktıl ve belki de mitojenik durumunu belirlemektedir.

**Çizelge 2.3. Endotelden salgılanan maddeler**

Vazodilatörler	Adezyon molekülleri	Koagulanlar/fibrinolitikler
*Nitrik oksid *Endotel kaynaklı gevşetici faktör *Hiperpolarize edici faktör *Prostasiklin *Bradikinin *Asetilkolin	*Vasküler hücre adezyon molekülü *İntrasellüler hücre adezyon molekülü *E-selektin	*Von Willebrand faktör *Doku tipi plazminojen aktivatör *Plazminojen aktivatör inhibitör
Vazokonstrüktörler	Büyüme faktörleri	Kemokinler
*Endotelin *Anjiyotensin II *Tromboksan A2	*Vasküler endotelial büyüme faktörü *Trombosit kaynaklı büyüme faktörü *Trasforme edici büyüme faktörü *Heparin bağlayan epidermal büyüme faktörü *M-koloni uyarıcı faktör	*Monosit kemotaktik protein *İnterlökin-8

### 2.3.3. Endotel disfonksiyonu

Endotel kaynaklı NO veya buna çok yakın bir molekül, endotel kaynaklı relaksasyon faktörü (EDRF) olarak tanımlanmıştır (30-35).



Endotel kaynaklı NO, kan basıncı ve kan akımının regülasyonunda önemli fizyolojik rol oynamaktadır ve endotel fonksiyonunun klinik bir göstergesi olarak kullanılmaktadır. Endotel disfonksiyonu veya EDRF'nin azalması hipertansiyon, ateroskleroz veya konjestif kalp yetmezliği gibi kardiyovasküler hastalıklarla sıklıkla birliktelik gösterir (36-38). NO'nun kardiyovasküler sistemde vazodilatasyonun da ötesinde sıklık GMP'den bağımsız olumlu etkileri olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (39,40). NO'nun antiaterojenik ve antiinflamatuvar etkileri de mevcuttur.

Endotel disfonksiyonunun, vazokonstrüktif ve mitojenik etkileri olan diğer bir mediyatör olan ET-1'in anormal veya artmış salınımına da bağlanabileceği bildirilmiştir (41). ET-1'in dolaşan konsantrasyonları ve doku immünoreaktivitesi, ileri derecede aterosklerotik ve akut koroner sendromlu hastalarda artmıştır (42,43). Aterosklerotik lezyonlarda biriken okside LDL, ET-1'in üretim ve salınımını artırmaktadır (44). Artmış ET-1 konsantrasyonları trombosit kaynaklı büyüme faktörü ile kombine şekilde aterosklerotik lezyonun neointimasında vasküler düz kas proliferasyonunu tetikler (45).

Anjiyotensin II'nin tüm kardiyovasküler sistemdeki sistemik ve lokal etkileri endotel fonksiyonlarının bozulmasında da önemli rol oynamaktadır. Kansui ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin yaşla ilgili endotel disfonksiyonunu önlediklerini göstermişlerdir (46). Ayrıca yapılan çeşitli hayvan deneylerinde uzun süreli ACE ve anjiyotensin-1 antagonist tedavilerinin konjestif kalp yetmezlikli farelerde endotelial vazomotor fonksiyonları düzelttiği gösterilmiştir (47). Bu çalışmalar ışığında günümüzde kardiyovasküler hastalıklarda önemi giderek artan anjiyotensin II'nin endotel fonksiyonları üzerine de olumsuz etkileri olması şaşırtıcı değildir.

Aterojenik risk faktörleri ile endotelial disfonksiyon arasında kuvvetli bir ilişki vardır. Örneğin okside LDL, endotelial NO üretiminin baskılanması(48), reseptör aracılı NO salınımının azalması (49) ve süperoksit anyon üretiminde artış ile NO inaktivasyonuna yol açarak (50)

NO aktivitesini baskılar ve endotel fonksiyonunu kuvvetli bir şekilde inhibe eder (51). Gerçekten de endotel disfonksiyonu kolesterol seviyesinin düşürülmesi ile ortadan kalkmaktadır (52,53).

Endotelial disfonksiyonun, anjiyografik kanıt yokluğunda bile aterosklerozun en erken ortaya çıkan klinik görünümünden biri olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (54,55) Ayrıca endotel işlevlerindeki düzelmenin aterojenik risk faktör modifikasyonunun en erken klinik belirleyicilerinden biri olması, fonksiyonları normal olan endotelin, aterosklerotik kalp hastalıklarının gelişim sürecinde ne kadar önemli bir yeri olduğunu göstermektedir (56).

#### Endotel fonksiyonunu bozan nedenler;

- Aterojenik risk faktörleri; HT, Sigara, HPL, DM, ileri yaş, erkek cinsiyet, menapoz, obezite
- Kronik enfeksiyonlar; HSV, CMV, RSV, H. Pylori, C. Pnomoni
- Çevresel faktörler; Hipoksi, türbülant akım, oksidanlar
- Genetik faktörler; Hiperhomosisteinemi, lipoprotein (a) yüksekliği, ailevi hiperlipidemiler, nitrik oksit sentaz mutasyonları olarak sayılabilir.

#### Endotel fonksiyonunu iyileştiren etkenler (Çizelge 2.4);

- Farmakolojik tedavi; ACE inhibitörleri, Statinler, Östrojen, Antioksidanlar, Kalsiyum kanal blokerleri, Homosistein düşürülmesi, Balık yağı, L-Arginin, PPAR –  $\gamma$  agonisti (glitazonlar)
- Risk faktör modifikasyonu; Sigaranın bırakılması, Kolesterol düşürülmesi, Egzersiz, Diyet
- Gen tedavisi
- Nebivolol olarak sayılabilir.

**Çizelge 2.4.** Endotel fonksiyonunu iyileştiren farmakolojik tedavi ajanları

Farmakolojik strateji	Örnekler
Lipid düşürücü ajanlar	HMG-CoA redüktaz inhibitörleri, kolestiramin
Renin-anjiyotensin sistem inhibitörleri	ACE inhibitörleri, AT II reseptör antagonistleri
Kalsiyum kanal blokerleri	Verapamil, nifedipin
Antioksidanlar	Vitamin C, vitamin E
NO sentezini arttıranlar	Folat, arginin, östrojen
Sitoprotektif ajanlar	Süperoksit dismutaz, probucol
Endotelial maddelerin yerine konması	Nitrovazodilatörler; prostosiklin analogları
Nitrik oksit salınımı	Nebivolol

#### 2.3.4. Endotel ve ateroskleroz

Koroner arter hastalıklarının temelinde vasküler endotel disfonksiyonunun yatmakta olduğu bugün artık tartışmasız kabul edilen bir gerçektir. Sigara içimi, hipertansiyon, yüksek serum lipid konsantrasyonları ve diyabet gibi ateroskleroz için risk faktörleri endotel fonksiyonlarını bozarak akut koroner sendromlara neden olan vasküler dallanma bölgelerinde ateroskleroz gelişimine yol açmaktadır. Bununla beraber, plak formasyonuna ait kanıtların olmadığı ve ateroskleroz için risk faktörleri olan hastaların femoral veya brakial arterlerinin noninvaziv değerlendirmesinde endotel disfonksiyonu gösterilmiştir (57).

Yapılan çalışmalar sıklıkla endotel kaynaklı NO'un aterosklerozun erken bir belirleyicisi olduğunu ve aterojenik gelişim sürecinde önemli bir paya sahip olduğunu göstermektedir (58,59). Aterosklerotik damarlarda NO'nun aktivitesinin azalması vasküler düz kas hücrelerinde proliferasyona (60) ve endotele lökosit adezyonuna yol açarak aterogenezin ilerlemesine neden olmaktadır (61,62).

Aterosklerozun oluşum sürecinin anlaşılmasına yönelik yapılmış olan birçok çalışma aterosklerozun bir inflamatuvar hastalık olduğunu göstermiştir (63). İnflamasyonun temel hücrelerini oluşturan dolaşımdaki

lökositlerin endotele adezyonu aterosklerozun en erken basamaklarından biridir. Sitokinlere cevap olarak lökositler vasküler endotele invaze olurlar. E-selektin ve P-Selektin gibi adezyon moleküllerinin endotel hücrelerindeki salınımı endotel hücrelerinin aktivasyonu ile doğru orantıdır. İnsan ateromunda bulunan tümör nekrozis faktör alfa veya interlökin-1 gibi inflamatuvar medyatörler de endotel hücrelerdeki adezyon moleküllerinin salınımını arttırmaktadır (64). Dolaşan adezyon moleküllerinin düzeylerinin ölçülmesi araştırmacılar tarafından klinik risk belirteçleri olarak kullanılmaktadır

Aterosklerotik damarlarda gözlenen bir başka özellik de endotel hücre aktivasyonudur (65,66). Aktive olmuş endotel, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)-I, interselüler adezyon molekülü-1 ve endotel lökosit adezyon molekülü (E-selectin) gibi birtakım hücre yüzey adezyon moleküllerinin salınımını artırır (67-69). Bu adezyon molekülleri sayesinde dolaşan lökositlerin endotele tutunması kolaylaşmaktadır. Damar duvarına monositlerin adezyonu ve bunların makrofajlara farklılaşması, aterosklerotik plaklardaki makrofaj kaynaklı köpük hücrelerinin oluşumunu sağlayan temel olaydır (70,71). Sitokinler, okside-LDL ve infeksiyöz ajanlar vasküler oksidasyonu ve inflamasyonu tetikler, endotel hücre aktivasyonuna yol açar (72,75). Bundan dolayı endotel, koroner risk faktörleri ve vasküler inflamasyonun neden olduğu endotel disfonksiyonu ve aktivasyonu aracılığı ile aterosklerotik lezyonların ve akut koroner sendromların gelişiminde temel rol oynamaktadır.

#### **2.4. Asemptomatik Aterosklerozun Belirleyicisi Olan Non-invaziv Testler**

Majör risk faktörlerinin ateroskleroz derecesi ve yaygınlığı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Fakat aynı risk faktörlerine sahip kişilerde farklı aterosklerotik cevapların görülmesi ve bazı kişilerin bu risk faktörlerine rağmen klinik açıdan asemptomatik olması risk sınıflamasının yapılmasında zorluk oluşturmaktadır.

Aterosklerotik hastalıkların primer korunmasında, aterosklerotik sürecin erken saptanması ve asemptomatik dönemdeki tedavisi hem hastalığın klinik seyrini hem de oluşabilecek mortalite ve morbiditelerin erken dönemde engellenmesi olumlu sonuçlar doğurur. Non-invaziv testler hem erken dönem aterosklerozun tesbitinde hem de verilen tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir tanı aracıdır (Çizelge 2.5).

**Çizelge 2.5.** Asemptomatik aterosklerozun belirleyicisi non-invaziv testler

Non-invaziv Testler
1. B-mod Ultrasonografi ile Karotis / Femoral / Aort duvar (intima-media) kalınlıklarının, lümenlerinin değerlendirilmesi
2. Ayak bileği / Brakial kan basıncı indeksi
3. Koroner arterlerin kalsiyum skorlaması (Elektron Beam Bilgisayarlı Tomografi - Helikal Komputerize Tomografi)
4. Manyetik Rezonans Görüntüleme
5. Akım bağımlı vasküler yanıtlar

İdeal test; ucuz, tekrarlanabilir ve değerlendirmesi kolay, yapılmasında sınırlılıkları minimum olan ve hem endotel disfonksiyonunu hem de erken dönem aterosklerozu gösteren testtir.

