



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

**KORONER YAVAŞ AKIMI OLAN HASTALARDA KALP HIZI
DEĞİŞKENLİĞİ, ELEKTROKARDİYOĞRAFİK
DEĞİŞİKLİKLER İLE SERUM GALECTİN 3 DÜZEYİ
İLİŞKİSİ**

Dr. Aşlıgül CÜREOĞLU

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mustafa DEMİRTAŞ**

ADANA – 2017

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, mesleki gelişimime katkıda bulunan Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri; Prof. Dr. Mustafa Demirtaş, Prof. Dr. Ayhan Usal, Prof. Dr. Abdi Bozkurt, Prof. Dr. Mesut Demir, Prof. Dr. Mehmet Kanadaşı, Doç. Dr. Ali Deniz, Yrd. Doç. Dr. Onur Sinan Deveci, Yrd. Doç. Dr. Çağlar Emre Çağlıyan ve Yrd. Doç. Dr. Rabia Eker Akıllı'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince büyük emeği geçen, her koşulda desteğini hissettiğim ve meslek hayatım boyunca da hissedeceğim değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Demirtaş ve tezimin çeşitli aşamalarında yardımcı olan, desteğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Rabia Eker Akıllı'ya katkılarından dolayı ayrıca teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, personel arkadaşlarıma da ayrıca teşekkür ederim.

Hayatımın her anında yanımda olan, varlıklarını hep hissettiren, beni düşündüklerini bildiğim, hatta beni benden daha çok ve daha önce düşünen, yaptıkları fedakarlıkları tarif edemeyeceğim, hayal edemeyeceğim anne-baba-kardeş modelini bana yaşatan, annem Aynur Cüreoglu, babam İsmet Cüreoglu ve kardeşim Arif Cüreoglu'na sonsuz teşekkür ederim. Size duyduğum saygı, sevgi, minnettarlığı anlatamam, verdiğiniz emeği ve hakkınızı ödeyemem. Hayatımın bundan sonraki kısmında hayırlı bir evlat, iyi bir abla olma çabam devam ederken, başarabilirsem ne mutlu bana.

Dr. Aslıgül CÜREOĞLU

ADANA, 2017

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜRLER	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
KISALTMA LİSTESİ.....	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Histolojik Özellikleri	3
2.2. Koroner Kan Akımı Fizyolojisi	4
2.2.1. Metabolik Kontrol.....	7
2.2.2. Mekanik Kontrol	8
2.2.3. Otonomik Kontrol	9
2.2.4. Endotelial Kontrol	10
2.3. Koroner Yavaş Akım Fenomeni	11
2.3.1. Giriş ve Etiyopatogenez	11
2.3.2. Klinik	14
2.3.3. Tedavi.....	15
2.4. TIMI ve TIMI Kare Sayısı Hesaplanması.....	15
2.4.1 TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction).....	15
2.4.2 Düzeltilmiş TIMI Kare Sayısı Hesaplanması.....	16
2.5. Elektrokardiyografi	18
2.6 Kalp Hızı Değişkenliği.....	19
2.7. Galectin-3.....	23
3. MATERYAL ve METOD	25

3.1. Biyokimyasal Parametreler	26
3.2. Elektrokardiyografi	26
3.3. Holter Elektrokardiyografi ve Kalp Hızı Değişkenliği Analizi.....	27
3.4. Koroner Anjiyografi.....	27
3.5. TIMI Kare Sayısı Hesaplanması	28
3.6. İstatiksel Analiz.....	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA.....	35
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	41
7. SONUÇ ve ÖNERİLER	42
KAYNAKLAR	43
ÖZGEÇMİŞ	53

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. İskelet ve Kalp Kası Özellikleri.....	4
Tablo 2. Miyokardiyal O ₂ Tüketiminin Belirleyicileri.....	6
Tablo 3. Koroner Dolaşım Kontrolü.....	7
Tablo 4. Göğüs Ağrısına Neden Olan KAG'si Normal Hastalarda Görülen Koroner Sendromların Klinik Karakteristikleri	12
Tablo 5. KYAF'nin Sekonder Nedenleri.....	12
Tablo 6. Primer KYAF Tanı Kriterleri	13
Tablo 7. Kalp Hızı Değişkenliği Zaman Alanı Analiz Parametreleri.....	21
Tablo 8. Kalp Hızı Değişkenliği Frekans Alanı Analiz Parametreleri.....	22
Tablo 9. NKA ve KYA Hastalarının Demografik ve İlaç Kullanım Özelliklerine Göre Ayrımı.....	30
Tablo 10. NKA ve KYA Hastalarının Elektrokardiyografik Verilere Göre Ayrımı.....	32
Tablo 11. NKA ve KYA Hastalarının Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerine Göre Ayrımı.....	33
Tablo 12. NKA ve KYA Hastalarının Gal-3 ve TKS'lerinin Karşılaştırılması.....	33
Tablo 13. Çalışmaya Alınan KYA Hastalarının TKS'ye Göre Sınıflandırılması.....	34

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No

Sayfa No

- Şekil 1. TIMI Kare Sayısı Metodu. İlk ve son kare tanımlaması ve her koroner arterin distal belirleyici noktaları görülmektedir..... 17
- Şekil 2. Farklı Fragmente QRS morfolojileri.....19
- Şekil 3. KYA ve NKA Hastaları Arasındaki PR İntervali Değişimleri.....31

KISALTMA LİSTESİ

ACEi	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AF	: Atrial Fibrilasyon
AKÖ	: Ani Kardiyak Ölüm
ARB	: Anjiotensin Reseptör Blokeri
ATP	: Adenozin Trifosfat
AV	: Atriyoventriküler
BRS	: Barorefleks Sensitivitesi
Cx	: Sirkümfleks arter
DKM	: Dilate Kardiyomiyopati
EDCF	: Endotel Kökenli Konstrüktör Faktör
EDRF	: Endotel Kaynaklı Relaksan Faktör
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
FFR	: Fraksiyonel Akım Rezervi
f-QRS	: Fragmente QRS
Gal-3	: Galectin 3
HF	: Yüksek Frekans
HT	: Hipertansiyon
IVUS	: İnvasküler Ultrasonografi
KAG	: Koroner Anjiyografi
KHD	: Kalp Hızı Değişkenliği
KKB	: Kalsiyum Kanal Blokeri
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KY	: Kalp Yetersizliği
KYA	: Koroner Yavaş Akım
KYAF	: Koroner Yavaş Akım Fenomeni
LA	: Sol atriyum
LAD	: Sol Ön İnen Arter
LF	: Düşük Frekans
LV	: Sol ventrikül
LVEDP	: Sol ventrikül diyastol sonu basıncı
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MVO₂	: Miyokardiyal Oksijen İhtiyacı
NİDKMP	: İskemik Olmayan Dilate Kardiyomiyopati
NN	: EKG’de Normal Vurudan Normal Vuruya Olan Aralığın Süresi
NO	: Nitrik Oksit

NKA	: Normal Koroner Arter
NSVT	: Non-Sustained Ventricular Tachycardia (30 saniyeden daha kısa sürede sonlanan ventriküler taşikardi epizodu)
NYHA	: New York Kalp Cemiyeti
pNN50	: 50 ms'den büyük farklılık gösteren ardışık N-N aralığı çiftlerinin sayısının toplam NN aralığı sayısına oranıdır.
QTd	: Düzeltilmiş QT Aralığı
RCA	: Sağ Koroner Arter
RMSSD	: R-R İntervalleri Farkının Karesinin Ortalamasının Kare Kökü
SDNN	: R-R İntervallerinin Standart Sapması
SDANNi	: R-R İntervallerinin Ortalamalarının Standart Sapma İndeksi
SDNNi	: R-R İntervallerinin (5 dakikalık) Standart Sapması İndeksi
SR	: Sürekli Salınım Yapan
TIMI	: Thrombolysis In Myocardial Infarction
TKS	: TIMI Kare Sayısı
Tp-e	: Tpeak-end Mesafesi
USAP	: Stabil Olmayan Anjina Pektoris
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VLF	: Çok Düşük Frekans
ng/ml	: Nanogram/mililitre
mg/dl	: Miligram/desilitre
mmHg	: Milimetre civa
ms	: Milisaniye
ms²	: Milisaniye kare
kg/m²	: Kilogram/metrekare

ÖZET

Koroner Yavaş Akımı Olan Hastalarda Kalp Hızı Değişkenliği, Elektrokardiyografik Değişiklikler ile Serum Galectin 3 Düzeyi İlişkisi

Amaç: Koroner yavaş akımda (KYA) inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve koroner mikrovasküler disfonksiyon en çok sorumlu tutulan patofizyolojik mekanizmalar olarak bilinir ve iskemi ilişkili klinik tablolara neden olabilmektedir. Ayrıca KYA’da altta yatan mekanizmadan bağımsız, iskemi ve ventrikül heterojenitesi ile ilişkili olabilecek bazı elektrokardiyografik ve laboratuvar parametrelerinde değişiklikler gözlenebilmektedir. Bu çalışmada KYA’da iskemi ilişkili muhtemel fibrozisi göstermek için serum Galectin-3 (Gal-3) düzeyi ile elektrokardiyografik değişiklikler ve kalp hızı değişkenliği parametrelerinin incelenmesi amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya koroner anjiyografi (KAG) yapıp KYA saptanan 45 ve kontrol grubu olarak da normal koroner arter (NKA) saptanan 40 hasta alındı. Tüm hastalardan 12 saat açlık sonrası rutin biyokimyasal tetkikler, tam kan sayımı ve Gal-3 düzeyi için kan örneği alındı ayrıca elektrokardiyografik parametreler değerlendirildi ve kalp hızı değişkenliği analizi için 24 saatlik Holter elektrokardiyografi kayıtları alındı.

Bulgular: KYA erkek cinsiyette (%67,4 $p=0,007$) ve vücut kitle indeksi (VKİ) fazla olanlarda daha sık tespit edildi (NKA grubunda ortalama VKİ $29,6 \text{ kg/m}^2$, KYA grubunda ise $31,8 \text{ kg/m}^2$ olarak ölçüldü, $p=0,02$). Sigara ve ilaç kullanımı açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Elektrokardiyografik parametrelerden PR mesafesi KYA grubunda anlamlı olarak daha uzun tespit edilmekle ($p=0,038$) birlikte diğer parametrelerde (QT mesafesi, QTd (düzeltilmiş QT) mesafesi, QTd dispersiyonu, Tp-e (Tpeak to end), Tp-e/QT oranı, Tp-e/QTd oranı, ST segment depresyonu, fragmente QRS (f-QRS), J dalgası vb) her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Benzer şekilde kalp hızı değişkenliği parametreleri (Ortalama Kalp hızı, Ortalama RR (ms), SDNN (ms), RMSSD (ms), SDNN indeks (ms), SDANN indeks (ms), PNN50 (%), VLF(ms^2), LF(ms^2), HF (ms^2), LF/HF oranı vb) ve serum Gal-3 düzeyi açısından da gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda elde edilen sonuçlar literatürde KYA ile ilgili elektrokardiyografi ve kalp hızı değişkenliği parametrelerinde gözlenen bulgular ile uyumlu değildi. Daha önce KYA’da çalışılmamış bir kardiyak fibrozis belirtici olan serum Gal-3 düzeyinin de bu çalışmada KYA ile ilişkisi gösterilememiştir. Ancak daha geniş hasta grubunda çalışıldığında ve koroner dolaşımı daha objektif olarak değerlendirebilen ek yöntemler (intravasküler ultrason (IVUS) ve optik koherens tomografi (OCT) vb) kullanıldığında bu sonuçların değişebileceği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Elektrokardiyografi, Galectin 3, Kalp Hızı Değişkenliği, Koroner Yavaş Akım

ABSTRACT

Relation of Heart Rate Variability, Electrocardiographic Changes and Serum Galectin 3 Levels in Patients with Coronary Slow Flow

Aim: Inflammation, endothelial dysfunction and coronary microvascular dysfunction are known as the most responsible pathophysiological mechanisms in coronary slow flow (CSF) and can cause ischemia-related clinical manifestations. In addition, independent of the underlying mechanism, some changes in electrocardiography and laboratory parameters that may be associated with ischemia and ventricular heterogeneity can be observed in CSF. In this study, It is aimed to investigate electrocardiographic changes, heart rate variability parameters and serum Galectin-3 (Gal-3) levels in order to show possible ischemia-related fibrosis in CSF.