#### **2.4.1. Karotis İntima Media Kalınlığı**

Koroner arter hastalığına bağlı ani ölümlerden sonra yapılan postmortem çalışmalarda ateroskleroz gelişiminin sadece koroner arterlere sınırlı olmadığı tesbit edilmiştir. Bu sebepten dolayı ultrasonografik olarak karotis arter intima media kalınlığı, plakların varlığı, kalsifikasyon derecesi ve lümen çapları presemptomatik aterosklerotik hastalığın tespitinde kullanılmaya başlanmıştır (76). İntima media kalınlığı ilk olarak 1986'da Pignoli tarafından ölçülmüştür. 1990' lı yıllardan itibaren yüzeyel yerleşimleri, büyüklükleri ve sınırlı hareket imkanları nedeniyle KIMK aterosklerozun tespitinde ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır (77).

Normal arter duvarı kabaca, intima (tek sıra endotel hücreleri, subendotelyal matriks, internal elastik membran), media (düz kas hücreleri, kollajen, elastin, glukozaminoglikan gibi matriks ve eksternal elastik membran), adventisya (kollojen, vazo vazorum, sinir uçları)'dan oluşur. İMK, intima ve media tabakalarındaki kalınlaşmanın ortak sonucudur. Ultrasonografik olarak bu iki tabakanın birbirinden ayrılması mümkün değildir. İntimal kalınlaşma esas olarak intimada oluşan aterosklerozdan köken almakta iken, media kalınlaşmasında esas sorumlu faktör düz kas hipertrofisidir. Bu nedenle İMK artışı, hem endotel disfonksiyonu, hem de erken dönem aterosklerozun ortak göstergesidir.

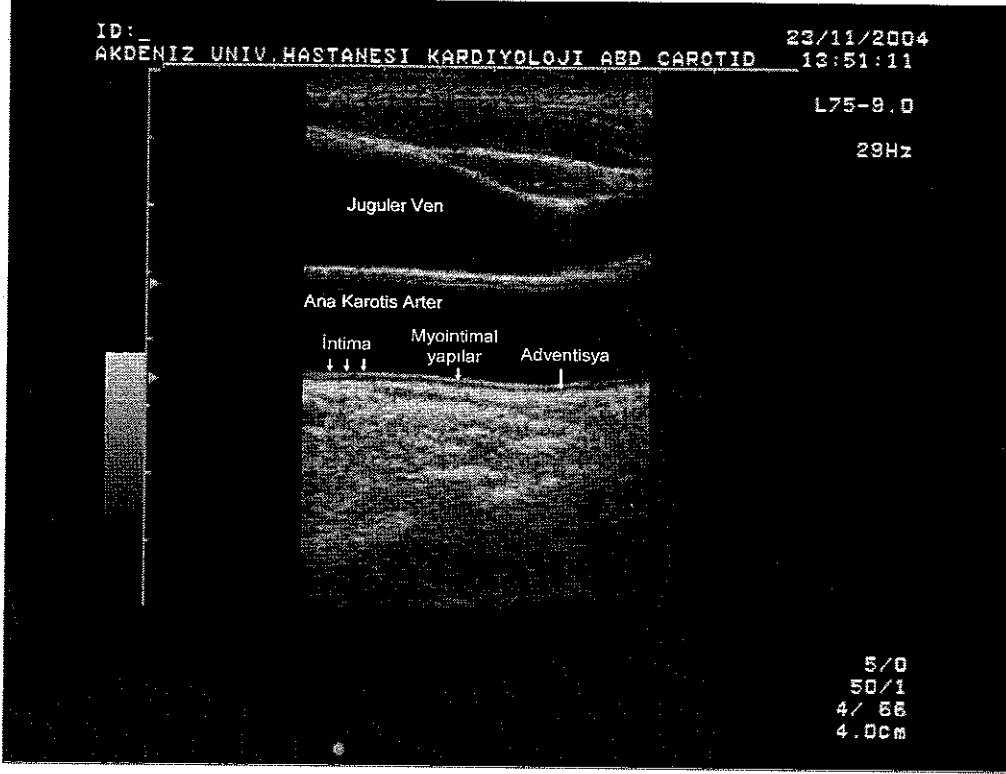
Genel olarak intima-media kalınlığının yaygınlığı ve derecesi kardiyovasküler risk faktörleri ve semptomatik koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkili bulunmuş bunun yanında uzun dönem takiplerde asemptomatik hastalarda KAH ve inme riskindeki artışın göstergesi olmuştur (78).

Dokular arasında oluşan akustik engel farklılıkları arter yüzeylerinin ve İMK'nin görüntülenmesine olanak sağlaması, İMK ölçümünün ana prensibini oluşturur. Doğru bir ölçüm yapılabilmesi için ultrason ışınlarının ölçüm yapılacak düzeye dik olması gerekir (78).

İMK ölçümleri esnasında yakın ve uzak duvarda 2 adet paralel çizgi oluşur. Uzak kenarda bu iki çizginin içten içe olan uzaklığı, yakın kenarda ise dıştan dışa olan uzaklığı İMK değerini verir. Fakat yakın kenar ölçüm yönteminde adventisiyanın oluşturduğu hiperekojenite nedeniyle hatalı ölçümlere neden olabileceği için, çalışmalarda genel olarak daha doğru sonuçlar veren uzak kenar ölçüm yöntemi kullanılır (79).

İMK ölçümü için 2 temel yaklaşım kullanılmaktadır. Bunlardan ilki, ekstrakraniyal karotis arter bölgelerinin (ortak karotis arter, bifurkasyon, internal karotis arter) yakın ve uzak kenar İMK ölçülür maksimum değerleri saptanıp en az 3 değerın ortalamaları alınarak kesin İMK değeri olarak belirlenmesidir. Diğer yöntem ise, İMK ölçümü ortak karotis arterin distal bölümünde uzak kenar yöntemiyle yapılır ve arterin 1 cm'lik uzunluğu boyunca 100 farklı segmentin ölçümü bilgisayar destekli ortamda

değerlendirilir ve ortalaması alınıp, IMK değeri olarak belirlenir (80). Bu yöntemler arasında kolay uygulanabilirliği ve tekrar edilebilirliği nedeniyle ortak karotis arter uzak kenar kalınlığının bilgisayar destekli ölçümü sık olarak kullanılan yöntemdir (Şekil 2 1).



Şekil 2.1. Karotis IMK ölçümü, USG görüntüsü

Sağlıklı kişilerde IMK 0,25 -1mm arasında olup yıllık 0,01-0,02 mm artış gösterir ve yaşla birlikte kalınlık artar. Her yaşa yönelik belli bir IMK değeri bulunmamakla birlikte gençlerde 0,750 mm üzeri anormaldir. Bazı çalışmalarda anormalite kriteri olarak ilgili populasyona göre belirlenen ortalama değer 1-2 standart sapma üzerinde olması kabul edilir. IMK'da yıllık 0,02-0,05 mm arasındaki artışlar anormal kabul edilmektedir. Genel olarak 1-1,5 mm arası IMK'da artış, 1,5 mm üzeri ve lümenin %50'sini daraltan lezyon ise darlık olarak isimlendirilir (81).

45 yaş ve üstü hastalarda KIMK'nın risk faktörleri ile beraber değerlendirilmesinin risk sınıflamasında etkili olduğu konusunda görüş birliği olup, son yıllarda subklinik aterosklerozun teşhisinde ve tedaviye yanıtının değerlendirilmesinde kullanılabileceği önerilmektedir (78).

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada kardiyovasküler risk faktörleri (sigara, hipertansiyon varlığı, diyabet varlığı, yaş, yüksek kan basıncı düzeyleri, artmış VKI, fibrinojen, homosistein, kolesterol ve trigliserit seviyesi, sol ventrikül hipertrofisi, artmış nabız basıncı) ile İMK arasında ilişki bildirilmiştir (82-87). Düşük HDL seviyeleri ve trigliserit yüksekliği ile İMK arasında bir ilişki saptanmamıştır (83-87).

Salonen ve ark B-Mod ultrason ile yaş, LDL, sigara, lökosit sayımı ve trombosit agregasyonunun KİMK artışı ve ateroskleroz progresyonunu öngördüğünü göstermişlerdir (88), ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında karotis İMK, yaş, VKI, sistolik ve diastolik kan basıncı, sigara, LDL kolesterol ile ilişkili bulunmuştur (89).

Bir çok çalışmada non-invaziv olarak ölçülen KİMK'ın KAH ve inme riskini belirlemede önemli bir parametre olduğu saptanmıştır. Sol ve arkadaşları KİMK'ın (herhangi bir segmentten ölçülen), diğer 9 risk faktörü (yaş, cinsiyet, diyabet, geçirilmiş myokardiyal enfarktüs ve inme, sigara, sistolik, diastolik kan basıncı, total ve HDL-kolesterol) ile aynı belirliliğe sahip olduğunu göstermişlerdir (90).

Günümüzde AHA tarafından kardiyovasküler riski belirlemede kullanılan bir çok non-invaziv metodlardan sadece KİMK'ın ölçümünün asemptomatik 45 yaşın üstündeki kişilerde risk saptanmasında kullanılabileceği bildirilmiştir (91). Çocukluk çağında ölçülen KİMK'ın ise ileride nasıl bir sonuç vereceği şu an için bilinmemektedir.

İMK ölçümü iskemik sendromlar açısından yüksek riskli hastaları belirlemede, KAH'ın erken tespitinde, sınırda lipid seviyesi olanlarda ilaç başlanılmasında, tedaviye başka bir ilaç eklenmesinde ve de tedavinin başarısını gösterilebilmesinde kullanılabilir.

## **2.5. Yavaş Koroner Akım Fenomeni**

Yavaş koroner akım ilk kez 1972'de anjiyografik bulgu olarak tanımlanmıştır (5) Yavaş koroner akım, normal koroner anatomi varlığında epikardiyal koroner arterlerin geç ve yavaş opasifiye olmasıdır (4).



Kemp ve ark. 1973 te bu hastalıktaki göğüs ağrısının nedeninin belirsizliğini vurgulamak amacıyla "Sendrom X" terimini kullanmıştır (92). Hastaların önemli bir kısmını kadınların oluşturması, ağrıyı ortaya çıkaran etkenler ve yerleşimi açılarından koroner arter hastalığı için atipik bir göğüs ağrısı bulunması, semptomların ağır ve kısıtlayıcı olması, iskemik görünen egzersiz testiyle miyokard iskemisini doğrulayıcı kanıtlar arasında kararlı bir ilişki bulunmaması ve geleneksel antiiskemik tedaviyle alınan yanıtların yetersiz olması sendrom X'in belirleyici özellikleridir.

Sendrom X'li hastalarda göğüs ağrısının sebepleri arasında vazomotor bozukluklar, anormal oksijen – hemoglobin dağılımı, mikrovasküler hastalık, hücresel düzeyde metabolik bozukluklar, miyokardiyal oksijen tüketimini arttıran hiperdinamik sol ventrikül kontraksiyonlar, ağrıyı algılamada anormallikler, artmış sempatik aktivite sayılabilir. Bu hastalarda iskeminin mekanizması açık değildir, fakat iki hipotez ileri sürülmüştür:

1-Prearteriyoler defekt; Prearteriyoler damarlar kan epikardiyal damarlardan arteriyollere taşır, arteriyollerden farklı olarak prearteriyollerde metabolik regülasyon yoktur ve dolayısıyla miyokardiyal iskemiye cevap vermezler.

2-Endotelyal disfonksiyon; Endotelyal disfonksiyon da aynı şekilde hiperemi esnasında aşırı vazokonstriktör tonus artışıyla akımı kısıtlar.

Ayrıca anjinanın nedeni olarak küçük koroner arterlerin vazodilatör rezervinin azalması (mikrovasküler anjina) sonucunda gelişen myokardiyal iskemi gösterilmiştir (93). "Pacing" stresi, papaverin, asetilkolin, dipiridamol ve adenozin gibi mikrovasküler dilatatörler ile koroner akım rezervinin kısıtlı olduğu ortaya konmuştur (93-96).

Bazı araştırmacılar küçük damar disfonksiyonu ile olan ilişkisi nedeni ile yavaş koroner akımın, sendrom X'in bir türü olduğunu ileri sürmüşsede bu konu halen tartışmalıdır (97). Ayrı bir klinik antite olabileceği öne sürülen YKA'lı hastalardaki egzersiz testleri ve talyum sintigrafilerinin kardiyak sendrom X'in aksine iskemik açıdan genellikle negatif olduğu bildirilmiştir (98,99). Yavaş koroner akımdan farklı olarak

sendrom X'de hastaların çoğu kadındır (genellikle postmenopozal), eforla gelen anjinaları vardır ve nadiren myokard infarktüsü gelişir (100).

Koroner darlığı olan ve olmayan hastalarda, koroner vazodilatör yanıtın azalmasından mikrovasküler fonksiyon bozukluğu sorumlu tutulmaktadır. Koroner darlığı olan hastalarda, küçük koroner damarların disfonksiyonu genellikle ateroskleroza bağlanmıştır. Ancak, YKA olan hastalardaki mikrovasküler disfonksiyondan, endotelial ve nonendotelial fonksiyonlarda bozulma (101), vazokonstriktör yanıtın artması (102), endotelinin fazla salınması (103) ve anormal nöral uyarılar (104) sorumlu tutulmaktadır. Bu hastalarda adenozinin, miyokard iskemisi ile ağrı arasındaki bağlantıyı oluşturduğu düşünülmektedir (105).

Yavaş koroner akımı olan hastalarda sol ve sağ ventrikülden alınan biyopsilerde kapiller endotelinde kalınlaşma, lümen daralması, nukleusun normal morfolojisini kaybetmesi ve piknoz gibi küçük damar hastalığının histopatolojik bulguları göstermiş (106) olmakla birlikte bunun desteklenmesi için mikrovasküler yapıyı etkileyen dinamik komponentlerin net bir şekilde ortaya konması gerekmektedir.

Tampe ve ark. (107) yavaş koroner akımı olan altı hastada yaptıkları incelemede %50 oranında ST segment depresyonu tespit ederken; Cesar ve ark. (110) %11.7, Yaymacı ve ark. (108) ise %14,7 oranında ST segment depresyonu saptamışlardır. Bu araştırmacılar akım hızının azalmasından küçük koroner arterlerdeki rezistans artışını sorumlu tutmuşlardır.

Yavaş koroner akımda metabolik bir iskeminin olup olmadığı ise yeterince araştırılmamıştır. Bu hastalardaki anjina pektorisin sendrom X'de olduğu gibi adenozin salınımına (100) veya miyokardiyal intersitisyumda K<sup>+</sup> toplanmasına (100) bağlı olması muhtemeldir. Ancak Yaymacı ve ark. (108) yavaş koroner akımı olan hastalarda metabolik iskemiye düşük bir oranda (%17.6) saptamışlardır. Benzer şekilde Rosano ve ark. (109) da sendrom X'de metabolik iskeminin gelişmediğini belirtmişlerdir.

Bu nedenle yavaş koroner akımı olan hastalardaki anjinanın çoğunlukla myokardiyal iskemisinden kaynaklanmadığı ileri sürülmektedir (108). Bu hastalarda yapılan egzersiz testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi ve laktat metabolizmasına yönelik araştırmalarda, miyokardiyal iskeminin objektif bulguları genelde yoktur (110,111). Dolayısıyla yavaş koroner akımın koroner dolaşımı etkileyen patolojik bir sürecin anjiyografik görüntüsü mü? olduğu veya klinik açıdan önemsiz bir fenomen mi? olduğu halen tam anlamıyla anlaşılamamıştır.

Normal koroner arterleri ve göğüs ağrısı olan hastaların genellikle iyi bir prognoza sahip olduğu düşünülmele birlikte semptomların devam etmesi ve akut koroner sendroma aday olabilmeleri nedeniyle çok da masum olmadıklarına inanılmaktadır (112). Przybojeski ve Becker yavaş koroner kan akımı olan hastalarda miyokard infarktüsü gelişebileceğini bildirmişlersede yavaş koroner akımın trombozisi artırıcı bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir (113).

Kurtoğlu ve ark. yavaş koroner akımlı hastalarda oral dipridamol tedavisinin yavaş akım üzerine etkisini araştırmışlar ve oral dipridamolün yavaş akımı belirgin derecede düzelttiğini izlemişlerdir (114). Bu sonuca dayanarak bu hasta grubunda mikrovasküler direncin artmış olduğunu ve dipridamolün oral olarak tedavi amacıyla bunlarda kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Yine Atak ve arkadaşları ventriküler aritmi riski ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olan QT dispersiyonun yavaş koroner akımı olan hastalarda arttığını göstermişlerdir (115). Akut miyokard enfarktüsü sonrası düzeltilmiş TIMI frame sayısı ile kısa ve uzun dönem prognozun ilişkili olduğunu destekleyen çalışmalar yayınlanmıştır (116,117).

Sonuç olarak yavaş koroner akımın mekanizması ve klinik önemi bilinmemektedir, bu hastalarda doğal gidiş hakkında elimizde yeterli veri yoktur, metabolik bir iskeminin olup olmadığı ise yeterince araştırılmamıştır.

## 2.6. TIMI Kare Sayısı

Opak maddenin koronerden geçiş hızının ölçümü ve YKA örneğinin saptanması için Gibson ve ark.nın "TIMI frame count" yöntemi kullanılmaktadır (118). Opak maddenin koroner arter ostiyumuna verildiği ve koroner arterin görüldüğü kare ilk, opak maddenin distal noktayı ilk görüntülemesi için gerekli kare ise son kare olarak kabul edilir. Sol ön inen arter (LAD) için distal bifurkasyon, sirkumfleks (Cx) için distal bifurkasyon sonu ve sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arterin ilk yan dalı distal nokta olarak alınır. İlk ve son kare arasındaki fark kare sayısı olarak değerlendirilmektedir. Sol ön inen arterde proksimalden distal çatala olan mesafe diğer koroner arterlere göre daha uzun olduğundan LAD TIMI kare sayısı RCA ve Cx'in TIMI kare sayısından anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Bu nedenle diğer koroner arterlerle birlikte standardize edilebilmesi için bir sabitle düzeltilmesi gereği üzerine Gibson, LAD kare sayısını Cx ve RCA den elde edilen kare sayılarının ortalamasına bölmüş ve 1,7 sabit katsayısını bulmuştur. Koroner arterlerin dolması için gereken ve koroner arter uzunluğuna göre düzeltilmiş normal kare sayıları olarak, LAD için  $36 \pm 1$ , Cx için  $22.2 \pm 4$ , ve RCA için  $20.4 \pm 3$  ortalama referans değerlerini elde etmiştir. Halen bu değer için kesin bir sınır belirlemiş değildir. Bir çok çalışmada oldukça farklı değerler verilmekle birlikte halen Gibson'un tanımladığı yöntem en çok kullanılan yöntemdir.

Barçın C ve ark yaptığı çalışmada TIMI kare sayısı ile koroner akım parametreleri olan koroner akım hızı ve ortalama pik akım hızı arasında kuvvetli korelasyon saptamıştır (119). Hastaların ortalama pik akım hızı gibi mikrovasküler dolaşımı gösteren parametreyi değiştiren faktörlerden aynı ölçüde etkilenmektedir. Ayrıca koroner arter çapı, ortalama kan basıncı gibi parametrelerle ilişkisi de bilinmektedir. Koroner ektazi varlığında TIMI kare sayısı benzer gruptaki hastalara göre daha düşük saptanmıştır (120). Koronere enjeksiyon hızıyla ilgili yapılan çalışmalarda minimal (ortalama 2 kare/saniye) değişime neden olduğu bildirilmiştir (121) TIMI kare sayısı koroner mikrovasküler durumu belirleyen bağımsız bir göstergedir.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1.Hasta Grupları

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine 17.04.2004 – 30.03.2005 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğinde takip edilen veya serviste yatan, koroner anjiyografi yapılan ve koronerleri normal saptanan hastalar çalışmaya uygunluk açısından değerlendirildi.

Yapılan koroner anjiyografisinde, sol ana koroner arter, diğer üç major koroner arter, bunların 2,0 mm ve üzerindeki yan dallarında lezyon saptanmaması temel kriterine uyan fakat aşağıda sıralanan özellikleri taşıyan hastalar çalışma dışı bırakıldı:

1. Daha önceden anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı bulunanlar ve bu nedenle cerrahi veya mekanik revaskülarizasyon uygulanmış olanlar
2. Ciddi sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu (EF <%40)
3. Kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlar
4. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum sistemi rahatsızlıkları bulunanlar
5. Bilinen periferik arter hastalığı olanlar
6. Konjenital kalp hastalığı olanlar

Çalışmaya alınmak için uygun kriterleri taşıyan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve onayları alındıktan sonra çalışma grubuna dahil edildi. Çalışmaya 28 ile 78 yaş arası, toplam 93'ü erkek ve 110'u bayan olmak üzere toplam 203 ardışık hasta alındı.

Çalışma için uygun kriterleri taşıyan hastaların, koroner anjiyografiye hazırlık aşamasında alınan anamnezde koroner arter hastalığı açısından risk faktörleri ve kullandığı antihipertansif, antilipidemik ajanlar belirlendi.

Çalışma öncesi risk faktörleri saptanırken aşağıdaki kriterler esas alındı:

**Hipertansiyon:** Daha önceden hipertansiyon tanısı alıp antihipertansif tedavi uygulananlar veya antihipertansif ilaç kullanmayıp daha önce yapılan muayenelerde ve tansiyon çizelgesi takiplerinde tansiyon arteriyel > 140/90mmHg olanlar hipertansif kabul edildi. Tansiyon arteriyel değerleri olarak da muayene esnasında belli zaman aralıklarıyla 3 kez ölçülen arteriyel sistolik ve diastolik tansiyon değerleri alındı.

**Hiperlipidemi:** Açlık plazma ölçümünde Total Kolesterol >200mg/dl, LDL kolesterol >130mg/dl, Trigliserid >200mg/dl olanlar ve başvuru esnasında statin tedavisi alanlar hiperlipidemik kabul edildi.

**DM:** HbA1c >%6, açlık kan şekeri > 126mg/dl olması veya daha önceden diabet tanısı konulup antidiabetik ilaç kullanan hastalar diabetik kabul edildi.

**Sigara:** Son 1 yıl içinde sigara içen hastalar aktif içici olarak değerlendirildi. İçtiği yıl ve kullanım miktarı soruldu.

**Aile öyküsü:** Birinci derece yakınlarında erkeklerde 55 yaşından kadınlarda 65 yaşından önce geçirilmiş MI, bilinen koroner arter hastalığı olanlar pozitif kabul edildi.

**Vücut Kitle İndeksi (VKİ):** Muayane esnasında boyu ve kilosu ölçülen hastaların kilo (kg) / boy (m)<sup>2</sup> formülüne göre VKİ hesaplandı.

Hastaların hastaneye yatışı, ayaktan izlenenlerde provake test varlığı ve test yapılmışsa iskemisi kaydedildi. Septomların tipik olup olmadığı sorgulandı.

## 3.2. Laboratuvar ve Görüntüleme Yöntemleri

### 3.2.1. Laboratuvar yöntemleri

Hastaların plazma lipid ve kan şekeri değerleri olarak; kliniğe başvuru esnasında, 12 saatlik açlığı takiben, alınan kanların biyokimya laboratuvarında rutin yöntemlerle değerlendirilmesi sonucu ortaya çıkan düzeyleri kabul edildi.

### 3.2.2. Görüntüleme yöntemleri

Karotis IMK ölçümü için hastalar supin pozisyonunda yatırıldıktan sonra başları arkaya doğru eğimli olacak şekilde kaldırıldı, ardından sağ ve sol karotis arterler Toshiba Poversion 7500 (Toshiba AG, Kore) ultrasonografi cihazının 7,5 mHz doğrusal probuyla görüntüledi. Ana karotis arter bölümünün bulbustan itibaren 2-3 cm distalinden yaklaşık 1 cm' lik bir segment belirlenip, video bağlantı kablosu ile bilgisayar ortamına aktarıldı. Bunun ardından IMK ölçüm programı olan M'ATH® standart versiyon 2.0.1.0 (Metris AG, Fransa) ile uzak kenar ölçüm yöntemine dayanılarak ilgili segmentin maksimum ve ortalama kalınlıkları belirlendi. Bu yöntem her iki ana karotis arter ölçümü için uygulandı daha sonra bu değerler ayrı ayrı ve ortalamaları alınarak değerlendirildi.