Method: Forty five patients who were determined CSF in coronary angiography (CA) and 40 patients with normal coronary artery (NCA) as a control group were included into the study. Blood samples for routine biochemical tests, complete blood count and serum Gal-3 levels were collected after 12 hours fasting from all patients. Additionally electrocardiographic parameters were also evaluated and 24 hour holter electrocardiography records were obtained for heart rate variability analysis.

Results: CSF was more frequent in men (67,4% $p=0.007$) and with higher body mass index (BMI), (Mean BMI $29,6 \text{ kg/m}^2$ in the NCA group and $31,8 \text{ kg/m}^2$ in the CSF group, $p=0,02$). There was no significant difference between the two groups in terms of smoking and drug use. Although PR distance was found to be significantly longer among the electrocardiographic parameters in CSF group. ($p=0,038$) There was no significant difference between the two groups in the other parameters (QT distance, QTc distance, QTc dispersion, Tp-e, Tp-e / QT ratio, Tp-e / QTc ratio, ST segment depression, fragmented QRS (f-QRS), J wave etc). Similarly, heart rate variability parameters (mean heart rate, mean RR (ms), SDNN (ms), RMSSD (ms), SDNN index (ms), SDANN index (ms), PNN50 (%), VLF (Msec^2), HF (msec^2), LF / HF ratio, etc.) and serum Gal-3 levels were not significantly different between the groups.

Conclusion: The results obtained in this study were not consistent with findings in the literature regarding electrocardiography and heart rate variability parameters associated with CSF. Serum Gal-3, a cardiac fibrosis biomarker previously not studied in CSF, could not be correlated with CSF in this study as well. However, it is concluded that these results may change when a wider group of patients are studied with and additional methods

(intravascular ultrasound (IVUS) and optical coherence tomography (OCT) etc.) that can evaluate coronary circulation more objectively are used.

Key Words: Electrocardiography, Galectin-3, Heart Rate Variability, Coronary Slow Flow



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz, hayatın erken dönemlerinde başlayan, progresif bir şekilde devam edebilen, esas olarak arterlerin intima tabakasında patolojik değişikliklerin olduğu, media ve adventisyada reaktif değişikliklerin görüldüğü multifaktöriyel ve ilerleyici bir hastalıktır. Ateroskleroz ve komplikasyonları gelişmiş ülkelerde ölümün en sık nedenlerindendir.¹ Koronerlerde fizyopatolojik olarak anlamlı darlıkların görüldüğü koroner arter hastalığının tanı ve tedavisi ile başlayan ateroskleroz tanımı, giderek genişlemiş ve nihayet erken yaştaki yağlı çizgilenmelerden, akut koroner sendrom ilişkili birçok klinik tabloyu içine almıştır.² Ateroskleroz, göğüs ağrısı ile gelen ancak normal koroner anjiyografiye sahip hastalarda belirlenen mikrovasküler koroner arter hastalığını da kapsamaktadır. Koroner yavaş akım (KYA), koroner anjiyografi sırasında normal veya normale yakın epikardiyal koroner damarlardan opak maddenin geç olarak temizlenmesidir. KYA, ilk olarak 1972'de Tambe ve ark. tarafından göğüs ağrısı olan altı hastada tanımlanmıştır.³ Koroner yavaş akıma neden olan patofizyolojik mekanizmalar ve klinik önemi henüz net değildir. Fizyopatolojik neden olarak mikrovasküler endotel disfonksiyonu, diffüz ateroskleroz, koroner mikrovasküler dirençte artma, genetik, vazomotor bozukluklar ve inflamasyon suçlanmaktadır.⁴ Koroner mikrovasküler disfonksiyon, koroner yavaş akımda iyi bilinen bir patofizyolojik mekanizmadır.⁵ Koroner mikrovasküler fonksiyonu gösteren koroner akım rezervi KYA'lı hastalarda bozulmuştur.⁶ Koroner yavaş akım insidansı koroner anjiyografi yapılan hastalarda %1-6 olarak saptanmıştır.^{7,8} KYA, miyokardial iskemi, hayatı tehdit eden aritmiler, ani kardiyak ölüm ve tekrarlayan akut koroner sendrom klinik tabloları ile kendini gösterebilir.⁹⁻¹² Son yıllarda yapılan çalışmalarda, KYA saptanan hastaların önemli bir kısmında, koroner arterlerde intimal kalınlaşma, yaygın kalsifikasyon, lümen düzensizliği ve tıkanıklık yapmayan aterom plakları olduğu gösterilmiştir.¹³⁻¹⁵ Bu bulgulara dayanarak daha önceleri Kardiyak Sendrom X'in bir alt grubu olarak değerlendirilen koroner yavaş akım fenomenini (KYAF), koroner arter hastalığı olarak değerlendirmek daha doğru olacaktır.¹⁶ KYAF'ne 'Sendrom Y' adını verenler de vardır.

Literatürde, KYAF ile ilgili girişimsel olan ve olmayan pek çok araştırma vardır. Ancak KYA ve Galectin-3 düzeyi ilişkisini inceleyen çalışmaya rastlamadık. KYAF’de girişimsel olmayan kardiyak testlerden saptanan verilerin serum galectin-3 düzeyi ile ilişkisi incelenmemiştir. Bu bilgilerin ışığında KYA olan hastaların kalp hızı değişkenliği, elektrokardiyografik değişiklikler ve fibrozis belirteci olan Galectin-3 düzeyi ilişkisini incelemeyi planladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Histolojik Özellikleri

Kardiyovasküler sistemin iki damar yapısından biri olan arteryal sistem, vücudun farklı bölgelerinde farklı özelliklerde damar yapısına ihtiyaç duyulması nedeni ile heterojen yapıda izlenmektedir. Arterler, damar duvarı yapısı bakımından elastik ve musküler olmak üzere ikiye ayrılırlar. **Elastik arterler** elastik liflerden daha zengindir, sistolde genişleyip, diastolde tekrar eski hallerine dönerler. Kan pompalanırken basınç dalgalarının tamponlanmasını sağlarlar. Bu sayede, arteryal basınç düzenlenir ve kan akımının sürekliliği sağlanır. Aorta ve büyük dalları (karotis, iliak arterler) elastik arter örneklerdir. **Musküler arterler** ise orta büyüklükte (genellikle 2.5-7 mm) damarlar olup, daha az elastik materyal, daha fazla düz kas içerirler ve elastik arterlere göre genişleme kapasiteleri daha azdır. Düz kas içeriğinin fazla olması farklı metabolik ihtiyaçlara göre damar çapının otoregülasyonla dinamik olarak düzenlenmesine olanak sağlar. Brakiyal, radial ve koroner arterler musküler arterlere örnek olarak verilebilir. Kan damarları, histolojik açıdan tunika intima, tunika media ve tunika adventisya olmak üzere 3 tabakalı bir yapıya sahiptir.

İntima tabakası; endotel hücreleri ve internal elastik laminadan oluşur. Endotel hücreleri, tek katlı özel bir epitel hücresidir. Media tabakasındaki düz kas hücreleri tarafından üretilen ekstrasellüler matrikse gömülüdürler. Kan basıncının düzenlenmesi, pıhtılaşma sistemi ve inflamasyon gibi birçok hayati sürece parakrin etki yaparlar. Damar tonusuna etkili birçok vasoaktif kimyasal maddeler (nitrik oksit, endotelin ve prostasiklin gibi) salgılayarak arterlerin gerilebilirlik özellikleri ve arteryal sertlik üzerinde önemli rol oynarlar. IL-1, IL-6, IL-8 ve adezyon molekülleri aracılığıyla inflamasyonda rol alırlar. Yine trombomodülin ve doku plazminojen aktivatörü üretimi ile pıhtılaşmayı ve fibrinolitik sistemi düzenler.

Media tabakası; internal ve eksternal elastik lamina arasındaki tabakadır. İçerdiği düz kas miktarı damar büyüklüğü ile orantılı olarak artar ve kas katmanları arasında elastik

laminalar yer alır. Düz kas hücrelerinin fonksiyonları damar tonusunu ayarlamak ve metabolik ihtiyaca göre (otoregülasyon) kan akımını düzenlemektir.

Adventisya tabakası ise damar duvarının en dışında bulunur ve bağ dokusu ile devamlılık gösteren tabakasıdır. Bağ dokusu fibrilleri, fibroblastlar, yağ dokusu hücreleri, vasovasorumlar, sinir sonlanmaları ve lenfatik damarlar bulunur.

Kalp kası ve iskelet kası yapısal olarak bazı farklılıklar içerir. İki kas yapısı arasındaki ortak ve farklı özellikler tablo 1 de gösterilmiştir.¹⁷

Tablo 1. İskelet ve Kalp Kası Özellikleri

İskelet Kası	Kalp Kası
Çizgili görünümündedir	Çizgili görünümündedir
Çok çekirdekli hücrelerdir	Tek çekirdekli hücrelerdir
Triad (T tübül ve iki adet sarkoplazmik retikulum)	Diad (T tübül ve tek adet sarkoplazmik retikulum)
Ryanodin proteini	Fosfolamban proteini
Aksiyon potansiyeli 2–5 msn sürmektedir	Aksiyon potansiyeli süresi miyokardda 300-400 msn sürmektedir. Uzun refraktör periyoda sahiptir
Sarkomerlerden oluşur	Sarkomerlerden oluşur
Aktin, miyozin, troponin ve tropomiyozin proteinlerinden oluşur	Aktin, miyozin, troponin ve tropomiyozin proteinlerinden oluşur
İstemli kontrol edilir	İstemsiz kontrol edilir
	Kendiliğinden uyarılma (otomasite) özelliğine sahiptir
	Hücreler dallanmalar gösterir, belli bölgelerde özelleşmiş yapılar aracılığı ile birbirlerine bağlanırlar (sinsisyal yapı).
Sumasyon ve tetani (+)	Sumasyon ve tetani (-)
Metabolizmasındaki artış kan akımını akut bir şekilde artırır.	Metabolizma hızı arttığında, dokudaki oksijen düzeyinin azalması ile adenosin gibi vazodilatör maddelerin oluşumu artar.

2.2. Koroner Kan Akımı Fizyolojisi

Koroner arterlerin temel görevi, kardiyak fonksiyonların devamı için gerekli olan besin maddesi ve oksijeni sağlamak, hücre yıkım ürünlerini uzaklaştırmaktır. Aortik

sinüslerden iki büyük koroner arter çıkar; bunlar epikardiyal yüzeyde kollara ayrılır, miyokarda penetre olan küçük dallar verir ve intramural arter, arteriol ve venüllerden oluşan geniş bir ağ oluşturur. Miyokardın yüksek oksijen ihtiyacına bağlı olarak besinlerin hücreye ulaşmasını ve atıkların uzaklaştırılmasını sağlayan kapiller dansite oldukça yüksektir. Sol ventrikül (LV) venöz kan akımının çoğu atriyoventriküler (AV) olukta ilerleyerek sağ atriya dökülen koroner sinüslere doğrudur. Diğer drenaj direkt olarak sağ kalbe boşalan Thebasyan venleri ve sağ atriya boşalan anterior kardiyak venler aracılığı ile olur. Koronerleri birleştiren ve koroner obstruksiyon sonrası genişleyebilen intramural kollateral damarlar, tıkalı damarların distal segmentlerinin beslediği bölgelerde normal akımını sürdürür.⁽¹⁸⁾ Kardiyak metabolizma eksitasyon-kontraksiyon eşlenmesi ve gevşeme için gerekli ATP sağlanması için devamlı oksidatif fosforilasyona ihtiyaç duyar. Enerjinin daha küçük bir kısmı elektriksel uyarı ve kardiyomyositlerin bazal aktiviteleri için gereklidir. Miyokardial ATP sentezi için çeşitli substratlar kullanılır. İstirahat halinde kalp, ATP ihtiyacının %60-70'ini serbest yağ asitlerinin oksidasyonundan ve %30'unu karbonhidratların metabolizmasından üretir. Aminoasit ve ketonlarda substrat olarak kullanılır. Egzersiz esnasında iskelet kası tarafından üretilen laktat pirüvata dönüşerek Krebs döngüsüne giren başlıca substrattır. Serbest yağ asitlerinin oksidasyonu inhibe edilir ve karbonhidratlar enerji metabolizması için predominant substrat olur. Koroner dolaşım, kardiyak fonksiyonların devamı için kalbe oksijen ve besin sunar, bu sayede sistemik dolaşım ihtiyaçlarının karşılanması sağlanır. Sistemik metabolik gereksinimlerdeki değişikliğe göre kardiyak fonksiyon ve koroner kan akımının hızlı adaptasyonu gerekir. Miyokardiyal oksijen sunumu ve gereksinimi arasındaki dengesizlik aritmiler, infarktüs ve olası ölümle ilişkili olan miyokardiyal iskemiye yol açar.¹⁹ Miyokardial oksijen ihtiyacına göre kalbi iskemi ve infarktüse neden olabilecek az perfüzyondan koruyacak kadar yeterli sunum sağlanmalıdır. Miyokardiyal oksijen ihtiyacı (MVO_2) sistolik aortik basınç ve sistol süresi ile ilişkilidir. Miyokardial oksijen sunumu (akım) diyastolik zaman ve ortalama diyastolik basınçla ilişkilidir. İstirahat halindeki koroner kan akımı normalde 60-90 ml/dk/100 gr miyokardium'dur. Egzersiz sırasında ya da akımı artıran diğer durumlarda hızla 4-5 katına çıkar. MVO_2 'nin üç ana belirleyicisi kalp hızı, miyokardiyal kontraktilite ve miyokardiyal duvar gerilimi ya da stresidir. Diğer faktörler Tablo 2 de yer almaktadır.