Çalışmaya Judkins yöntemiyle koroner anjiyografi yapılan; anjiyografik olarak sol ana koroner arter, diğer 3 major koroner arter, bunların 2,0 mm ve üzerindeki yan dallarında lezyon saptanmayan hastalar dahil edildi. Opak madde olarak İopromide (Ultravist-370, Schering AG) kullanıldı

Arteriyografik değerlendirme Philips "on-line quantitative" anjiyografik sistemi (DCI/ACA, Phillips Integris H, Netherlands) cihazıyla yapıldı, digital ortamda DICOM® standardında CD'lere kaydedildi. Siemens AG tarafından geliştirilen ACOM.Pc programıyla bilgisayarda anjiyografik görüntüler izlendi ve akım hızı hesaplandı.

### 3.2.3. TIMI kare sayısı

Opak maddenin ölçümü ve YKA örneğinin saptanması için Gibson ve ark.nın (25) "TIMI frame count" yöntemi kullanıldı. Opak maddenin koroner arter ostiyumuna verildiği ve koroner arterin görüldüğü kare ilk, opak maddenin distal noktayı ilk görüntülemesi için gerekli kare ise son kare olarak kabul edildi. Sol ön inen arter (LAD) için distal bifurkasyon, sirkumfleks (Cx) için distal bifurkasyon sonu ve sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arterin ilk yan dalı distal nokta olarak alındı. İlk ve son kare arasındaki fark kare sayısı olarak değerlendirildi

Klasik olarak Gibson'un yönteminde olduğu gibi, LAD kare sayısı 1,7 sabitine bölünerek düzeltilmiş TIMI kare sayısı elde edildi. Gibson'un yönteminde koroner arterlerin dolması için gereken ve koroner arter uzunluğuna göre düzeltilmiş normal kare sayıları olarak, LAD için 38, Cx için  $22.2 \pm 4$ , ve RCA için  $20.4 \pm 3$  ortalama referans alınmıştır. Çalışmamızda, bu referans standart ortalama değerlerin 2 kare fazlası alındı ve LAD için 38, Cx için 30 ve RCA için 26 değerlerinin üzeri YKA olarak kabul edildi.

### 3.2.4. İstatistiksel yöntemler

Çalışma süresince toplanan veriler Microsoft Access programıyla her hasta için ayrıca değerlendirmeye olanak sağlayan forma kaydedildi. İstatistiksel analizler SPSS 13,0 ve Medcalc programıyla yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma, kategorik değişkenler ise frekans ve yüzde ile ifade edildi. Sürekli olmayan değişkenler oran olarak ifade edildi.

Sürekli olmayan değişkenlerde gruplar arasındaki karşılaştırma ki-kare testi ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırması Student's t testi ile, grup içi fark Tukey testi ile yapıldı. Sayısal veriler arasındaki ilişki iki yönlü olarak Pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

Üç veya daha fazla grubun karşılaştırılmasında sürekli değişkenler için tek yönlü ANOVA, kategorik değişkenler için ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. ANOVA sonrası çoklu karşılaştırmada Tukey HSD testi, kategorik değişkenler için ise Mann Whitney U testi kullanıldı. P değeri  $<0.05$  ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu düşünüldü. Yavaş koroner akımı tahmin etmede kullanılabilecek bağımsız değişkenleri belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapıldı.



#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 17.04.2004 – 30.03.2005 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğinde takip edilen veya serviste yatan, koroner anjiyografi yapılan ve koronerleri normal saptanan 203 hasta alındı. Bunların 110'u kadın (%54,2), 93'ü erkekti (%45,8) ve ortalama yaşları  $54 \pm 9$  olarak bulundu.

Tüm hastaların 57'sinde LAD akımı yavaş (%28,1), 37'sinde Cx akımı yavaş (%18,2), 71'inde RCA akımı yavaş tespit edildi (%35). Her üç koroner arterin TIMI kare sayısına göre hastalar normal akım (106) ve en az bir koroner arterinde yavaş akım (97) olarak iki gruba ayrıldı.

Yavaş koroner akım grubunda hipertansif ( $p=0,016$ ) hasta daha fazlaydı. Diyabetik hasta sayısı yavaş koroner akım grubunda fazla olmasına rağmen istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı, ancak yavaş koroner akımı olanlarda açlık kan şekeri anlamlı ölçüde yüksekti ( $p=0,040$ ). Ayrıca vücut kitle indeksi (VKİ) ( $p=0,001$ ), sistolik ( $p=0,045$ ), ve diyastolik ( $p=0,038$ ) kan basıncı değerleri daha yüksek izlendi. Her iki grup arasında sigara içimi, aile öyküsü ve bilinen hiperlipidemi gibi aterosklerotik risk faktörleri açısından anlamlı fark yoktu. Fakat yavaş koroner akım grubunda total kolesterol ( $p=0,002$ ) ve LDL kolesterol ( $p=0,001$ ) düzeyleri daha yüksekti. HDL kolesterol düşük ve trigiserid daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (Çizelge 4.1).

Normal grupta maksimum ve ortalama KIMK değerleri  $0,814 \pm 0,106$  ve  $0,668 \pm 0,080$  mm, yavaş akım grubunda ise  $0,966 \pm 0,133$  ve  $0,780 \pm 0,105$  mm olarak bulundu. Her iki grup arasındaki fark oldukça anlamlıydı ( $p < 0,001$ ) (Şekil 4.1). Koronerlerin TIMI kare sayıları (cLAD, Cx, RCA) ile KIMK arasında korelasyon mevcuttu. Ayrıca her üç koroner için ayrı ayrı değerlendirildiğinde, yavaş akımlılarda KIMK'nın normal akımlılara göre anlamlı ölçüde artmış olduğu tespit edildi ( $p < 0,001$ ).

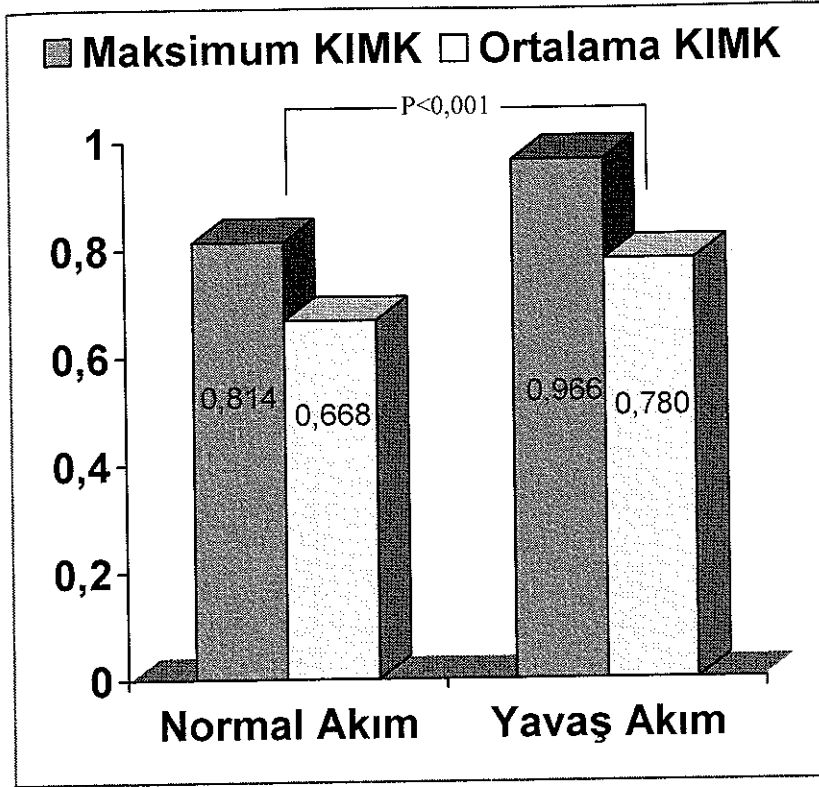
Hastaların sağ ve sol karotislerinin ortalama adventisyal çapları normal akım grubunda  $6,354 \pm 0,864$  mm iken, yavaş akım grubunda  $6,950 \pm 0,884$  mm tespit edildi ( $p < 0,001$ ) (Çizelge 4.2). Karotislerdeki IMK artışı ile çap artışı arasında anlamlı pozitif korelasyon mevcuttu.

**Çizelge 4.1. Demografik veriler**

Demografik özellikler	Normal akım (n=106)	Yavaş akım (n=97)	p değeri
Erkekler (%)	41,5	50,5	AD
Yaş	54,2±9,3	54,7±9,5	AD
Hipertansif hasta (%)	35,8	52,6	0,016
Diyabetik hasta (%)	17,0	26,8	AD
Sigara kullananlar (%)	30,2	26,8	AD
Hiperlipidemisi olanlar (%)	17,9	27,8	AD
Aile öyküsü olanlar (%)	34,0	22,7	AD
Açlık kan şekeri (mg/dl)	96,5±35,1	105,5±26,6	0,040
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	26,5±3,6	28,3±3,9	0,001
Sistolik kan basıncı (mmHg)	126,0±20,6	131,0±13,2	0,045
Diastolik kan basıncı (mmHg)	78,4±10,1	79,8±14,5	0,036
Total kolesterol (mg/dl)	192,6±35,0	208,0±34,4	0,002
HDL kolesterol (mg/dl)	49,2±18,8	48,7±12,9	AD
LDL kolesterol (mg/dl)	110,3±29,0	125,0±32,3	0,001
Trigliserid (mg/dl)	150,6±69,4	188,8±200,3	AD

**Çizelge 4.2. Karotis ölçümleri**

Karotis ölçümleri	Normal akım (n=106)	Yavaş akım (n=97)	p değeri
Maksimum KIMK (mm)	0,814±0,106	0,966±0,133	<0,001
Ortalama KIMK (mm)	0,668±0,080	0,780±0,105	<0,001
Karotis Adventisyal çapı (mm)	6,354±0,864	6,950±0,884	<0,001



**Şekil 4.1.** TIMI kare sayılarına göre maksimum ve ortalama KIMK değerleri

Tüm grup göz önüne alındığında toplam 40 hasta hospitalize edilmişti. Kararsız angina nedeniyle yatırılan hastalar normal koroner akım grubunda %11,3, yavaş akım grubunda ise %28,9 tespit edildi ( $p=0,002$ ). Çalışmada ayrıca başvuru sırasında tipik semptom tarifleyenler yavaş koroner akımlı grupta anlamlı olarak fazla saptandı ( $p=0,019$ ) (Çizelge 4.3). Başvuru sırasında tüm hastalara provakatif test uygulanmadığı için efor testi yapılan 105 hasta içinde karşılaştırma yapıldı, gruplar arası anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,488$ ).

**Çizelge 4.3.** Hospitalizasyon ve tipik semptomlar

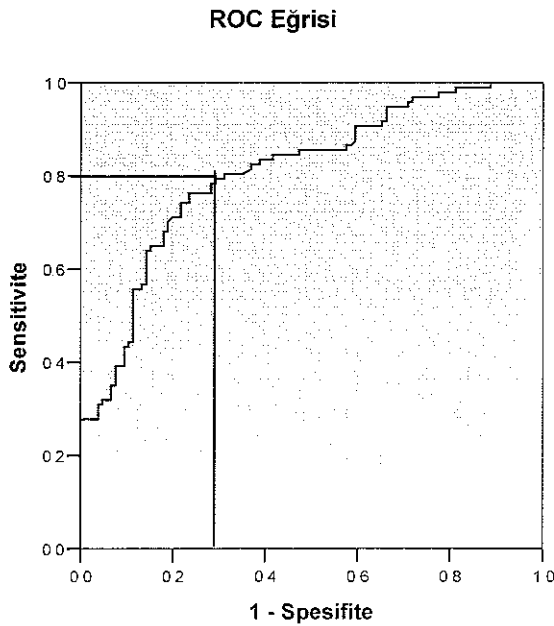
Demografik özellikler	Normal akım (n=106)	Yavaş akım (n=97)	p değeri
Hospitalizasyon oranı (%)	11,3	28,9	0,002
Tipik semptom oranı (%)	51,9	68,0	0,019

Yavaş koroner akıma etki eden faktörleri araştırmak için çok değişkenli logistik regresyon analizi yapıldı, sadece maksimum KİMK bağımsız değişken olarak bulundu (Çizelge 4.4)

**Çizelge 4.4.** Yavaş akımın tespiti için çok değişkenli regresyon analizi

Bağımsız değişkenler	Regresyon katsayısı	p değeri
Yaş	-0,043	0,059
Cinsiyet	0,806	0,070
Diyabet	0,235	0,679
Hipertansiyon	0,436	0,310
Sigara	-0,618	0,200
Vücut kitle indeksi	0,062	0,235
Maksimum KİMK	10,886	0,014
Ortalama KİMK	0,772	0,890

Maksimum KİMK değeri 0,861 mm sınır değeri kullanıldığında yavaş akım için pozitif prediktif değer %80,1 negatif prediktif değer %70,2 olarak saptandı (GA:0,750-0,868) (Şekil 4.2).



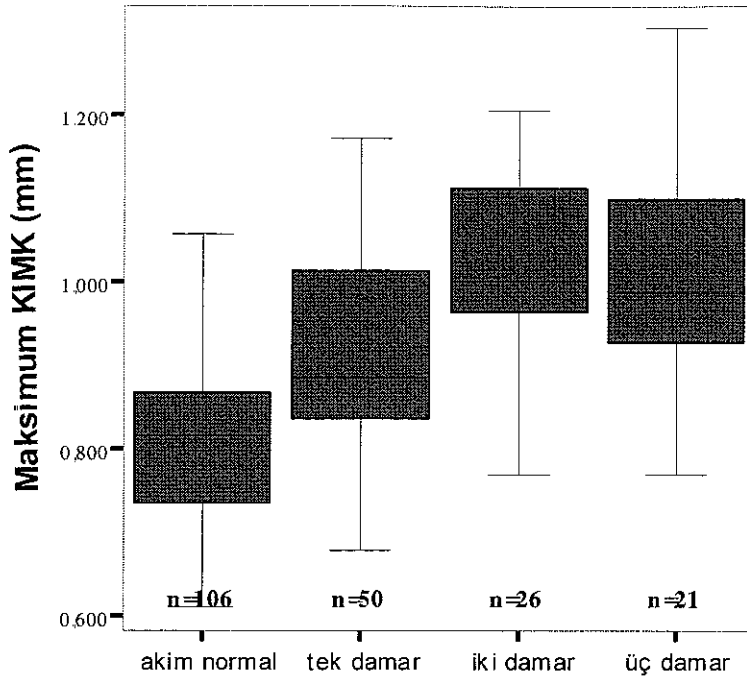
**Şekil 4.2.** Koroner yavaş akımı tespiti; Maksimum KİMK için ROC eğrisi

Ayrıca hastalar yavaş olan koroner arter sayısına göre de sınıflandırılmıştır(Çizelge 4.5). Yapılan anova analizinde maksimum KIMK, normal koroner akım grubunda her üç gruptan anlamlı ölçüde düşük bulundu ( $p<0,001$ ) Benzer şekilde maksimum KIMK tek bir koronerde akımın yavaş izlendiği grupta, iki damarda ( $p=0,004$ ) ve üç damarda ( $p=0,032$ ) akımın yavaş izlendiği gruptan anlamlı ölçüde daha düşük bulundu. İki koronerde yavaş akımın bulunduğu grupla her üç koroner arterde yavaş akımın bulunduğu grup arasında maksimum KIMK değerleri açısından fark yoktu (Şekil 4.3). İlginç olarak ortalama KIMK değerlerinde de benzer özellik mevcuttu (Şekil 4.4).

Karotis adventisyel çap değerleri ise yine benzer şekilde normal gruptaki değerler, tek koronerde yavaş olan gruptan ( $p=0,050$ ), iki ve üç koronerde yavaş olan gruptan ( $p<0,001$ ) anlamlı olarak daha düşüktü. Ancak tek damar yavaşlığından itibaren artan damar yavaşlığı ile karotis adventisyel çapı artmasına rağmen aralarında anlamlı fark yoktu (Şekil 4.5)

**Çizelge 4.5.** Yavaş akım olan damar sayısına göre KIMK ve karotis adventisyel çap değerleri

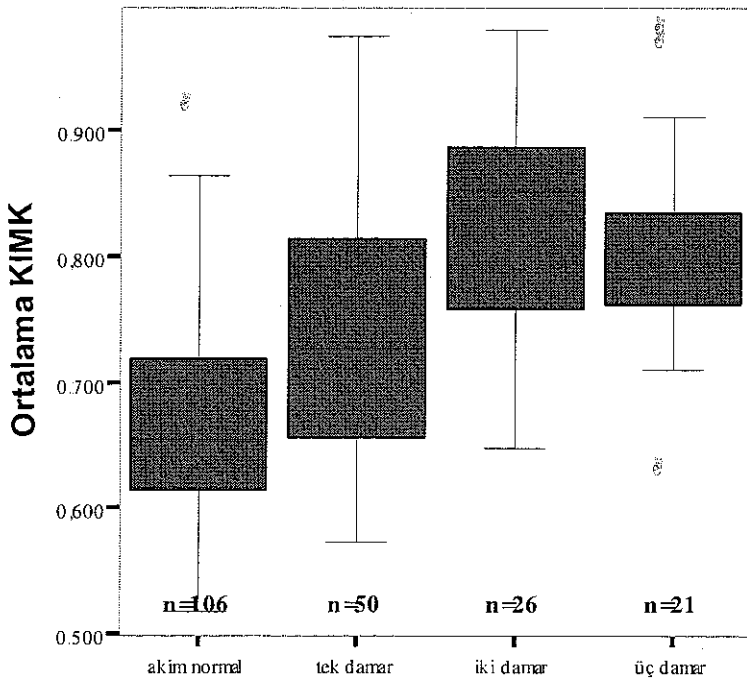
Karotis ölçümleri	Normal (n=106)	Tek damar (n=50)	İki damar (n=26)	Üç damar (n=21)
Maksimum KIMK (mm)	0,814	0,922	1,017	1,004
Ortalama KIMK (mm)	0,668	0,746	0,829	0,800
Karotis adv. çapı (mm)	6,354	6,734	7,168	7,192



Anlamli Fark;  
Normal - tekdamar  
Normal - ikidamar  
Normal - üçdamar  
Tekdamar - ikidamar  
arasinda mevcut,  
İki damar - üç damar  
arasinda fark  
izlenmedi.

#### Yavaş olan koroner arter sayısına göre gruplar

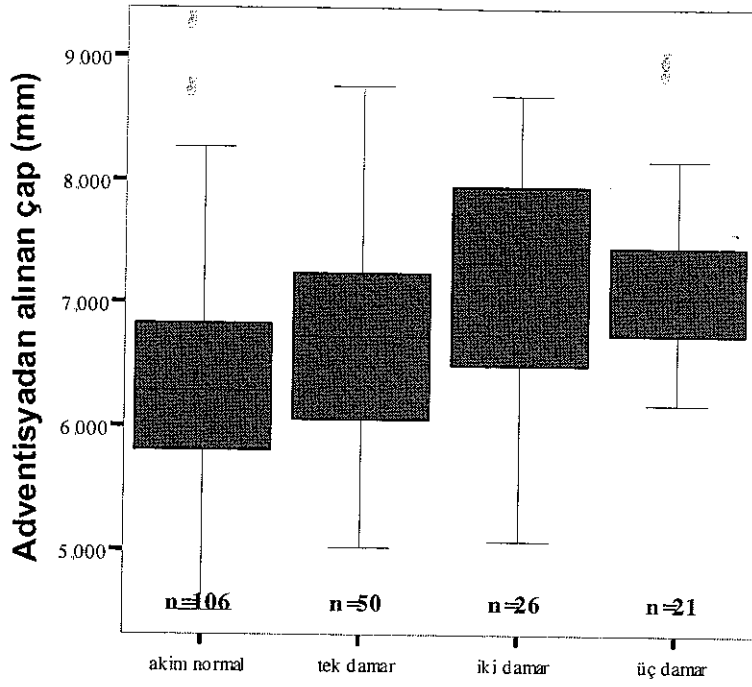
Şekil 4.3. Yavaş akım olan damar sayısına göre maksimum KIMK değerleri



Anlamli Fark;  
Normal - tekdamar  
Normal - ikidamar  
Normal - üçdamar  
Tekdamar - ikidamar  
arasinda mevcut,  
İki damar - üç damar  
arasinda fark  
izlenmedi.

#### Yavaş olan koroner arter sayısına göre gruplar

Şekil 4.4. Yavaş akım olan damar sayısına göre ortalama KIMK değerleri



Anlamlı Fark;  
 Normal - tekdamar  
 Normal - ikidamar  
 Normal - üçdamar  
 arasında mevcut,

Tekdamar - ikidamar  
 İki damar - üç damar  
 arasında fark  
 izlenmedi.

**Yavaş olan koroner arter sayısına göre gruplar**

**Şekil 4.5.** Yavaş akım olan damar sayısı ve karotisin adventisyadan alınan çapı

## 5. TARTIŞMA

Koroner kan akımındaki yavaşlama, birçok çalışmada tanımlanmasına rağmen, halen net bir klinik antite değildir ve Sendrom X'in bir alt grubu olabileceği öne sürülmektedir (122,123). Etyopatogenezinde Sendrom X'te olduğu gibi oksijen hemoglobin uygunsuzluğu, vazomotor ve endotel disfonksiyonu suçlanmakta ve hastalığın mikrovasküler düzeyde olduğu düşünülerek "mikrovasküler anjina" adı verilmektedir (93,103,124). Uzun süreli takiplerde, YKA olan hastalarda tekrarlayan iskemi ve miyokard infarktüsü gelişme sıklığının, sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğunun bildirilmesine karşın, hastalardaki göğüs ağrısının nedeni ve miyokard iskemisinin varlığı devam eden bir tartışma konusudur (93,100,125).

Hastaların önemli bir kısmını kadınların oluşturması, ağrıyı ortaya çıkaran etkenler ve yerleşimi açısından koroner arter hastalığı için atipik bir göğüs ağrısı bulunması, semptomların ağır ve kısıtlayıcı olması, iskemik görünen egzersiz testiyle miyokard iskemisini doğrulayıcı kanıtlar arasında kararlı bir ilişki bulunmaması ve geleneksel antiiskemik tedaviyle alınan yanıtların yetersiz olması sendrom X'in belirleyici özellikleridir. Ayrı bir klinik antite olabileceği öne sürülen YKA olan hastalarda egzersiz testi ve sintigrafik çalışma sonuçlarının iskemik açıdan genellikle negatif olduğu bildirilmişse de, bu konuda kesin bir görüş birliği yoktur (98,126,127). Bizim çalışmamızda gruplar arasında efor testi pozitifliği açısından fark saptanmaması bu görüşleri desteklemekte ve koroner anjiyografi endikasyonu yönünden tartışmalı bir durum sergilemektedir.