Tablo 2. Miyokardiyal O₂ Tüketiminin Belirleyicileri

Kalp Hızı
Kontraktıl durum
Gerilim oluşturulması
Aktivasyon
Depolarizasyon
Katekolaminlerin direkt metabolik etkileri
Koroner Arter Hastalığı aile öyküsü
Yağ asidi alımı
Aktif durumun sürdürülmesi
Bazal durumda hücre canlılığının sağlanması
Bir güce karşı kısalma (Fenn etkisi)

MVO₂'nin en önemli belirleyicisi kalp hızıdır. Kalp hızı iki katına çıktığında miyokardiyal oksijen alımı da yaklaşık iki katına çıkar. Yeterli oksijen taşınımı ve dokulara verilmesi yeterli miktarda inspire edilen oksijen miktarı ve normal çalışan hemoglobinleri olan eritrositleri gerektirir.

Toplam koroner direncin yaklaşık %75'i arteriyel sistemde oluşur. Bu da iletkenlik (D1), prearteriyoller (D2) ve arteriyoller ile intramiyokardiyal kapiller damarlardan (D3) oluşmaktadır.²⁰ Normal epikardiyal koroner arterler 0,3-5 mm çapındadırlar ve kan akımına direnç oluşturmazlar. Geniş epikardiyal damar direnci (D1), aterosklerotik tıkanıklık damar lümenini tehlikeye atacak kadar artmadıysa önemsizdir. Uzun geçiş arterleri duvar dışı yerleşimleri nedeni ile miyokardiyal metabolitlerden etkilenmezler. Prekapiller arteriyoller (D2) epikardiyal arterleri miyokardiyal kapillerlere bağlayan dirençli arterlerdir. Koroner kan akımının birincil kontrolcüleridirler. Toplam koroner direncin yaklaşık %25-35'ini oluştururlar. Prearteriyoller direnç fonksiyonu prekapiller arteriyollerin başlangıcında bir otoregülatuar basınç aralığı yaratmayı sağlar. Distal prekapiller arteriyoller damarlar koroner kan akımının metabolik düzenlenmesi için ana noktadır. Bu damarlar (<100 µm) koroner akım direncinin %40-50 sinden sorumludurlar. Distal arteriyoller tonus nörojenik uyarı ve lokal vazoaaktif ürünlerle kontrol edilir. Prekapiller sfinkterler miyokardın ihtiyacına göre akımı düzenlediklerinden kapillerler sabit değildirler. Bu kapiller yoğunluk sol ventrikül hipertrofisi varlığında azalır. Sol ventrikül hipertrofisi, miyokardiyal iskemi ya da diyabet gibi bazı durumlar mikrodolaşım direncini (D3) bozabilir. En küçük

arteryollerde (<30 μm) metabolik vazodilatasyon ön planda iken, orta boy arteriyollerde (30-60 μm) miyojenik kontrolün merkezidir. Geniş arteriyoller (100-150 μm) akım temelli genişleme özelliği gösterirler.²¹ Kan akımının kontrolü metabolik, mekanik, otonomik ve endotelyaldır. (Tablo 3) Bununla birlikte koroner kan akımı ile miyokardiyal oksijen tüketimini eşleştiren lokal feedback kontrol mekanizmaları tam olarak anlaşılmamıştır.

Tablo 3. Koroner Dolaşım Kontrolü

Mekanizma	Etken
Otoregülasyon	İntrinsik vazokonstriktör tonus
Perfüzyon basıncı	Aortik ya da poststenotik basınç
Metabolik aktivite	Egzersiz, iskemi
Miyokardiyal kompresyon ve miyojenik mekanizmalar	Sistolik-diastolik etkileşimler
Nöral kontrol	Sempatik, parasempatik, ağrı
Endotel	EDRF, EDCF
Farmakolojik	Dipiridamol, adenozin, asetilkolin, α ve β agonistler

2.2.1. Metabolik Kontrol

Aorttaki ani basınç değişikliği koroner vasküler dirençteki değişiklikler ile dengelenmekte ve böylece kan akımı sabit kalmaktadır. Bu fenomen miyokardiyumu, koroner perfüzyon basıncını düşürebilecek kan akımı değişikliklerinden korumaktadır. Yüksek aortik basınç, endotelyal duvar gerilimi ile azaltılabilir. Normal koroner vasküler yatak genellikle 60-140 mmHg aralığında değişen sistemik arteriyel basınçları kendi regüle eder. Bu sınırların altında ya da üstündeki değerlerde otoregülasyon başarısız olur. Artan ya da azalan aortik basınç ile uyumlu olarak koroner kan akımı da artar ya da azalır. Ana itici güçteki değişikliklere rağmen miyokardiyal perfüzyonun sabit seviyelerde tutulabilmesi yetisine otoregülasyon denir. Koroner damar yapısının lokalize kısımlarında, bir arterin kısmi obstruksiyonunu koroner perfüzyonda bir düşüşe neden olduğunda otoregülasyon ortaya çıkar. Obstruksiyon distalinde damar dilate olur ve böylece koroner vasküler direnç düşürülerek akım normal değerine döner. Otoregülatuar rezerv koroner vasküler yatakta vazodilatasyonun maksimum derecesini ifade eder ve miyokardiyal akımı devam

ettirebilecek perfüzyon basıncı düşüşünün aralığını belirler. Eğer vasküler yatağın bir bölgesi koroner perfüzyon basıncındaki lokalize bir azalmayı kompanse etme çabası sonucu zaten vazodilate ise aortik diyastolik basınçta ilave azalma sırasındaki otoregülasyon kapasitesi azalır. Bu şekilde miyokardın etkilenen alanı aortik basınçtaki azalmaya karşı daha savunmasız olur. Stenoz distalinde azalmış perfüzyon basıncı direnç arterlerinin otoregülatif genişlemesiyle kompanse edilemediğinde iskemi ortaya çıkar. Kronik hipertansiyon ve sol ventrikül hipertrofisi, özellikle subendokardda, dar otoregülasyon sınırlarına sahiptir. Bazı hastalarda subendokardiyal otoregülasyonun tükenmesi belirgin koroner stenoz olmaksızın iskemiye yol açabilir.

Otoregülasyon hem miyojenik (değişen basınç ve akıma karşı kas tonusu değişikliği şeklinde) hem de metabolik (vazoaktif metabolitlerin salınımı aracılığı ile) olarak yürütülür. ATP nin bir yıkım ürünü olan adenosinin otoregülasyonun başlıca mediatörü olduğuna dair güçlü kanıtlar öne sürülmektedir. Adenosin potent bir vazodilatördür. Adenosin hücre membranından serbestçe difüzyona uğrar. Koroner arter akımının azalmasına neden olan perfüzyon basıncında herhangi bir düşüş adenosin salgılanmasını artırır ve adenosinin dokudaki konsantrasyonu artar. Vazodilatasyon ve sonuçta koroner akım hızı da artar. NO, prostoglandinler, ATP'ye bağımlı K kanalları, myokardiyal pO_2 ve dokudaki diğer metabolik ürünlerin (örn. karbondioksit) düzeyi de perfüzyon basıncını artırır ya da azaltır.¹⁸

2.2.2. Mekanik Kontrol

Arteriyoler düz kas, artmış intraluminal basınca kontraksiyonla cevap verir. Sonuçta artan direnç, kan akımını artan perfüzyon basıncına rağmen normale döndürür. Miyojenik kontrol olarak tanımlanır. Koroner direnç damarlarında miyojenik kontrol olsa da otoregülasyona katkıları göreceli olarak düşüktür.²² Sol ventrikül duvarı kontraksiyonu, sistol sırasında intramiyokardiyal damarları basıya uğrattığından sol ventriküle kan akımının çoğu diyastol sırasında olur. Ekstravasküler sistolik bası gücü iki komponente sahiptir. İlki, tamamen subendokardiyuma iletilen ancak epikardiyal kısımda neredeyse sıfıra düşen sol ventriküler intrakaviter basınçtır. İkincisi ve daha önemlisi, kalp kasılırken

ventriküler duvardan geçen vasküler arteriyollerin bası ve eğilmeye bağlı daralmasıdır. Miyokardiyal perfüzyonu azaltmada sistolün etkisi, valvüler ya da subvalvüler aort stenozu ya da ciddi aort regürjitasyonunda olduğu gibi sistolik intrakaviter basınç koroner perfüzyon basıncını geçtiğinde özellikle önemli hale gelir.²³ Sağ ventrikül tarafından uygulanan bası güçleri sol ventrikülünkinden oldukça az olduğundan sağ ventriküler perfüzyon sistol sırasında azalır ancak kesilmez.

2.2.3. Otonomik Kontrol

Otonom sinir sistemi koroner arterlerin düz kas tonusunu etkiler ve bir dereceye kadar düzenler, bununla birlikte normal koşullar altında, otonom sinir sisteminin rolü metabolik ve mekanik etkilerin gerisinde kalır. Daha büyük epikardiyal koroner arterler hem aracılık eden vazodilatasyonda β adrenerjik reseptörlere, hem de vazokonstruksiyonda rol oynayan alfa adrenerjik reseptörlere sahiptir. Parasempatik muskarinik reseptörler koroner vazodilatasyonda gösterilmiş olsa da bunun koroner akımın düzenlenmesindeki rolü açık değildir. Sempatik stimülasyon sırasında norepinefrin salınımı koroner arterlerde vazokonstruksiyona neden olur, ancak bu cevap normalde metabolik faktörler aracılığıyla daha da artırılır çünkü sempatik uyarı aynı zamanda kalp hızı ve kontraktiliteyi de artırır ve böylece metabolik mekanizmalar aracılığı ile miyokardiyal oksijen tüketimi, ATP dönüşümü ve vazodilatasyon artar. Her ne kadar istirahat koroner vazokonstruksiyon tonusunun küçük bir derecesinde olsa da, normal koroner arterin sempatik innervasyonunun belirginliği açık değildir. Vazokonstruktör tonustaki anormal artışlar iskemik kalp hastalığının temelinde yatan bir mekanizma olarak düşünülmektedir. Küçük koroner arterlerde β_2 adrenerjik reseptörlerin stimülasyonu endojen dolaşımdaki katekolaminler veya farmakolojik β agonistler ile olur ve koroner vazodilatasyonla sonuçlanır. Koroner reseptörlerin koroner kan akımının düzenlenmesine katkısını değerlendirmek güçtür çünkü miyokardiyumun stimülasyonu oksijen tüketimini artırır ve metabolik değişiklik aracılı vazodilatasyona öncülük eder. Bununla birlikte egzersiz esnasında, sempatik beta adrenerjik uyarı aracılı arteriolar vazodilatasyon koroner kan akımındaki artışın yaklaşık %25'inden sorumludur ve

orta-büyük arterlerde beta adrenerjik uyarı aracılı vazokonstriksiyon daha duyarlı subendokardiyuma kan akımının oluşmasına yardımcı olur.^{18,24}