YKA olan hastalarda sendrom X'in aksine göğüs ağrısı daha çok kararsız karakterdedir (128,129). Beltrame ve arkadaşları YKA olan olgularda sigara içiminin ve istirahat ağrısı nedeni ile hospitalizasyonun anlamlı olarak daha sık olduğunu ayrıca 21 aylık izlemde kontrol grubundan anlamlı olarak daha sık (%84) olguda tekrarlayan göğüs ağrıları saptamışlardır (124). Benzer şekilde, çalışmamızdaki YKA'lı



hastalarda anlamlı olarak daha fazla kararsız anjina pektoris nedeniyle hospitalizasyon saptanmıştır. Ayrıca bu hastaların anamnezinde tipik göğüs ağrısının daha fazla kaydedildiği izlenmiştir.

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada kardiovasküler risk faktörleri ile İMK arasında ilişki bildirilmiştir (82-87). Bu aterosklerozun gelişmesi ve endotel disfonksiyonu ile İMK'liğinin artışının birlikteliğini göstermektedir. Salonen ve ark B-Mod ultrason ile ateroskleroz progresyonunu öngördüğünü göstermişlerdir (88). ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışmasında karotis İMK, yaş, VKI, sistolik ve diastolik kan basıncı, sigara, LDL kolesterol ile ilişkili bulunmuştur (89).

Bizim bulgularımızda, iki grup arasında plazma glikoz, lipid değerleri açısından fark olmaması YKA'lı hastalarda metabolik anormallik olduğunu düşündürmektedir. Yüksek LDL düzeylerinin mikrodolaşımda vazomotor fonksiyonları bozduğu ve koroner akım rezervinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (130). Yine yüksek insülin düzeyi ve açlık hiperglisemisi olanlarda mikrovasküler vazodilatör rezervin bozulduğu gösterilmiştir (131). Yavaş koroner akımın genel olarak mikrovasküler yapıdaki bozulmaya bağlı olduğu öne sürülmektedir. Çalışmamızda koroner akım rezervinin bir göstergesi olarak kabul edilebilecek olan TİMİ kare sayısı ile LDL kolesterol ve glikoz düzeyleri arasında belirgin ilişki olması; YKA olan hastalarda mikrovasküler disfonksiyonun metabolik anormalliklerden kaynaklandığı düşüncesini akla getirebilir. Metabolik sendromun diğer komponentleri olan obezite, DM ve HT varlığı ile de ilişkili olması diffüz sistemik bir patolojinin koroner mikrodolaşıma etkisini düşündürmektedir. Bu sonuçtan yola çıkarak metabolik sendromun genel bir sonucu olan aterosklerozun manifest hale geçmemiş, erken dönemde mikrodolaşımı bozmasının sorumlu olduğu düşünülmektedir.

Ateroskleroz kronik, multifaktöriyel ve genel olarak tüm arteriyel sistemi etkileyen bir hastalıktır. Aterosklerozun oluşumunda, damar duvarında hasar, bunun sonucunda oluşan endotel disfonksiyonu, vasküler yataktaki inflamatuvar yanıtlar, hücre çoğalması, aterosklerotik plak oluşumu ve takiben ortaya çıkan yeniden damarsal yapılanma önemli

aşamaları oluşturur. Ateroskleroz diffüz bir hastalıktır, vücuttaki arteriyel sistemin herhangi bir seviyesinde olan aterosklerotik değişikliklerin ciddiyeti diğer arteriyel sistemlerdeki aterosklerotik durum hakkında bilgi verir. Bu ilişkide özellikle koroner arterler, karotis arterler ve femoral arterler arasında ilişki daha ön plandadır. Çünkü ateroskleroz gelişiminde etkili olan benzer laminar akım örneklerine sahip olmaları, femoral ve karotis arteriyel sistemin kolay görüntülenebilmesiyle, bu arterlerdeki aterosklerozun derecesi belirlenerek dolaylı yoldan koroner aterosklerozun ciddiyeti hakkında bilgi sahibi olunabilir (132).

Ateroskleroz gelişiminde etkili olan risk faktörlerinin ciddiyeti ve sayısı ile aterosklerotik hastalıkların gelişme riski ilişkili olsa da aterosklerotik hastalıkları olan bazı kişilerde bu risk faktörlerinin olmadığı bulunmuştur. Bu özelliklere sahip olan kişilerde aterosklerotik hastalık riskini belirlemek güç olmaktadır (132). Bu nedenlerden dolayı son yıllarda hem aterosklerozun ciddiyetinin belirlenmesinde hem de risk faktörlerinin tedavisinin sonuçlarının değerlendirilmesinde KIMK kullanılmaktadır.

Bir çok çalışmada KIMK ile KAH sıklığı arasındaki ilişki tespit edilmiştir. Cardiovascular Health Study (CHS) çalışmasında kardiyovasküler hastalık hikayesi olmayan 65 yaş üzerindeki 4,476 vaka ortalama 6.2 yıl izlenmiştir (133). Bu çalışmada ana karotis arter dışında internal karotis arterden de maksimum İMK değerleri alınmıştır. İMK arttıkça yıllık inme ve koroner arter hastalığı insidansının da arttığı tespit edilmiştir. Risk faktörlerine göre düzenleme yapıldığında ise KAH ve inme riski bir miktar azalsa da anlamlı kalmaktadır. Alınan bölgelere göre incelendiğinde ise internal ve ana karotis arterlerden alınan İMK'nın maksimum değerleri Mİ ve inme riski ile ilişkili bulunsa da, internal karotis İMK Mİ riskini, ana karotis İMK ise inme riskini daha iyi belirleyebildiği saptanmıştır.

ARIC çalışmasında da İMK ile Mİ ilişkisi araştırılmıştır (89). Bu çalışma da bilinen inme ve koroner arter hastalığı olmayan 45-64 yaş arasındaki 15,792 kişi 6 ila 9 yıl arasında takip edilmiştir. İMK, Ana karotis, internal karotis ve bifurkasyonun uzak duvarından alınmıştır.

KIMK ile KAH arasında ilişki saptamışlardır MI'yi belirlemede ana karotis arter diğer bölgelere göre daha üstün bulunmuştur. Cardiyovasculer Health Study ile tezat oluşturan bu durum çalışmanın yüksek hasta sayısı ile yapılması nedeniyle kabul görmüştür. Böylece interal ve bifürkasyon ölçümlerinin zor olması, net gösterilememesi nedeniyle "ana karotis arterden ölçüm yapılabilir" sonucuna varılmıştır. Çalışmamızda da buna dayanılarak ana karotisten ölçüm alınmıştır.

Koroner arter hastalığı ile olan ilişkiyi değerlendirmenin dışında, KIMK ölçüm yöntemleri ateroskleroz açısından risk oluşturan hiperlipidemik, hipertansif hasta gruplarına verilen tedavinin ateroskleroza etkisini değerlendirmek için çalışmalarda kullanılmıştır. KIMK pek çok çalışmada kullanılmış olmakla birlikte ölçüm konusunda halen bir standardizasyon yoktur. Farklı ölçüm yöntemleri kullanılmakla birlikte, bizinde çalışmamızda kullandığımız, uzak kenar ölçüm yöntemiyle ana karotis arter İMK ölçümü çalışmalarda tercih edilmiştir. Özellikle internal karotis arter ve bulbus ölçümlerinde bilgisayar desteğinden tam olarak yararlanılamaması, en az 3 farklı ölçüm ortalamasını gerektirmesi, araştırmacılara bağlı ölçüm çeşitliliğinin engellenememesi ve son olarak da ana karotis arter ölçümünün daha kolay tekrar edilebilir olması nedeniyle internal karotis arter ölçümleri tercih edilmemektedir (132).

Çalışmamızda öncelikle YKA ile KIMK arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Daha önce benzer yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak, 19 kişilik yavaş koroner ve 15 kişilik kontrol grubu bulunan, intravasküler USG ile koroner arterde İMK tayini yapılan ve TIMI kare sayısı ve intrakoroner basınç ölçümü ile koroner yavaş akım saptanan Cin G ve ark. yaptığı çalışma mevcuttur (4). Yavaş koroner akım grubunda tüm koronerlerde İMK'nin anlamlı ölçüde artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca İMK ile basınç katateri ile elde edilen bölgesel akım rezervi arasında lineer ters orantı olduğunu bildirmişlerdir. TIMI kare sayısı ile de İMK arasında pozitif yönde lineer korelasyon olduğu bildirilmiştir. Sonuçta erken fazdaki ateroskleroz sonucunda koroner arteriollerinde endotel disfonksiyonunun geliştiği, vazodilatör rezervin

azaldığı, takipte manifest ateroskleroz açısından bu hastaların izlenmesi gerektiği belirtilmiştir. Ancak tetkikin invaziv olması ve pahalılığı önemli dezavantajlarındandır. Bu nedenle çalışmamızda aterosklerozun diffüz bir hastalık olduğu göz önüne alınarak, diğer İMK çalışmalarının ışığında, non invaziv olarak ana karotis arterinden İMK ölçümü alınmıştır.

Bu çalışmada her üç koroner artere ait düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile KIMK arasında kuvvetli korelasyon saptandı. Hastalar en az bir koroner arterinin yavaş akıma sahip olmasına göre YKA ve normal akım grubuna ayrıldığında YKA grubunda KIMK anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu nedenle bu çalışmada da benzer şekilde YKA'ya aslında endotel disfonksiyonu ve erken fazdaki ateroskleroz sonucunda, koroner arteriollerinde vazodilatör rezervin azalmasının neden olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca YKA olan grupta ilginç olarak arterin adventisyasından alınan çapında da anlamlı artış mevcuttu. İMK artışı ile çap artışı anlamlı linener pozitif korele tespit edildi. Bu bulguda ateroskleroz sonucunda oluşan "pozitif remodeling"i düşündürecek kuvvetli kanıtlara sahiptir.

Ayrıca yapılan analizde YKA tespit etmede maksimum KIMK'nın bağımsız bir belirleyici olduğu saptanmıştır. Kliniğimizde araştırmaya görevlisi Altekin E. ile birlikte 62 koroner arter hastası 46 kontrol grubu üzerinde yaptığımız yayınlanma aşamasında olan bir başka çalışmada ise maksimum KIMK için 0,956 mm değeri kullanıldığında, KAH'ı tespit etmede sensitivitesi %87, spesifitesi %85 bulunmuştur. Bu çalışmada maksimum KIMK için 0,861 mm sınır değer olarak kullanıldığında yavaş koroner akımı tespiti için pozitif prediktif değer %80,1 negatif prediktif değer %70,2 olarak saptandı. Bu sonuç da aterosklerozun manifest hale geçmeden, erken dönemde koroner dolaşımı etkilediğini düşündürmektedir. YKA'nın tespit edilmesi için KIMK'nın gerekli sınır değeri KAH tespit etmede kullanılanıdan daha düşük bulunmuştur. Bu sınırların daha net gösterilmesi için geniş serili çalışmalar gerekmektedir.

## SONUÇLAR

Yavaş koroner akımlı hastalarda metabolik risk faktörlerinin artmış olduğu, tipik semptomlarla başvurdukları ve hospitalizasyon oranlarının daha yüksek olduğu izlenmiştir.

Bu çalışmada maksimum/ortalama KIMK'daki artış ile düzeltilmiş TIMI kare sayısı arasında kuvvetli korelasyon saptandı. Bu bulgu yavaş koroner akımın, anjiyografik olarak tespit edilemeyen endotel disfonksiyonunun ve subklinik aterosklerozun erken bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir. Bu açıdan yavaş koroner akım saptanan hastalar aterosklerozun manifest hale geçmesi yönünden ileriye dönük olarak izlenmelidir.

Aterosklerozun saptanmasında ve risk sınıflamasında son yıllarda kullanılmaya başlanan KIMK'nın koroner arter hastalığı bakımından risk oluşturan eşik değeri yaşa ve cinsiyete göre kesin belli olmasada, 0,950 mm veya 1,000 mm üstündeki değerlerin risk oluşturduğu kabul edilmiştir. Bu çalışmada epikardiyal koroner arterlerinde lezyon olmasa da akımı yavaşlayan hastalarda diffüz aterosklerozun başladığı izlenmiş ve daha önce ateroskleroz için tespit edilen riskli KIMK değerlerinden daha düşük bir değerde 0,861 mm de riskin başladığı bulunmuştur.