2.2.4. Endotelial Kontrol

Endotelden derive edilen gevşeme faktörü (EDRF) hipoksi ve ADP birikimi gibi bir takım stres sinyallerine cevap olarak vasküler endotelial hücrelerce üretilen potent bir vazodilatördür. EDRF salınımı ayrıca hem koroner perfüzyon basıncı hem de akım artış için uygun olduğunda, egzersiz gibi durumlara cevapta koroner akımı artıran damar duvarındaki gerilme güçleri ile stimüle olur. Bu koroner perfüzyon basıncında uygun olmayan değişiklikler sırasında akımı sabit tutan otoregülasyonla zıtlık içindedir. Nitroz oksit (NO) başlıca EDRF dir. Reaktif hiperemi, myojenik vazodilatasyon, asetilkolin ve bradikininin vazodilatör etkileri NO aracılığı ile olur. NO-bağımsız vazodilatasyon endotelial NO sentazı artıran, NO oluşturan ve vazodilatasyonu uzatan mekanizma stresi artırır.¹⁸ Koroner dolaşımın en belirleyici özelliği koroner kan akımı ve miyokard oksijen tüketimi arasında bulunan doğrudan ilişkidir. Kardiyak oksijen tüketimini gösteren ana parametreler nabız, kronotropi, inotropi ve sol ventrikül duvar stresidir. İnsanlarda istirahat halindeki koroner perfüzyon yaklaşık 200 ml/dk iken bu maksimal egzersizde 1000 ml/dk ya çıkabiliyor. İstirahattteki ve maksimaldeki koroner kan akımı seviyelerinin farkları koroner kan akımı rezervini gösterir. Koroner kan akımının ayarlanması koroner otoregülasyonun bir komponentidir. Bu, metabolik ürünler ve adenozin sayesinde başlanır. Fakat nöral kontrol, miyokard kompresyon kuvvetleri, aortik perfüzyon basıncı ve endotel ya da miyokardın kendisinden salgılanan maddeler diğer etkenlerdir. İlk önce küçük çaplı koroner direnç damarlarının miyojenik tonu, endotel faktörlerle (NO gibi), metabolik ürünlerle (adenozin gibi) ve otonomik sinir sistemi (kolinerjik, alfa-beta adrenerjik reseptörlerle) ile kontrol edilir. Koroner kan akımının kimyasal kontrolü, fiziksel kuvvetlerle (aortik perfüzyon basıncı ve intramiyokardiyal kompresyon kuvvetleri) uygulanan kuvvete ektir. Miyokard çoğunlukla diyastol sırasında perfüze edilir ve sistol sırasında perfüzyonda keskin bir iniş gösterir, bu da miyokard kompresyonuna bağlanabilir.

Kardiyak siklus boyunca yaşanan bu koroner perfüzyonun fazik doğasından çoğunlukla miyokard kompresif kuvvetler sorumludur. Ventriküler sistolün başlangıcındaki koroner perfüzyon düşüşü kasılan miyokardın sıkı kuvvetlerine bağlı, çünkü bu sürede koroner kan akımına karşı çıkan intraventriküler basınç kabaca aortik perfüzyon basıncına eşit oluyor. Erken sistol sırasında, geniş koroner arterlerdeki kan akımı geçici olarak ters çevrilebilir. Karşılıklı olarak, diyastol sırasındaki ventriküler rahatlamaya intraventriküler basınçtaki düşme eşlik eder, bu düşüş aortik basınçtaki düşüşten çok daha fazla olduğundan erken diyastoldeki optimal koroner perfüzyonu sağlar. Ek olarak, koroner ostiumların aortik kapaklarının küçük yapraklarının hemen üstünde oluşu diyastolde, yükselen aortadan geriye giden kan akımı sayesinde koroner yatağın perfüzyonunun yararınadır. Sonuç olarak sistol, istirahatteki kardiyak siklusun toplam koroner kan akımının <%20'sinde rol oynar. Elektriksel pacing ya da egzersiz sırasındaki taşikardi gibi durumlarda sistol sırasındaki koroner kan akımı fraksiyonu artabilir.

2.3. Koroner Yavaş Akım Fenomeni

2.3.1. Giriş ve Etiyopatogenez

Tekrarlayan göğüs ağrısı ile gelen, koroner anjiyografisi normal saptanan hastalarda muhtemel koroner ilişkili öntanılar Varyant Anjina, Kardiyak Sendrom X, Mikrovasküler Anjina, Mikrovasküler Spazm, Koroner Yavaş Akım Fenomenidir. Bu koroner sendromların klinik karakteristikleri tablo 4'de özetlenmiştir.²⁵ Koroner yavaş akım fenomeni, anjiyografik olarak ciddi koroner arter obstrüksiyonu olmayan hastalarda anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişinin yavaş olmasıdır. Normal koroner anatomiye rağmen kontrast maddenin koroner arterler içinde yavaş ilerlediği farkedilmiş ve bu durum Tambe ve ark. tarafından Koroner Yavaş Akım (KYA) olarak adlandırılmıştır.³ M. Yazıcı ve ark. tarafından yapılan çalışmada koroner yavaş akım hastalarında, hipertansiyon %58, sigara içimi %80, DM %22, aile öyküsü %45, dislipidemi %45 saptanmıştır.²⁶

Tablo 4. Göğüs Ağrısına Neden Olan KAG'si Normal Hastalarda Görülen Koroner Sendromların Klinik Karakteristikleri

Koroner Sendrom	Kardiyak Sendrom X	Mikrovasküler Anjina	KYAF	Mikrovasküler Spazm	Varyant Anjina
Muhtemel vazomotor mekanizma	Mikrovasküler disfonksiyon	Mikrovasküler disfonksiyon	Mikrovasküler (spazm) disfonksiyon	Mikrovasküler spazm	Koroner arter spazm
Hasta karakteristiği	Postmenopozal kadın	Genelde kadın	Genç erkek Sigara içicisi VKİ artmış	Genelde kadın	Sigara içicisi
Klinik tablo	Stabil efor ajinası Nadiren MI	Sıklıkla istirahat ajinası Nadiren MI	Unstabil anjina Bazen MI	Unstabil anjina	Unstabil anjina Bazen MI
Egzeriz testindeki ST değişikliği	%100 pozitif test	<%30 pozitif test	<%20 pozitif test	<%20 pozitif test	Genellikle negatif test
KAG	Normal KAG	Normal KAG	Opasifikasyonun geciktiği obstrüktif olmayan koronerler	Obstrüktif olmayan koronerler	Obstrüktif olmayan koronerlerde tetiklenmiş vazospazm
Nitrata yanıt	Sınırlı	Sınırlı	Değişken	Değişken	Çabuk yanıt
KAG: Koroner Anjiyografi; KYAF: Koroner Yavaş Akım Fenomeni; MI: Miyokard İnfarktüsü; VKI: Vücut Kitle İndeksi					

KYAF etyolojik nedene göre primer ve sekonder olarak gruplara ayrılır. Sekonder nedenler (Tablo 5) dışlandıktan sonra primer koroner yavaş akım şartlarını sağlayan durumlar primer KYA olarak adlandırılır.^{27,28} (Tablo 6).

Tablo 5. KYAF'nin Sekonder Nedenleri

No-reflow fenomeni
Koroner emboli (Mikrovasküler tıkaç)
Koroner ektazi (Koroner akım hızının azalması)
Koroner spazm (Epikardial direnç artışı)
Koroner stenoz (Epikardiyal direnç artışı)
Perkutan koroner girişim (Mikrovasküler embolizasyon ve spazm)
Kalp Yetmezliği (İntrakaviter basınç artışı)
Kalp Kapak Hastalıkları (Artmış LVEDP'ı)
Bağ doku hastalıkları
Ekzojen vazokonstriktör kullanımı (örn. kokain vs.)
KYAF: Koroner Yavaş Akım Fenomeni, LVEDP: Sol ventrikül diyastol sonu basıncı

Tablo 6. Primer KYAF Tanı Kriterleri

1.Obstruktif epikardial koroner arter hastalığı olmaması (anjiyografide $\geq$ %40 lezyon olmaması)
2.Damar distalinin kontrast opasifikasyonunun gecikmesi a. TIMI-2 akım (damar opasifikasyonu için $\geq$ 3 kalp atımı gerektirmesi) b. Düzeltilmiş TKS> 27 (çekim 30 kare/sn hızında ise)
3. En az bir epikardiyal damarda, damar distalinin opasifikasyonunun gecikmesi
KYAF: Koroner Yavaş Akım Fenomeni, TKS: TIMI kare sayısı, TIMI: Thrombolysis In Myocardial Infarction

KYA fizyopatolojisini ortaya çıkarmak için birçok çalışma yapılmıştır. Sezgin ve ark. yaptığı çalışmada KYA hastalarında plazma nitrik oksit (NO) düzeylerinin NKA olan bireylere göre daha düşük olduğu bulunmuş ve bu durumun endotel disfonksiyonuna bağlı olduğu ileri sürülmüştür.²⁹ Mangieri ve ark. yaptığı çalışmada ise tespit edilen 20 KYA hastasına sol ventrikül endomiyokardiyum biyopsisi yapılmış ve sonucunda mikrovasküler dolaşımda lümen boyutunda azalmaya neden olan damar duvarı kalınlaşması, fibromusküler hiperplazi, medial hipertrofi, endotelyal dejenerasyon, mitokondriyal anormallikler ve glikojen içeriğinde azalma tespit edilmiştir; aynı hastalarda akım yavaşlamasının nitrogliserin ile düzelmediği, dipiridamol ile tüm etkilenen damarlarda akımın normale döndüğü görülmüştür.³⁰ KYA hastaları FFR (fraksiyonel akım rezervi) ve IVUS (intravasküler ultrasonografi) ile değerlendirilmiş, KYA hastalarında proksimal distal koroner arter basınç farkı normalin oldukça üzerinde bulunmuş, yani FFR değerinin azaldığı saptanmıştır. Azalmış FFR, IVUS ile yaygın kalsifikasyon ve diffüz aterosklerozun gösterildiği epikardiyal koroner arterlerde direnç artışı ile ilişkilidir.¹⁴ Koroner yavaş akımın mikrosirkülasyondaki değişikliklere bağlı olabileceği düşünülmüştür.³ Yine, mikrovasküler vazodilatör özelliği olan ve bir T-tipi kalsiyum kanal blokeri olarak bilinen mibefradil, KYA'lı hastalarda koroner akımı belirgin ölçüde düzeltmiştir.³¹ Bu çalışmalar ile mikrosirkülasyondaki bozukluk açık olarak ortaya çıkarılmıştır. KYAF'si olan hastalarda yapılan araştırmalarda epikardiyal koroner arterlerde, lümeni daraltmayan yaygın kalsifikasyon, diffüz intimal kalınlaşma ve damar duvarında aterom plakları olduğu

gösterilmiştir.¹³⁻¹⁵ Bu çalışmalar ile KYAF'nin gerçek lümen daralması ve düzensizliğine yol açmayan aterosklerotik bir süreç olduğu kanaatine varılmıştır.³²⁻³⁴ Endotel fonksiyonlarının bozulduğunu desteklemişlerdir.^{13, 34, 35}

Kardiak Sendrom X, anjina benzeri göğüs ağrısı ile başvuran, eforla ST segment depresyonu izlenen, koroner anjiyografinin normal olduğu, daha çok post menopozal kadınlarda görülen bir klinik tablodur. Fizyopatolojisi net değildir. Spontan ya da Ergonovin/Asetilkolin provakasyon testleri ile epikardiyal koroner arterlerde spazm saptanmaz. Benign bir tablo olarak değerlendirilirken son zamanlarda yapılan çalışmalarda kontrol grubuna göre kardiyovasküler olay sıklığının daha fazla olduğu ve yaşam kalitesini düşürdüğü tespit edilmiştir. Medikal tedavi nitrat, beta bloker ve kalsiyum kanal blokeri gibi klasik antiiskemik medikal tedavileri içerir. Yine statin, anjiyotensin converting enzim inhibitörü, ranolazin gibi ilaçlar kullanılabilir.³⁶