Çalışmamızda karotis adventisyial çapındaki artış ile düzeltilmiş TIMI kare sayısı arasında kuvvetli korelasyon saptandı. Yavaş koroner akım grubunda karotis damar çapı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. Çap artışı, diffüz ateroskleroz zemininde gelişen pozitif yeniden şekillenme ile bağlantılı olduğu düşünülürse, bu bulgu da yavaş koroner akımın, aslında aterosklerozun erken bir göstergesi olabileceğini düşündürmektedir.

## ÖZET

Bu çalışma arteriyel sistemdeki erken dönem aterosklerotik değişikliklerin göstergelerinden biri olan karotis intima media kalınlığı (KIMK) ile yavaş akım fenomeni arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere tasarlandı.

Çalışmamızda anjiyografide koroner lezyon saptanmayan 203 hasta alındı. Her üç koroner arterin TIMI kare sayısına göre hastalar normal akım (106) ve en az bir koroner arterinde yavaş akım (97) olarak iki gruba ayrıldı. KIMK bilgisayar destekli ortamda, distal ana karotis arterde uzak kenar ölçüm yöntemiyle her iki karotis arter için ölçüldü. Maksimum ve ortalama KIMK değerleri belirlenip ortalamaları alınarak gruplar arasında karşılaştırıldı.

Hastaların %45,8'i erkek, %54,2'si kadındı ve ortalama yaşları  $54 \pm 9$  olarak bulundu. Yavaş koroner akım grubunda hipertansif ( $p=0,016$ ) hasta daha fazlaydı. Diyabetik hasta fazla olmasına rağmen anlamlılığa ulaşmadı, ancak yavaş koroner akımı olanlarda açlık kan şekeri anlamlı ölçüde yüksekti ( $p=0,040$ ). Ayrıca vücut kitle indeksi (VKİ) ( $p=0,001$ ), sistolik ( $p=0,045$ ), ve diyastolik ( $p=0,038$ ) kan basıncı değerleri daha yüksek izlendi. Yavaş koroner akım grubunda total kolesterol ( $p=0,002$ ) ve LDL kolesterol ( $p=0,001$ ) düzeyleri daha yüksekti. HDL kolesterol düşük ve trigiserid daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi. Normal grupta maksimum ve ortalama KIMK değerleri  $0,814 \pm 0,106$  ve  $0,668 \pm 0,080$  mm, yavaş akım grubunda ise  $0,966 \pm 0,133$  ve  $0,780 \pm 0,105$  mm olarak bulundu ( $p < 0,001$ ). Çalışmada maksimum KIMK değeri  $0,861$  mm sınır değeri kullanıldığında yavaş akım için pozitif prediktif değer %80,1 negatif prediktif değer %70,2 olarak saptandı (GA:  $0,750-0,868$ ). Çoklu regresyon analizinde sadece maksimum KIMK yavaş koroner akımı belirleyen bağımsız değişken olarak bulundu. Normal grupta hospitalize edilenler %11,3, yavaş akım grubunda ise %28,9 tespit edildi ( $p=0,002$ ). Çalışmada ayrıca başvuru sırasında tipik semptom tarifleyenler yavaş akımlılarda anlamlı olarak fazla saptandı ( $p=0,019$ ) Hastaların sağ ve sol karotislerinin ortalama adventisyal çapları normal akım grubunda

6,354±0,864 mm iken, yavaş akım grubunda 6,950±0,884 mm tespit edildi (p<0,001).

Çalışmamızda maksimum/ortalama KIMK'daki artış ile düzeltilmiş TIMI kare sayısı arasında kuvvetli korelasyon saptandı. Yavaş koroner akımlı hastalarda tipik semptomlarla başvuruda ve hospitalizasyonda anlamlı artış izlenmektedir. Ayrıca yavaş koroner akımlılarda metabolik risk faktörlerinde artış saptanmıştır.

Yavaş koroner akım, anjiyografik olarak gösterilemeyen endotel disfonksiyonu ve subklinik aterosklerozun erken bir göstergesi olabilir. Bu bulgular yavaş koroner akımın patogenezinin net aydınlatılması gerektiğini, sanıldığı kadar masum olmadığını ve yavaş koroner akım saptanan hastaların aterosklerozun manifest hale geçmesi yönünden ileriye dönük olarak izlenmesinin uygun olacağını düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Yavaş koroner akım, Diffüz intimal kalınlaşma, Ateroskleroz

## KAYNAKLAR

1. World Health Organization. The world health report 1999: Making a difference. Geneva:WHO,1999.
2. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349:1269-1276.
3. Joseph G, Murphy. Mayo Clinic Cardiology Review second Edition, 2001: p 907-919.
4. Cin VG, Pekdemir H, Camsar A, Cicek D, Akkus MN, Parmaksyz T, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. Jpn Heart J. 2003 Nov; 44(6): 907-919.
5. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries. A new angiographic finding. Am Heart J 1972; 84: 66-71.
6. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M. Slow coronary flow: Clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. Cathet Cardiovasc Diag 1996; 37: 375-381.
7. Rosana GM, Kaski JC, Arie S. Failure to demonstrate myocardial ischemia in patients with angina and normal coronary arteries. Evaluation by continuous coronary sinus pH monitoring and lactate metabolism. Eur Heart J, 17: 1175-80, 1996.
8. Cin VG, Camsar A, Pekdemir H. Slow coronary flow. Jpn Heart J, 2003; 45: 926-928.
9. Traub O, Berk BC. Laminar Shear Stress: Mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. Arterioscler Throb. Vas. Biol 1998; 18:199-207.
10. Mukherjee D. Carotid artery intima-media thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. Am Heart J 2002; 144:753-9.
11. Mayet J. Is carotid artery intima-media thickening a reliable marker of early atherosclerosis?. J Cardiovasc Risk 2002; 9: 77- 81.



12. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr. Opin. Lipidol* 1998; 9:471-474
13. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990; 120: 963-969
14. Jonas MA, Oates JA, Ockene JK, Hennekens CH. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. *Circulation* 1992; 86: 1664-1669.
15. Türkiye Kalp Raporu 2000, Türk Kardiyoloji Derneği, Yenilik Basımevi, İstanbul 2000;11-25.
16. Lipid Research Clinics Program; The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results: I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351-364
17. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factors assessment equations: American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100:1481-1492.
18. Curmi PA, Juan L, Tedgui A. Effect of transmural pressure on low density lipoprotein and albumin transport and distribution across the intact arterial wall. *Circ Res* 1990; 66: 1690-1702.
19. Safar ME, London GM. For The Clinical Committee of Arterial Structure and Function, on behalf of the Working Group on Vascular Structure and Function of the European Society of Hypertension. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2000;18:1527-1535
20. Smulyan H, Marchais SJ, Pannier B, Guerin AP, Safar ME, London GM. Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1103-1109.
21. Aronson D, Rayfield EJ. Diabetes and obesity. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease* – Lippincott-Raven 1996- Philadelphia 327-359.

22. Gerstein HC, Yusuf S. Disglycemia and cardiovascular disease. *Lancet* 1996; 347:949-950.
23. Arnesen E, Refsum H, Bonna KH, Ueland PM, Forde OH, Nordrehaug JE. Serum total homocystein and coronary artery disease. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 704-709
24. Mangoni AA, Jackson SHD. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med* 2002; 112: 556-565.
25. Wright RS, Kottke TE, Gau GT. Hyperlipidemia and other risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clinic Cardiology review* second edition. 2001; 10: 133-145
26. Takahashi H. High-sensitivity C-reactive protein (CRP) assay a novel method for assessment of risk ratios for atherosclerotic vascular diseases; *Rinsho Byori*. 2002 Jan;50(1):30-9
27. Choi K, Kennedy M, Kazarov A, Papadimitriou JC, Keller G. A common precursor for hematopoietic and endothelial cells. *Development* 1998; 125:725-732.
28. Gallagher G, Sumpio BE. Vasculer endothelial cells. In: Sumpio BE, Sidawy AS, eds. *Basic Science of Vasculer Disease*. Mt. Kisco: Futura Publishing Co., 1997; 151-186.
29. Moncada S, Gryglewski R, Buting S, Vane JR. An enzyme isolated from arteries transforms prosto-glandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* 1976; 263: 663-65.
30. Furchgott RF, Zawadki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 28: 273-76.
31. Palmer RM, Ferige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327:524-26.
32. Ekmekçi A. Koroner arter hastalığının tedavisinde damar endotel fonksiyonları, istanbul 1995. p.7

33. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: HI-29-32.
34. Furchgott RF. The 1996 Albert Lasker Medical Research Awards: the discovery of endothelium-derived relaxing factor and its importance in the identification of nitric oxide. *JAMA* 1996; 276: 1186-1188.
35. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373-6.
36. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323: 22-7.
37. Lioa JK, Bettmann MA, Tucker JI, Sandor T, Coleman S, Meek M, et al. Differential impairment of vasodilator responsiveness of peripheral resistance and conduit vessels in humans with atherosclerosis. *Circ Res* 1991; 68: 1027-34.
38. Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, Williams RE, Heifez SM. Endothelium dependent vasodilation is attenuated in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1991; 84: 1589-96.
39. De Caterina R, Libby P, Peng HB. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Investig* 1995; 96: 60-8.
40. Stamler JS. Redox signaling: nitroglutathione and related target interactions of nitric oxide. *Cell* 1994; 78: 931-6.
41. Lerman A, Holmes DR Jr, Bell MR, Garratt KN, Nishimura RA, Burnett JC. Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation* 1995; 92: 2426-31.
42. Lerman A, Edwards BS, Hallet JW, Heublein DM, Sandberg SM, Burnett JC Jr. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 997-1001.
43. Zeiher AM, Goebel H, Schachinger V. Tissue endothelin-1 immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque: a clue

- to the mechanism of increased vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 1995; 91: 941-7.
44. Martin F, Houssaini HS, Lestavel S, Duriez P, Fruchart JC. Modified low density lipoproteins activate human macrophages to secrete immunoreactive endothelin. *FEBS Lett* 1991; 293: 127-30.
  45. Weissberg PL, Wittchell C, Davenport AP. The endothelin peptides ET-1, ET-2, ET-3 ve sarafotoxin S6b are co-mitogenic with platelet-derived growth factor for vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1990; 85: 257-62.
  46. Kansui Y, Fujii K, Goto K, Abe I, Lida M. Angiotensin II receptor antagonist improves age-related endothelial dysfunction. *J Hypertens* 2002;20: 439-46.
  47. Schafer A, Fraccarollo D, Tas P. Endothelial dysfunction in congestive heart failure: ACE inhibition vs. angiotensin II antagonism. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 151-9.
  48. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270: 319-324.
  49. Liao JK. Inhibition of G proteins by low-density lipoprotein attenuates bradykinin-stimulated release of endothelial-derived nitric oxide. *J Biol Chem* 1994; 269: 19528-19533.
  50. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Investig* 1993; 91: 2546-2551.
  51. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Investig* 1990; 86: 228-34.
  52. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488-493.
  53. Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, Talley JD, Stillabower ME, Kosinski AS. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the

coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481-487.

54. Werns SW, Walton JA, Hsia HH, Nabel EG, Sanz ML, Pitt B. Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation* 1989; 79: 287-91.
55. McLenachan JM, Williams JK, Fish RD, Ganz P, Selwyn AP. Loss of flow-mediated endothelium-dependent dilation occurs early in the development of atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84: 1273-8.
56. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson LMcB. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in the patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 833-43.
57. Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AC. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332: 488-493.
58. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, Selwyn AP, Ganz P, Yeung AC et al. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients <40 years of age with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1210-1214.
59. Cayatte AJ, Palacino JJ, Horten K, Cohen RA. Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointimal formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits. *ArteriosclerThromb* 1994; 14: 753-9.
60. Hamon M, Vallet B, Bauters C, Wernert N, McFadden EP, Lablanche J-M. Long-term oral administration of L-arginine reduces intimal thickening and enhances neoendothelium-dependent acetylcholine-induced relaxation after arterial injury. *Circulation* 1994; 90: 1357-62.
61. Garg UC, Hassid A. Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromocyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J Clin Investig* 1989; 83: 1774-7.