2.3.2. Klinik

KYAF'li hastalarda, tüm bu patogenetik olayların gösterdiği gibi, iskeminin ve bunun klinik yansıması olan anjina pektorisin olması kaçınılmazdır. Koroner yavaş akım; akut koroner sendromlar, trombolitik tedavi ve perkütan koroner girişimler sonucu sekonder olarak da gelişebilmektedir. Bu durum, distal mikrovasküler embolizasyona ve mikrovasküler inflamasyona bağlanmaktadır. KYA olan hastalar tıkayıcı koroner arter hastalarında olduğu gibi efor anjinası, stabil olmayan anjina pektoris (USAP), ST elevasyonsuz MI, ST elevasyonlu MI, hayatı tehdit eden aritmiler ve ani kardiyak ölüm şeklinde hastaneye başvuruabilirler.^{37, 38}

Normal koroner akıma sahip hastalar ile karşılaştırıldığında ise KYA hastalarının %30'unda anormal EKG bulguları ve %20-39'un da pozitif eforlu EKG testi görülmektedir.³⁹

2.3.3. Tedavi

Koroner yavaş akım hastalarında standardize edilmiş bir tedavi protokolü yoktur. Kurtoğlu ve ark. oral dipiridamol tedavisinin hastaların yakınmalarını etkili bir şekilde azalttığını ve anjiyografik olarak akımın normal hıza döndüğünü bildirmişlerdir.⁴⁰ Vazodilatör özelliği olan bir T-tipi kalsiyum kanal blokörü mibefradil, anjiyografi esnasında, çığnemedi 30 dakika sonra koroner kan akımını düzeltmiş, oral kullanımında ise angina sıklığını azaltıp semptomatik rahatlama sağlamıştır.³¹ Li ve ark.'nın yaptığı çalışmada KYA'lı hastalar iki gruba ayrılmış, bir gruba diltiazem sürekli salınım yapan (SR) tb, diğer gruba plasebo verilmiştir. 6 ay takip sonrasında diltiazem SR tb alan hastaların göğüs ağrısı, koroner akım hızı, eforlu EKG testi sonuçları anlamlı şekilde iyileşmiştir.⁴¹ Antiiskemik tedaviye ek olarak endotel fonksiyonlarını düzenlemek amacıyla anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, statinler vs. verilebilir. Çakmak ve ark. yaptıkları çalışmada, 97 KYA hastasına 6 aylık süre boyunca 40 mg simvastatin tedavisi uygulandı. Altı ay sonunda çekilen kontrol miyokard perfüzyon sintigrafisinde perfüzyonda iyileşme saptandı.⁴² Sonuç olarak, koroner akım yavaşlamasının perkütan translüminal koroner anjioplasti (PTCA) sırasında ve ciddi darlığa sahip olanlarda kardiyak yapılardaki hasara refleks yanıt olarak mikrovasküler direnç artışı ile trombolitik uygulanmış hastalarda, koroner arter ektazilerinde görülebildiği göz önüne alındığında, KYAF'nin koroner dolaşımı etkileyen patolojik bir sürecin sonucu olduğu düşünülebilir. Bu yüzden KYAF'nin ayrı bir klinik tablo mu, yoksa aterosklerotik sürecin ya da mikrovasküler regülasyonun bir sonucu mu olduğu tam olarak netleşmemiştir.

2.4. TIMI ve TIMI Kare Sayısı Hesaplanması

2.4.1 TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction)

Koroner kan akımının derecelendirilmesinde Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) sınıflandırma sistemi kullanılır. 4 grupta sınıflandırılır.⁴³

TIMI 0: Antegrad kan akımı yok. Okluzyon noktasının distaline akım yok.

TIMI 1: Distale geçiş var ama okluzyon distalindeki koroner yatağı tam doldurmuyor ve kontrast asılı kalıyor.

TIMI 2: Distali tam dolduruyor ancak doluş ve/veya yıkanma hızı düşük.

TIMI 3: Distali tam dolduruyor, doluş ve yıkanma hızı normal.

Bu sınıflandırma sistemi, çeşitli reperfüzyon stratejilerinde reperfüzyonun etkinliğini değerlendirmek için kullanılır. Kalitatif bir yöntem olması nedeni ile kişiler arasında değerlendirme farklılıkları olabilir. Koroner akımın kantitatif değerlendirmesinde TIMI kare sayısı (TKS) yöntemi kullanılır. TIMI, akut miyokard infarktüsünde sıklıkla kullanılan bir sınıflandırma sistemi olmasına rağmen KYA’da kullanılan daha kantitatif ve akım hızlarına göre gruplandırmayı sağlayan bir sınıflandıma sistemi yoktur.

2.4.2 Düzeltilmiş TIMI Kare Sayısı Hesaplanması

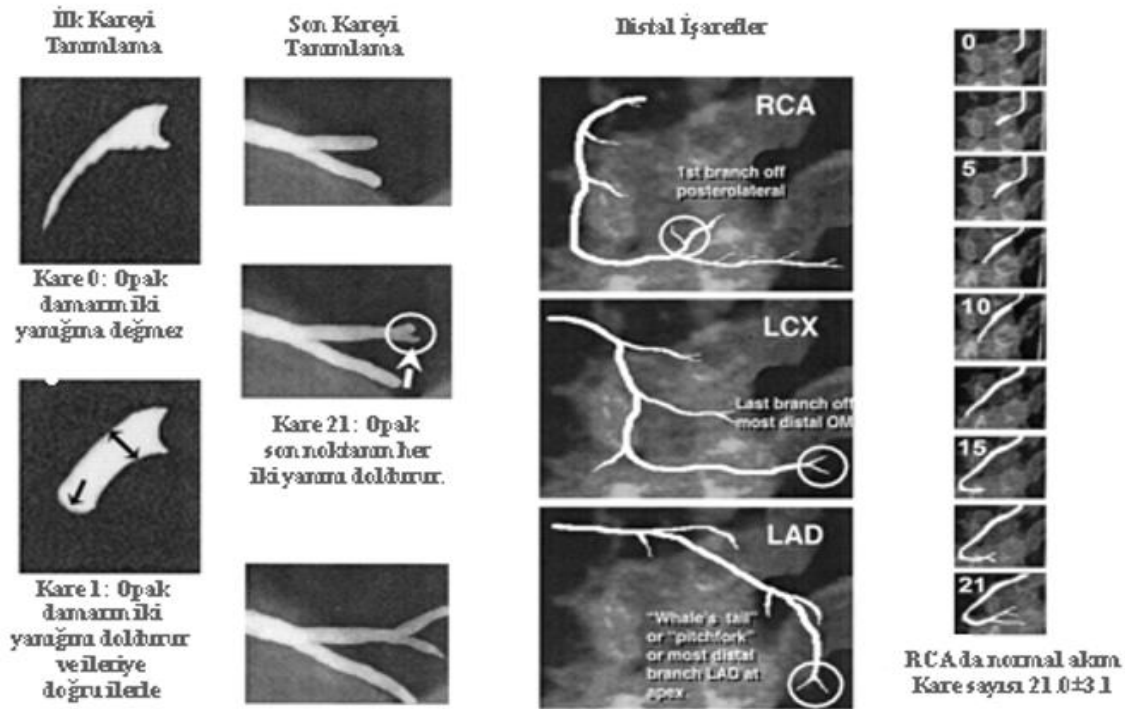
Gibson ve ark. koroner akımı kantitatif olarak değerlendirebilecek şekilde The TIMI Frame count, TIMI 4 alışması ile sine-kare sayısını tanımlamışlardır.⁴³ Bir koroner arterin, kontrastla dolmaya başlamasından distalde belirlenmiş bir noktaya ulaşması için gereken zaman sine-kare sayısı (cine-frame) olarak hesaplanmıştır.⁴⁴ Böylece, kişiler arası değerlendirme değişkenliğini ortadan kaldırılmış ve koroner akım derecelendirilmesinde kantitatif ve standardize bir sonuca ulaşılmıştır. Düzeltilmiş TIMI kare sayısı metodunda amaç, koroner artere verilen kontrast maddenin önceden belirlenen distal sınıra ulaşana kadar geçen film karesi sayısını hesaplamaktır. İlk karenin belirlenmesinde koroner ostiumunun boya ile dolduğu aşamaya uyan kare kullanılır. İlk TIMI karesini belirlerken dikkat edilmesi gereken 3 özellik vardır. (Şekil 1) Bunlar:

- Koroner arter ostiumunun kontrast boya ile tam olarak dolması gereklidir.
- Kontrast madde arter ostiumunun her iki kenarına tam olarak temas etmelidir.
- Kontrast madde distale doğru harekete başlamalıdır. İlk karenin belirlendikten sonra kontrast maddenin uygun kriterlere göre belirlenmiş distal dala ulaşması için geçen TIMI kare sayısı hesaplanır. Distaldeki dalın kontrast madde ile tam olarak dolması gerekli değildir. Kontrast maddenin ulaşması beklenen distal dallar;
- Sol ön inen arterin distal çatallanma noktası,

—Sirkümfleks arterde en uzun segmentinin ya da büyük obtus marjinalisin distal ayrım noktası,

—Sağ koroner arterde posterolateral arterin ilk dalı

LAD (Sol ön inen arter), Cx (Sirkümfleks arter) ve RCA (Sağ koroner arter) da TIMI kare sayısını belirlemek için kranial-kaudal açılı, sağ ve sol oblik görüntüler alınır. LAD’de proksimalden distal çatala kadar olan mesafe diğer koroner arterlerden daha uzun olduğundan LAD TIMI kare sayısı Cx ve RCA dan fazla çıkar. Tüm koroner arterlerin standardize edilmesi için, LAD kare sayısını 1,7 ile böldüğümüzde elde edilen sayı, düzeltilmiş TIMI kare sayısıdır. Koroner arterlerin normal TIMI kare sayıları LAD için $36,2 \pm 2,6$ Cx için $22,2 \pm 4,1$ ve RCA için $20,4 \pm 3,0$ kabul edildi. Çalışmamızda bu değerlerin 2 standart sapmadan fazla olması durumunda koroner yavaş akım olarak kabul edildi.⁴⁵



Şekil -1: TIMI kare sayısı metodu. İlk ve son kare tanımlaması ve her koroner arterin distal belirleyici noktaları görülmektedir.

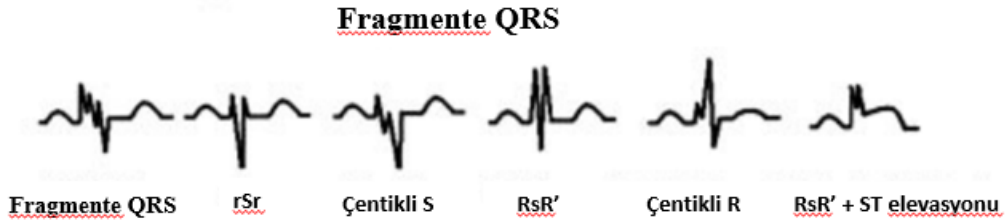
2.5. Elektrokardiyografi

Ritim normal sinüs ritmi ya da ektopik ritim olabilir. Sinüs ritmi D1, D2, aVF ve V2-V6 da pozitif dalgalar; D3 ve V1 de pozitif ya da pozitif/negatif dalgalar; aVL de pozitif ya da negatif/pozitif dalgalar; aVR de negatif dalgalar oluşturur. PR aralığı P dalgasının başlangıcından QRS kompleksinin başlangıcına kadar olan mesafedir. Erişkin bireylerde normal PR aralığı değerleri 0,12-1,20 sn arasında değişir. AV blok durumunda PR mesafesi uzarken, Preeksitasyon sendromları ve farklı aritmilerde kısa PR görülebilir. PR segmenti P dalgasının sonundan QRS başlangıcına kadar geçen süredir ve genellikle izoelektriktir. Sempatik aşırı aktivite PR segmentinde inişe sebep olabilir ve bu yükselmiş bir ST segmenti ile birlikte yay oluşturur. Perikarditte ve atriyal miyokardiyumu etkileyen atrial infarkt gibi diğer hastalıklarda çökmüş ya da daha sıklıkla yükselmiş bir PR segmenti görülebilir.¹⁸ QT aralığı depolarizasyon (QRS kompleksi) ile repolarizasyonun (ST segmenti ve T dalgası) toplamını temsil eder. QT aralığının kalp hızına göre düzeltilmesi gerekmektedir (QTd). Uzun QT sendromunda, iskemik kalp hastalığında, bazı elektrolit bozukluklarında QT uzayabilir. Kısa QT ise erken repolarizasyon, dijital etkisi, hipermagnezemi, asidoz ve nadiren ani ölüm ile ilişkili bazı genetik bozukluklarda görülebilir.⁴⁶ Kısa QT sendromunda QT <300 ms'dir. QT dispersiyonu maksimum ve minimum QT intervalleri arasındaki farktır. Ventrikül repolarizasyonunun dağılımını ifade eder. QT dispersiyonunun artışı ventriküler aritmi sıklığının artışı ve çeşitli hasta popülasyonlarında kötü prognoz ile ilişkilidir.

P dalgası atriyal depolarizasyon dalgasıdır. Genel olarak yüksekliği 2,5 mm ve genişliği 0,10 sn'yi geçmemelidir. aVR haricinde yuvarlak ve pozitifdir. Atriyal anormalliklerde P dalga morfolojisi değişebilir.

QRS kompleksi ventriküler depolarizasyona karşılık gelir. QRS dalgasının genişliği 0,10 sn'nin altında olmalıdır ve R dalgası yüksekliği V5 ve V6 da 25 mm ya da D1 ve aVL'de 20 mm'nin altında olmalıdır ancak aVL'de >15 mm yükseklik genellikle anormaldir ve sol ventrikül hipertrofisini düşündürür. Q dalgası takip eden R dalgasının %25'ini geçmemelidir. Anormal Q dalgalarının varlığı miyokardiyal nekrozu düşündürür.

T dalgası, önceki ST segmenti ile birlikte ventriküler repolarizasyon sırasında oluşur. Erişkinde T dalgası aVR haricindeki tüm derivasyonlarda pozitifdir. T dalgası negatif ya da düzleşmiş olabilir. Bazen kadınlarda ve siyah bireylerde V2 ve hatta V3 de düzleşmiş ya da hafif negatif olabilir. Normal koşullar altında ST segmenti izoelektriktir ya da aşağı doğru küçük bir eğim gösterir ve sonra yukarı doğru eğiklik vardır.¹⁸ Fragmente QRS (f-QRS); düşük voltaj, rsr' gibi QRS'in orta-son kısmındaki anomaliler fragmente QRS olarak adlandırılır.⁴⁷⁻⁴⁸ (Şekil 2) f-QRS izole olarak ya da q dalgası ile birlikte ortaya çıkabilir. Tüm duvarları içermeyen bir nekrotik alana bağlı olarak oluşabilir. Yakın zamanda f-QRS varlığının Q dalgası varlığına göre nekroz tanısı için daha doğru bir kriter olduğu bildirilmiştir.⁴⁸ Ancak mevcut değişiklikler hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmelidir. f-QRS, ventriküler anevrizma⁴⁹ ve Brugada sendromu⁵⁰ gibi başka hastalıklar ya da durumlarda da ortaya çıkar. Koroner arter hastalığı ile birlikte f-QRS bölgesel miyokardiyal hasar, istenmeyen kardiyak olay artışı ve olaysız sağ kalım azalması ile ilişkilidir.^{48,51,52}



Şekil 2. Farklı Fragmente QRS morfolojileri

2.6 Kalp Hızı Değişkenliği

Kalp hızı değişkenliği (KHD), ardışık gelen kalp atımları arasındaki zamansal değişime verilen isimdir. Kalp hızı düzenlenmesinde sempatik ve parasempatik sistemden oluşan otonom sinir sistemi, kalpte yerleşik intrinsik sinir sistemi, solunum ve refleksler birlikte görev alırlar. KHD analizi, sempatik ve parasempatik sistem arasındaki dengeyi yansıtır.⁵³

Kalp üzerinde sempatik ve parasempatik sistem denge halinde çalışmaktadır. İstirahat halinde parasempatik sistem daha etkindir. Sempatik sinir uçlarından salınan norepinefrin, β adrenerjik reseptörler aracılığı ile kalpte kronotropik ve inotropik etki gösterirken, parasempatik sinir uçlarından salınan asetilkolin muskarinik reseptörler aracılığı ile kronotropik ve inotropik etkiyi azaltır.

İntrinsik sinir sistemi; atriyum ve ventriküllerde intrensek kardiyak gangliyonlar tanımlanmıştır. Bu gangliyonlar parasempatik, sempatik ve duyuşal nöronları içerir. Otonom sinir sistemi ile birlikte çalışırlar. Refleks kontrol; arcus aorta ve karotid sinüste bulunan reseptörler kan basıncını algılar ve kalp hızı değiştirilerek hemodinamik denge sağlanır. Kan basıncı yükseldiğinde baroreseptörler aracılığı ile parasempatik aktivasyon sağlanır, kalp hızı ve periferik vasküler direnç düşürülerek kan basıncı normale getirilir.

Kalp hızını etkileyen otonom sinir sisteminin etkileri KHD ile ölçülebilmektedir. Kalp hızında atımdan atıma olan değişiklikler sempatik-parasempatik sistem ve humoral sistemin etkileşimleri ile kontrol edilir.⁵⁴ Birçok klinik tabloda bu denge bozulabilmekte ve ölümcül ritim bozukluklarının oluşmasına neden olabilmektedir.

Günümüzde KHD ölçümü manuel yöntemler yerine Holter EKG kayıtlarından yapılmaktadır. KHD analizi, sinüs döngüsü uzunluğundaki küçük değişkenliklere dayanmaktadır ve kardiyak otonom durumu iki yöntem ile değerlendirmek üzere kullanılmaktadır⁵⁵:

1-Zaman alanı (Time domain)

2-Frekans alanı (Frequency domain)

1-Zaman alanı (Time domain) ölçümleri

Standart bir elektrokardiyografide QRS kompleksinin en yüksek dalgası R'dır. Ardışık iki R dalgası arasındaki mesafe R-R süresi olarak adlandırılır. R-R süresi kalp hızını değerlendirmede kullanılır. KHD analizi için R dalgalarının sinüs düğümünden çıkmış uyarılarla oluşması gerekir. Sinüs dışı kaynaklı uyarılar ihmal edilir. Sinüs kaynaklı QRS komplekslerinin R dalgaları, R-R mesafesi N-N (normal-normal) olarak belirlenir.

Zaman alanı ölçümleri, N-N aralıklarındaki değişimin hesaplanması ile elde edilir.⁵⁶ R-R aralığı dizilerini belirlemekte ve daha sonra değişkenliği ifade etmek üzere istatistiksel yöntemler uygulamaktadır. En sıklıkla kullanılan ölçüm tüm R-R aralıklarının veya normalden normale atışların standart sapmasıdır (NNSS); ancak birçok diğer ölçümde kullanılmaktadır (Tablo 7).

Tablo 7. Kalp Hızı Değişkenliği Zaman Alanı Analiz Parametreleri

SDNN (msn)	Tüm N-N aralıklarının standart sapması.
SDNN index (msn)	24 saatlik periyot boyunca normal N-N intervallerinin 5 dakikalık segmentler içindeki standart sapması.
SDANN index(msn)	Normal R-R aralıklarının ortalamalarının standart sapması
RMSSD (msn)	Ardışık N-N aralıkları arasındaki farkın karelerinin toplamının ortalamasının karekökü.
pNN50(%)	50 ms'den büyük farklılık gösteren ardışık N-N aralığı çiftlerinin sayısının toplam NN aralığı sayısına oranıdır.

2-Frekans alanı (Frequency domain) ölçümleri

Frekansın bir işlevi olarak sinyal değişkenliğinin (yani gücün) nasıl dağıldığını tarif eden güçlü spektral yoğunluk geliştirmek üzere R-R aralığı dizisine hızlı Fourier dönüşümü uygulamaktadır. Frekans değerleri bir güç karşılığıdır. ms^2 olarak değerlendirilir.⁵⁵

Üç temel spektral bileşen belirlenmiştir (Tablo 8):

- 1)Çok düşük frekans (<0,04 Hz)
- 2)Düşük frekans (0,04-0,15 Hz)
- 3)Yüksek frekans (0,15-0,40 Hz)

Tablo 8. Kalp Hızı Değişkenliği Frekans Alanı Analiz Parametreleri

Çok düşük frekans (VLF)	< 0,04 Hz spektrumda yerleşir. RAAS, termoregülasyon ve vazomotor tonüsle ilişkili olduğu düşünülmektedir.
Düşük frekans (LF)	0,04-0,15 Hz spektrumdadır. Sempatik ve parasempatik tonusu yansıtır.
Yüksek frekans (HF)	0,15-0,40 Hz spektrumundadır. Parasempatik aktivasyonu yansıtır.
LF/HF	Sempatik ve parasempatik otonom sistemi arasındaki dengeyi yansıtmaktadır. Artması sempatik aktivite hakimiyetini, azalması ise parasempatik aktivite hakimiyetini düşündürür.

SDNN, genel KHD'ni, SDANN KHD'nin uzun dönem bileşenlerini, RMSSD, pNN50 KHD'nin kısa dönem bileşenlerini ifade eder.⁵⁷ SDNN ve SDANN, KHD'deki hem sempatik hem de parasempatik etkileri gösterir. Bu ölçümlerde diüurnal etkileşim söz konusudur. RMSSD ve pNN50, vagal yoldan düzenlenen otonom sinir sistemindeki değişikliği yansıtırlar. SDNN ve SDANN değerlerin artması KHD'nin arttığını, yani kalpte parasempatik sistem hakimiyetini gösterir. KHD'nin azalması ise sempatik sistem hakimiyetini gösterir.⁵⁸

Çeşitli çalışmalar, azalmış KHD'nin artmış ani ölüm riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir.⁵⁹⁻⁶³ NNSS'nin <50-70 msn olması, en yüksek risk altındaki hastaları belirliyor gibi durmaktadır. Kleiger ve arkadaşları R-R ile mortalitenin, KHD >100 ms olan gruba kıyasla NNSS <50 ms olan MI geçirmiş hasta grubunda 5,3 kat daha yüksek olduğunu göstermiştir.⁶⁰ Kalp hızı değişkenliği β bloker tedavi ile artmaktadır.⁶⁴

Yüksek ani kardiyak ölüm riskiyle ilişkili kardiyak anormalliklere otonomik fonksiyonlarda değişiklikler eşlik ettiğine dair kanıtlar vardır. Ambulatuvar EKG kayıtlarının matematiksel analizleri postmiyokard infarktılı ve kalp yetmezliği popülasyonlarında artmış ani ve toplam kardiyak ölüm riskiyle ilişkili çeşitli ölçümler oluşturmuştur. Bildirilen ölçümler arasında deprese kalp hızı değişkenliği, baroreseptör sensitivitesi ve kalp hızı türbülansı vardır. Azalmış barorefleks sensitivitesi (BRS) ve kalp hızı değişkenliği otonomik sinir sisteminin vagal efferent komponentinde bozukluğu yansıtır ve özellikle de miyokard infarktüsünden sonra kardiyovasküler mortalite oranını predikte etmeye yardımcı olabilir. 24 saatlik EKG monitörizasyonu yapılan prospektif bir

çalışmada, düşük KHD li hastalarda yüksek olanlara göre 4 kat daha fazla AKÖ riskine sahiptir.⁶⁵ NSVT (Nonsustained Ventricular Tachicardia) , anormal KHD ve BRS'nin her biri kötü sonuçların bağımsız prediktörüdür. Her üç risk faktörünün kombinasyonu 22 kat artmış ölüm riskiyle ilişkilendirilmiştir. Korunmuş kalp hızı değişkenliği olan iskemik olmayan kardiyomiyopati hastalarda çok düşük mortalite oranları saptanmıştır.⁶⁶

2.7. Galectin-3

Galectin 3, β galaktozidaz bağlayan proteinler ailesinin 31-kDa'luk bir üyesidir. Sitoplazma, nükleus ve hatta ekstraselüler boşlukta saptanabilir. Sitoplazmik Galectin 3, sinyal transdüksiyonu regülasyonu ile anti-apoptotik aktivite gösterir. Nükleer Galectin 3, pre-mRNA splicingi ve gen ekspresyonu ile ilişkilidir. Aktive makrofajlar, eozinofil, nötrofil, mast hücresi, gastrointestinal-respiratuar sistem epiteli, böbrek ve bazı duyuşal nöronlarda tespit edilmiştir.⁶⁷ Kalp yetmezliği hastalarında olduğu gibi akciğer fibrozisi, siroz, kronik pankreatit gibi fibrotik ve inflamatuvar durumlarda üretim ve salınımı artar.⁶⁸ Sharma ve ark. yaptıkları çalışmada miyokard disfonksiyonunun erken evresinde, kalp yetmezliği gelişmeden, makrofajlarda Galectin 3 salınımı arttığını göstermişlerdir.⁶⁹ Liu ve ark. kalp dokusunda Galectin 3 artışının mast hücresi ve makrofaj infiltrasyonunu sağladığını, interstisyel ve perivasküler fibrozis ve sonuçta kardiyak hipertrofiyi tetiklediğini göstermiştir.⁷⁰ Çeşitli nedenlerle makrofajlardan salınımı artan Galectin 3, kardiyak dokuda inflamatuvar hücre toplanmasını artırır, aktivasyonlarını devam ettirir, fibroblast aktivasyonunu ve proliferasyonunu sağlar. Kardiyak fibrozis, kardiyak remodeling ve miyosit disfonksiyonu ile sonuçlanır.