62. Gauthier TW, Davenpeck KL, Lefer AM Nitric oxide attenuates leukocyte-endothelial interaction via P-selectin in splanchnic ischemia-reperfusion. *Am J Physiol* 1994; 267: G562-8.
63. Kubes P, Suzuki M, Granger DN. Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 4651-5.
64. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
65. Pober JS, Cotran RS. Immunologic interactions of T lymphocytes with vascular endothelium. *Adv Immunol* 1991; 50: 261-302.
66. Pober JS, Collins T, Gimbrone MA JR, et al. Lymphocytes recognize human vascular endothelial and dermal fibroblast Ia antigens induced by recombinant immune interferon. *Nature* 1983; 305: 726-9.
67. Cybulsky MI, Gimbrone MA, Cotran RS, Gitlin JD. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991; 251: 788-91.
68. Bevilacqua MR Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Annu Rev Immunol* 1993; 11: 767-804.
69. Macias C, Villaescusa R, del Vale L, Boffil V, Cordero G, Hernandez A et al. Endothelial adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and E-Selectin in patients with acute coronary syndrome. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 137-44.
70. Libby P, Clinton SK. The role of macrophages in atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 1993; 4: 355-63.
71. Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis and chronic hyperlipidemia initiates and maintains lesions by endothelial cell desquamation and lipid accumulation. *Science* 1976; 193: 1094-100.
72. Libby P Inflammatory and immune mechanisms in atherogenesis. In: Leaf A, Weber P, eds. *Atherosclerosis reviews*. New York: Raven Pres, 1990:79-89.

73. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM. Atherosclerosis: basic mechanisms. Oxidation, inflammation, and genetics *Circulation* 1995; 91: 2488-96
74. Speir E, Modali R. Potential role of human cytomegalovirus and p53 interaction in coronary restenosis. *Science* 1994; 265: 391-4.
75. Leinonen M, Linnanmaki E, Mattila K. Circulating immune complexes containing chlamydial lipopolysaccharide in acute myocardial infarction *Microb Pathog* 1990; 9: 67-73
76. Kuller L, Borhani N, Furberg C. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1164-1179.
77. Jadhav UM. Carotid intima media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian Herat J* 2001; 53: 458-462.
78. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *Am Heart J* 2002; 144: 753-759.
79. Hennerici C, Meairs S. Ultrasound imaging of early Atherosclerosis. Touboul PJ, Hennerici M, editors. *Intima –Media Thickness, Drugs and Stroke* 1st edition. 2002: 83-89.
80. Van Bortel LM, Vanmolkot FH, Spek JJ. Does B-mode common carotid artery intima media thickness differ from M-mode *Ultrasound Med Biol*. 2001;27: 1333-1336.
81. Androulakis AE, Andrikopoulos GK, Richter DJ. The role of carotid atherosclerosis in the distinction between ischemic and non ischemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2000;21: 919-926.
82. Ebrahim S, Papacosta O, Whincup P, Wannamethee G, Walker M, Nicolaidcs AN et al. Carotid Plaque, Intima Media Thickness, Cardiovascular risk factors, and prevalent cardiovascular disease in men and women. *Stroke* 1999; 30: 841-850

83. Lament D. Risk of cardiovascular disease measured by carotid intima-media thickness at age 49-51: lifecourse study BMJ 2000;320:273-818
84. Sass C. Mima-media thickness and diameter of carotid and femoral arteries in children, adolescents and adults from the Stanislas cohort, effect of age, sex, anthropometry and blood pressure. J Hypertens 1998; 16: 1593-602
85. Zanchetti A. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension J Hypertens 1998; 16:949-61.
86. Zanchelli A. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media PHYLIS study group. J Hypertens 2001; 19:79-88.
87. Baldassarre D. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. Stroke 2000; 31: 2426-30.
88. Salonen R, Salonen JT. Progression of carotid atherosclerosis and its determinants: a population-based ultrasonography study. Atherosclerosis 1990; 81: 33-40.
89. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. Am J Epidemiol 1997; 146:483-494.
90. del Sol AI. Is carotid intima-media thickness useful in cardiovascular disease risk assessment? The Rotterdam Study Stroke 2001; 32: 1532-8.
91. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification Am Heart J 2002; 144: 753-9.
92. Kemp HG Jr, Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of six year experience. Am J Med. 1973; 54: 735-742



93. Cannon Ro 3rd, Epstein Se. "Microvascular Angina" As A Cause Of Chest Pain With Angiographically Normal Coronary Arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338-43.
94. Fam Wm, Mcgregor M. Effect Of Nitroglycerin And Dipyridamole On Regional Coronary Resistance. *Circ Res* 1968;22:649-59
95. Kern Mj, Deligonul U, Tatineni S. 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;18:718-29.
96. Wilson Rf, White Cw. Intracoronary Papaverine: An Ideal Vasodilator For Studies Of The Coronary Circulation In Conscious Humans. *Circulation* 1986;73:444-51.
97. Nava Lopez G, Monteverde C, Jauregui R. X Syndrome: Angiographic Findings. *Arch Inst Cardiol Mex* 1989;59:257-65.
98. Cesar LA, Ramires JA, Serrano Jr CV, et al. Slow coronary run-off in patients with angina pectoris: Clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 605-613.
99. Van Lierde J, Vrolix M. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with "slow dye progression" in the coronary arteries. *Cath Cardiovasc Diagn* 1991; 23: 117-120
100. Kaski Jc, Rosano Gm, Collins P. Cardiac Syndrome X: Clinical Characteristics And Left Ventricular Function. Long-Term Follow-Up Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 807-14.
101. Chauhan A, Mullins Pa, Taylor G, Petch Mc, Schofield Pm. Both Endothelium-Dependent And Endothelium Independent Function Is Impaired In Patients With Angina Pectoris And Normal Coronary Angiograms. *Eur Heart J* 1997; 18: 60-4.
102. Koren W, Koldanov R, Peleg E, Rabinowitz B, Rosenthal T. Enhanced Red Cell Sodium-Hydrogen Exchange In Microvascular Angina. *Eur Heart J* 1997; 18: 1296-9.

103. Yazıcı M, Balcı B, Demircan S. Yavaş Koroner Akımlı Hastalarda Plazma Et-1 Düzeyleri Ve Düzeltilmiş Tımi Kare Sayısı İle İlişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 466-72.
104. Adamopoulos S, Rosano Gm, Ponikowski P. Impaired Baroreflex Sensitivity And Sympathovagal Balance In Syndrome X. *Am J Cardiol* 1998; 82: 862-868
105. Yeşildag O, Yazici M, Yilmaz Ö, Uçar R, Sağkan O. The Effect Of Aminophylline Infusion On The Exercise Capacity In Patients With Syndrome X. *Acta Cardiol* 1999; 54: 335-337.
106. Mangieri E, Machiarelli G, Ciavolella M: Slow Coronary Flow: Clinical And Histopathological Features In Patients With Otherwise Normal Epicardial Coronary Arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37:375-381.
107. Tambe Aa, Demany Ma, Zimmerman Ha. Angina Pectoris And Slow Flow Velocity Of Dye In Coronary Arteries, A New Angiographic Finding. *Am Heart J* 1972; 84: 66-71.
108. Yaymacı B, Dağdelen S, Bozbuğa N. The Response Of The Myocardial Metabolism To Atrial Pacing In Patients With Coronary Slow Flow. *Int J Cardiol* 2001; 78:151-156.
109. Rosano Gmc, Ponikowski P. Abnormal Autonomic Control Of The Cardiovascular System In Syndrome X. *Am J Cardiol* 1994; 73:1174-1179.
110. Cesar La, Ramires Ja, Serrano Junior Cv. Slow Coronary Run-Off In Patients With Angina Pectoris: Clinical Significance And Thallium-201 Scintigraphic Study. *Braz J Med Biol R Es* 1996; 29: 605-613.
111. Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D. Lack Of Evidence For Small Vessel Disease In A Patient With "Slow Dye Progression" In The Coronary Arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 23: 117-20.
112. Chambers J, Bass C. Chest Pain With Normal Coronary Anatomy: A Review Of Natural History And Possible Etiologic Factors. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 33: 161-84.

113. Przybojewski Jz, Becker Ph. Angina Pectoris And Acute Myocardial Infarction Due To Slow-Flow Phenomenon In Nonatherosclerotic Coronary Arteries: A Case Report. *Angiology* 1986, 37:751-61
114. Kurtoğlu N, Akçay A, Dindar İ. Usefulness Of Oral Dipyridamole Therapy For Angiographic Slow Coronary Artery Flow. *Am J Cardiol* 2001; 87:777-9
115. Atak R, Turhan H, Sezgin AT. Effects Of Slow Coronary Flow On Qt Interval Duration And Dispersion. *Ann Electrocardiol* 2003; 8: 107-11.
116. French Jk, Hyde Ta, Straznicky It. Relationship Between Corrected Timi Frame Counts At Three Weeks And Late Survival After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1516-1524.
117. Przybojewski Jz, Becker Ph. Angina Pectoris And Acute Myocardial Infarction Due To Slow-Flow Phenomenon In Nonatherosclerotic Coronary Arteries: A Case Report. *Angiology* 1986, 37:751-761
118. Gibson CM, Cannon CP. TIMI frame count. A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879-888.
119. Barçın C, Denктаş AE, Kirk N. Relation of thrombosis in myocardial infarction frame count to coronary flow parameters; 2003. *The American Journal of Cardiology*; 91:466-469.
120. Papadakis MC, Manginas A, Panayotis C. Documentation of slow coronary flow by the TIMI frame count in patients with coronary ectasia; 2001. *The American Journal of Cardiology*; 88:1030-1031.
121. Dodge JT, Rizzo M, Nykiel M. Impact of injection rate on TIMI frame count; 1998. *The American Journal of Cardiology*; 81:1268-1270.
122. Barret E, Suarez L, Khraw KT. Ischemic heart disease risk factors after age 50. *J Chron Dis*. 1984; 12: 903-908.
123. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon-A new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97:197-202.
124. Wilson Rf, White Cw. Intracoronary Papaverine: An Ideal Vasodilator For Studies Of The Coronary Circulation In Conscious Humans. *Circulation* 1986;73:444-51.

125. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. *Am J Hypertens*. 1997; 10:1201-7.
126. Opherk D, Zebe H, Weihe E. Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1998; 63: 817-25.
127. Yapici O, Aksakal E, Basoglu T, Yazici M, Sahin M. Koroner anjiografide yavas akim saptanan hastalarn eforlu miyokard perfuzyon sintigrafisi ile degerlendirilmesi 16. Ulusal Nukleer Tip Kongresi, 2003.
128. Goel PK, Gupta SK, Aggarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in Syndrome X. *Angiology* 2001; 52: 507-14.
129. Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, Luscher TF, Camici PG. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with "slow dye progression" in the coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 23: 117-20.
130. Kaufmann PA, Gnechchi-Ruscone T, Schafers KP, et al. Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 103-9.
131. Tritto I, Ambrosio G. Spotlight on microcirculation: an update *Cardiovasc Res* 1999; 42: 600-6.
132. Jacques D, Barth MD, PhD. An update on carotid ultrasound measurement of intima media thickness. *Am J Cardiol* 2002; 89 (suppl) : 32B- 39B
133. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M. Risk factors associated with alterations in carotid intima-media thickness in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. *J Hypertens* 1998;16:949-61
134. Barret E, Suarez L, Khraw KT. Ischemic heart disease risk factors after age 50. *J Chron Dis*. 1984; 12: 903-908.