Galectin 3 düzeyi ölçümünün, kardiyak fibrozis ve kalp yetmezliği risk değerlendirmesinde yardımcı olabileceği düşünülmektedir.^{71,72}

Galectin 3 düzeyi AF ilişkisini inceleyen bir araştırmada, persistan AF de paroksizmal AF den daha yüksek serum Galectin 3 düzeyleri saptanmıştır.^{73,74} Galectin 3 sinyal inhibisyonunun, miyokarddaki inflamatuvar biyomarkerları ve fibrozisi azalttığı gösterilmiştir.⁷⁵

Son yıllarda yapılan çalışmalarda Galectin 3'ün tümör büyümesi, anjiyogenez, hücre matrix etkileşimi, kan akımına geçme ve ekstrasvazasyon gibi invazyon ve metastazın çeşitli basamakları ile ilişkisi gösterilmiş.⁷

Koroner arter hastalığı ile ilgili çalışmalar olmakla birlikte KYAF ve Galectin-3 ilişkisi araştırılmamıştır. Kronik iskemi nedeni ile miyokard nekrozu, dolayısı ile fibrozis oluşması beklenen bir durumdur. KYA hastalarının sağ ventrikülünden alınan biyopsi örneklerinde yamalı fibrozis alanları saptanmıştır.⁵ Sinsi olarak gelişen fibrozisin, subklinik ya da klinik olarak kardiyak fonksiyonları bozması, aritmilere yol açması da görülebilir. Bu bilgiler ışığında KYAF ve Galectin-3 düzeyi ilişkisi daha önce araştırılmadığından bu muhtemel ilişkiyi araştırmayı planladık.

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmamıza, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi kardiyoloji kliniğine başvuran ileri tetkik olarak koroner anjiyografi yapılan hastalar alındı. Çalışmaya anjiyografi sırasında TIMI kare sayısına (TKS) göre koroner yavaş akım (KYA) tespit edilen 45 hasta ve normal koroner arter (NKA) saptanan 40 kişi kontrol grubu olarak alındı. KYA saptanan hastaların 1'i ST elevasyonsuz miyokart infarktüsü, 5'i unstabil anjina pektoris, 39'u stabil anjina ile başvurdu. Normal koroner arter saptanan hastaların tamamına yakınında atipik göğüs ağrıları ve pozitif veya şüpheli efor testleri mevcuttu. Hasta ve kontrol grubunu oluşturan tüm olguların muayeneleri yapıldı ve elektrokardiyografileri çekildi. Hasta ve kontrol tüm gruplara rutin olarak transtorasik ekokardiyografi uygulandı. Gerekli görülen olgularda girişimsel olmayan tanısal testler yapıldı. Boy ve ağırlıkları ölçülerek vücut kütle indeksleri (VKİ) hesaplandı.

Dışlama kriterleri;

- Atrial fibrilasyonu olan hastalar
- Daha önce koroner artere anjiyoplasti ve/veya stent uygulanan hastalar
- Kardiyomiyopati (Restriktif, Hipertrofik, Dilate) hikayesi
- Kronik böbrek ve/veya karaciğer hastalığı bulunan hastalar
- Konjestif kalp yetmezliği hikayesi
- Bilinen bağ dokusu hastalıkları
- Orta-ciddi kalp kapak hastalığı hikayesi
- Aktif infeksiyöz veya inflamatuvar hastalıklar
- Bilinen malignensisi olanlar

Çalışma, Helsinki deklarasyonu özelliklerine göre yapıldı ve Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya katılanlardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Hasta özellikleri tanımlanırken;

- Hipertansiyon: Sistolik ≥ 140 /diastolik ≥ 90 mmHg ya da antihipertansif ilaç tedavisi alıyor olmak
- Diabetes Mellitus: Hastalık öyküsü olması, insülin ya da oral antidiyabetik kullanıyor olmak, açlık kan glukozunun ≥ 126 mg/dl ölçülmesi
- Böbrek fonksiyonlarının tahmini için plazma kreatinin düzeyi kullanılarak Cockcroft-Gault formülü ile Glomeruler Filtrasyon Hızı hesaplandı.
- Hiperlipidemi: Total kolesterol >200 mg/dl, LDL kolesterol >130 mg/dl, serum trigliserit >180 mg/dl ya da lipid düşürücü tedavi alıyor olmak

3.1. Biyokimyasal Parametreler

Koroner yavaş akım ve normal koroner arterlere sahip çalışmaya alınan tüm bireylerin periferik veninden 12 saat açlık sonrasında kan örnekleri alındı. Açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, sodyum, potasyum, Total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, AST, ALT, tam kan sayımı çalışıldı. Tiroid fonksiyonlarına bakıldı. Galectin-3 için kan örnekleri 3000 rpm de 15 dk santrifüj edildikten sonra serumları ayrıldı. Galectin-3 düzeyi analiz edilene kadar serumları -80°C de saklandı. Analiz gününde serumlar oda ısısına getirildikten sonra ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile DSX Four-Plate Automated ELISA Processing System (Dynex Technologies, Virginia, USA) mikro ELISA cihazı kullanılarak ölçüldü. Kit olarak Sunredbio Human Gal-3 Elisa Kit kullanıldı. Ölçümler Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda yapıldı. Sonuçlar ng/ml olarak verildi.

3.2. Elektrokardiyografi

Çalışmaya katılan tüm hasta ve kontrol grubundan koroner anjiyografi sonrasında kontrol elektrokardiyografi (EKG) kayıtları alındı. EKG'ler, SCHILLER AT-102 plus cihazı kullanılarak 10mm/mV, 25mm/s hızda kaydedildi. Çalışma sonunda tüm EKG örnekleri deneyimli başka bir kardiyolog tarafından analiz edildi. Her olguda PR mesafesi,

ORS mesafesi, QT mesafesi, düzeltilmiş QT mesafesi, düzeltilmiş QT dispersiyonu, J dalgası ve f-QRS mevcudiyeti, ST segment değişimi araştırıldı.

3.3. Holter Elektrokardiyografi ve Kalp Hızı Değişkenliği Analizi

Koroner yavaş akım saptanan ve kontrol grubu olarak alınan normal koroner arter hastaları dahil tüm bireylere 12 derivasyonlu DMS9800 Holter cihazı 24 saat bağlandı. Negatif kronotropik etkisi olan ilaçlar (β blokör, Kalsiyum kanal blokörü vs) testten 5 gün öncesinde kesildi. Çalışmaya katılan bireylere kayıt sırasında günlük aktivitelerine devam etmeleri söylendi. Hasta ve kontrol grubunu bilmeyen deneyimli bir kardiyolog tarafından kayıtlar incelenip artefaktlı kayıtlar çıkarıldıktan sonra analiz edildi. Verilerin elde edilmesinde Cardioscan II Premier (DMS) programı kullanıldı. Holterin değerlendirilmesinde ACC/AHA EKG ve ambulator EKG klinik uyum raporu esas alındı. (57) Ortalama 24 saatlik kalp hızı, KHD, aritmiler, iletim bozukluğu verileri her olgu için kaydedildi. KHD için şu parametreler kullanıldı; Time domain parametreleri olarak; SDNN, SDANN index, SDNN index, RMMSD, pNN50 değerlendirildi. Frequency domain parametreleri olarak; yüksek frekans değerleri (HF power), düşük frekans değerleri (LF power), çok düşük frekans değerleri (VLF power) ve LF/HF bakıldı. KHD zaman ve sıklık alan analizleri belirlenmiş kurallara uygun olarak yapıldı.

3.4. Koroner Anjiyografi

Tüm hastalara, Siemens Axiom artis DFC ve GE Innova IGS520 kardiyak anjiyografi cihazları ile koroner anjiyografi işlemi yapıldı. Femoral ya da Radial arter yaklaşımla selektif koroner anjiyografi yapıldı. Opak madde olarak Iopromide (Ultravist-370®) kullanıldı. Tüm hastalarda sol ve sağ oblik düzlemlerde, kraniyal ve kaudal açılarla alınan pozlarla koroner arterler görüntülendi. Her bir poz için ortalama 6–8 ml kontrast madde manuel olarak enjekte edildi ve 15 kare/sn hızında koroner arterler görüntülendi. Hesaplamalar yapılırken 30 kare/sn hıza göre ayarlama yapıldı.

3.5. TIMI Kare Sayısı Hesaplanması

Koroner yavaş akım varlığının saptanması ve derecelendirilmesi için TIMI kare sayısı (TKS) yöntemi kullanıldı. İlk kare olarak arter lümeninin anterograd akımla ilk kolunun tamamen yakın dolduğu an, son kare olarak ise arter distal sonlanım noktasına opak maddenin vardıgı an kabul edildi. LAD (Sol ön inen arter) için apekte distal çatallanma noktası, CX (Sirkümfleks arter) için geniş olduğu gövde veya büyük obtus marjinalin distal ayırım noktası, RCA (Sağ koroner arter) için de kraksın ilk majör dalının başlangıcını veya posterolateral uzanımı değerlendirme için kullanıldı.⁴⁵ Sol inen arterin TKS 1,7 katsayısına bölünerek LAD için düzeltilmiş TIMI kare sayısı bulundu. Koroner arterlerin normal TKS'ları LAD için $36 \pm 2,5$, CX için $22 \pm 4,1$ ve RCA için $20,4 \pm 3,1$ kabul edildi. Çalışmamızda bu değerlerin 2 standart sapmadan fazla olması durumunda koroner yavaş akım olarak kabul edildi.⁴⁵ TKS'ları iki deneyimli girişimsel kardiyolog tarafından hesaplandı.

3.6. İstatiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiğı kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında Bağımsız gruplarda T testi kullanıldı. Sayısal ölçümlerin birbirleri arasındaki etkileşimi incelemek için Pearson Korelasyon katsayısı ve ilgili p değeri elde edildi. Yavaş akım için risk faktörlerini belirlemek amacıyla Lojistik Regresyon kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

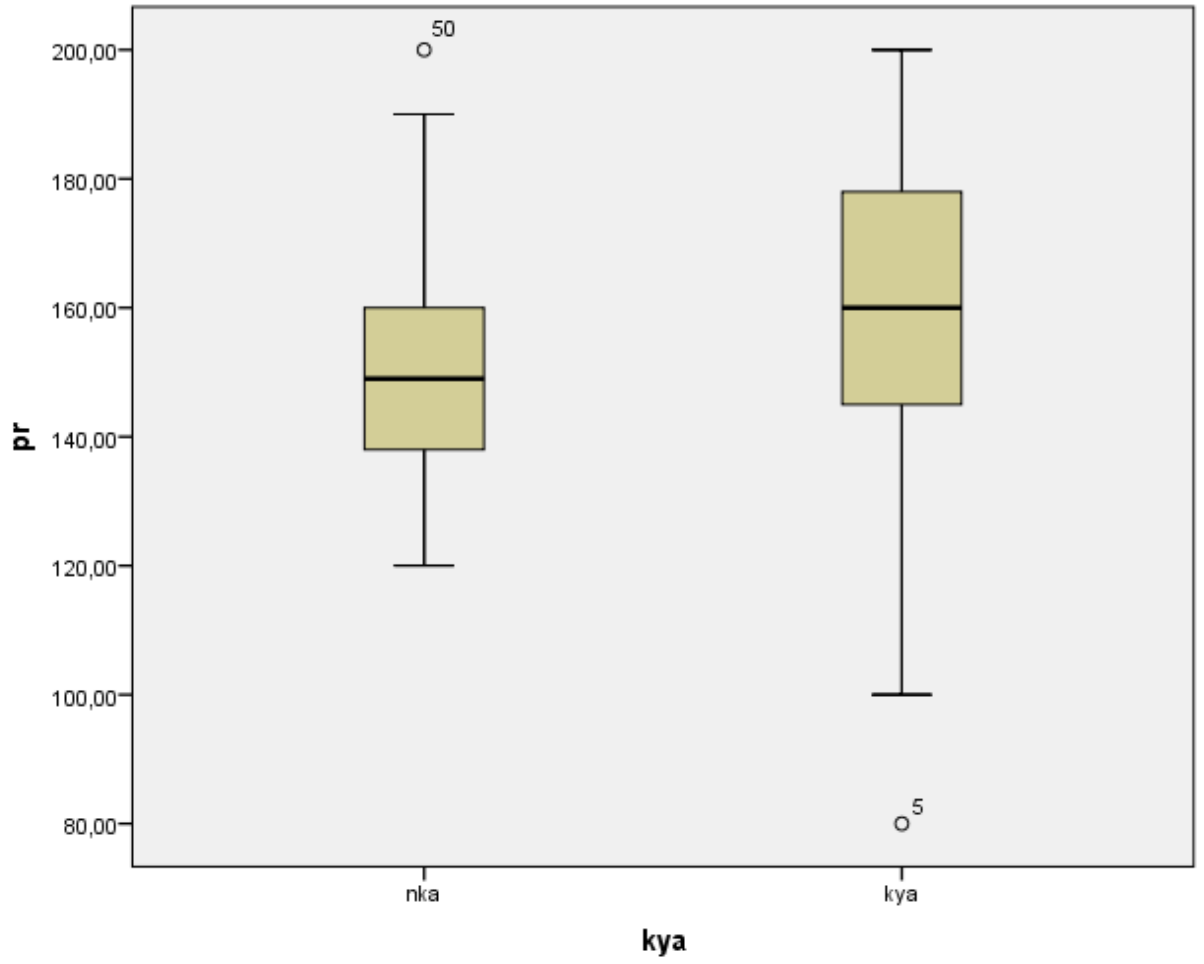
Çalışmamıza hasta grubu olarak koroner anjiyografide koroner yavaş akım saptanan 45 hasta, kontrol grubu olarak da koroner arterleri normal olan 40 birey alındı. Cinsiyete göre değerlendirildiğinde koroner yavaş akım erkek cinsiyette %67,4 oranında anlamlı şekilde daha sık tespit edilmiştir ($p=0,007$). Normal koroner akımı olan bireylerin yaş ortalaması 52,7 ($\pm 10,1$) iken, koroner yavaş akımı olan hastaların yaş ortalaması 53,9 ($\pm 11,7$) idi ($p=0,602$). Vücut kitle indeksi normal koroner akımı olan bireylerde 29,6 ($\pm 3,7$) kg/m^2 iken koroner yavaş akımı olan hastalarda 31,8 ($\pm 4,9$) kg/m^2 olarak ölçülmüştür ve vücut kitle indeksi fazla olanlarda anlamlı olarak daha fazla koroner yavaş akım gözlenmiştir. ($p=0,02$). Koroner yavaş akım tespit edilen hastaların %35,6'sında hipertansiyon ($p=0,179$), %17,8'inde DM ($p=0,587$), %13,3'ünde hiperlipidemi ($p=0,909$), %20'sinde astım/KOAH ($p=0,099$) tespit edilmiştir. Koroner yavaş akımlı hastaların %44,4'ü sigara kullanmaktadır ($p=0,857$). Koroner yavaş akımlı hastaların kullandığı ilaçlara bakılacak olursa %33,3'ü ACEİ/ARB ($p=0,935$), %17,8'i statin ($p=0,304$), %42,2'si antikoagülan/antiagregan ($p=0,243$), %20'si kalsiyum kanal blokeri ($p=0,352$), %4,4'ü de nitrat ($p=0,628$) kullanmaktadır. Hastaların sigara ve ilaç kullanımı incelendiğinde normal koroner arter ve koroner yavaş akım arasında anlamlı fark bulunmamıştır (Tablo-9).

Çalışmaya dahil edilen bireylerin elektrokardiyografik parametreleri karşılaştırıldığında; koroner yavaş akımlı hastalarda PR mesafesi 159,2 ms ($p=0,038$), QT mesafesi 383,2 ms ($p=0,286$), düzeltilmiş QT mesafesi 422,2 ms ($p=0,880$), düzeltilmiş QT dispersiyonu 43,2 ($p=0,939$), Tp-e 82 ms ($p=0,782$), Tp-e/QT oranı 0,210 ($p=0,843$), Tp-e/düzeltilmiş QT oranı 0,190 ($p=0,721$) olarak ölçülmüştür. Bu parametreler içinde sadece PR mesafesi koroner yavaş akımlılarda anlamlı olarak daha uzun tespit edilmiştir (Şekil 3).

Tablo 9: NKA ve KYA Hastalarının Demografik ve İlaç Kullanım Özelliklerine Göre Ayrımı

	Normal koroner akım, n=40 (%47)	Koroner yavaş akım, n=45 (%53)	P değeri
Cinsiyet; • Kadın, n (%) • Erkek, n (%)	26 (%61) 14 (%33)	16 (%38) 29 (%67)	0,007
Yaş	53(±10,1)	54 (±11,7)	0,602
Vücut kitle indeksi, (kg/m ²)	29,6 (±3,7)	31,8 (±4,9)	0,02
Hipertansiyon, n (%)	20 (%50)	16 (%35,6)	0,179
Diabetes mellitus, n (%)	9 (%22,5)	8 (%17,8)	0,587
Hiperlidemi, n (%)	5 (%12,5)	6 (%13,3)	0,909
Astım/KOAH, n (%)	3(%7,5)	9 (%20)	0,099
Sigara kullanımı, n (%) •Kullanmış •Kullanmamış	17 (%42,5) 23 (%57,5)	20 (%44,4) 25 (%55,6)	0,857
ACEİ/ARB kullanımı, n (%)	13 (%32,5)	15 (%33,3)	0,935
Statin kullanımı, n (%)	4 (%10)	8 (%17,8)	0,304
Antikoagülan/antiagragan kullanımı, n (%)	12 (%30)	19 (%42,2)	0,243
KKB kullanımı, n (%)	5 (%12,5)	9 (%20)	0,352
Nitrat kullanımı, n (%)	1 (%2,5)	2 (%4,4)	0,628
ACEİ/ARB: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/Anjiyotensin reseptör blokleri; KKB: Kalsiyum kanal blokleri; KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı			

Koroner yavaş akımlı hastaların %24,4'ünde ST segment depresyonu (p=0,081), %15,6'sında fragmente QRS (p=0,686), %2,2'sinde sol da bloğu ve %4,4'ünde sağ dal bloğu (p=0,989) tespit edilmiştir. Normal koroner akımlı bireyler ile koroner yavaş akımlı hastalar arasında PR mesafesinde uzama dışında diğer elektrokardiyografik parametrelerde anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo-10).



Şekil-3: KYA ve NKA Grupları Arasındaki PR İntervali Değişimleri

Tablo 10: NKA ve KYA Hastalarının Elektrokardiyografik Verilere Göre Ayrımı

	Normal koroner arterler, n=40 (%47)	Koroner yavaş akım, n=45 (%53)	P değeri
•PR mesafesi (ms)	148,45	159,20	0,038
•QT mesafesi (ms)	376,40	383,22	0,286
•ST depresyonu,n (%)	4 (%10)	11 (%24,4)	0,081
•f-QRS, n (%)	5 (%12,5)	7 (%15,6)	0,686
•J dalgası, n (%)	0 (%0)	5 (%11,1)	0,057
•Düzeltilmiş QT mesafesi (ms)	423,25	422,29	0,880
•Düzeltilmiş QT dispersiyonu (ms)	43,50	43,29	0,939
•Tp-e (ms)	81,25	82,05	0,782
•Tp-e/QT oranı	0,211	0,210	0,843
•Tp-e/QTd oranı	0,188	0,190	0,721
Dal bloğu, n (%)			
• Yok	37 (%92,5)	42(%93,3)	0,989
• Sol dal bloğu	1 (%2,5)	1 (%2,2)	
• Sağ dal bloğu	2 (%5)	2 (%4,4)	
f-QRS: Fragmente QRS; Tp-e: Tpeak-end mesafesi; QTd:Düzeltilmiş QT mesafesi			

Çalışmamızdaki hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin, 24 saatlik holter EKG kayıtları alınarak kalp hızı değişkenlikleri ölçülmüştür. Koroner yavaş akımı olan hastaların ortalama kalp hızı 74 atım/dakika (p=0,296), ortalama RR 822,09 ms (p=0,066), SDNN 106,34 ms (p=0,178), RMSSD 25,77 ms (p=0,553), SDNN indeks 46,84 ms (p=0,552), SDANN indeks 95,18 ms (p=0,158), PNN50 %6,09 (p=0,621), VLF 1732,24 ms² (p=0,624), LF 507,50 ms² (p=0,320), HF 177,3 ms² (p=0,614), LF/HF oranı 4,01 (p=0,470) olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak, kalp hızı değişkenlikleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark oluşturan bir parametre bulunamamıştır (Tablo-11).

Tablo 11: NKA ve KYA Hastalarının Kalp Hızı Değişkenliği Parametrelerine Göre Ayrımı

	Normal koroner arterler, n=40 (%47)	Koroner yavaş akım, n=45 (%53)	P değeri
•Kalp hızı (atım/dakika)	76	74	0,296
•Ortalama RR (ms)	775,92	822,09	0,066
•SDNN (ms)	115,55	106,34	0,178
•RMSSD (ms)	24,13	25,77	0,553
•SDNN indeks (ms)	44,78	46,84	0,552
•SDANN indeks (ms)	104,83	95,18	0,158
•PNN50 (%)	5,23	6,09	0,621
•VLF(ms ²)	1607,46	1732,24	0,624
•LF(ms ²)	423,84	507,50	0,320
•HF (ms ²)	154,84	177,33	0,614
•LF/HF oranı	3,68	4,01	0,470
NKA: Normal Koroner Arter, KYA: Koroner Yavaş Akım, SDNN: Tüm N-N aralıklarının standart sapması, SDNN index: 24 saatlik periyot boyunca normal N-N intervallerinin 5 dakikalık segmentler içindeki standart sapması, SDANN index: Normal R-R aralıklarının ortalamalarının standart sapması, RMSSD: Ardışık N-N aralıkları arasındaki farkın karelerinin toplamının ortalamasının karekökü, pNN50: 50 ms'den büyük farklılık gösteren ardışık N-N aralığı çiftlerinin sayısının toplam NN aralığı sayısına oranıdır. VLF: Çok düşük frekans, LF: Düşük frekans, HF: Yüksek Frekans.			

Çalışmada normal koroner akımı olan bireylerin ve koroner yavaş akımı olan hastaların galectin-3 düzeyleri ölçülmüştür. Normal koroner akımı olan bireylerin serum galectin-3 düzeyi ortalama 15,56 ng/ml iken, koroner yavaş akımı olan bireylerin 14,06 ng/ml olarak ölçülmüştür ve her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır (p=0,446). Koroner yavaş akımı belirlemek için TIMI kare sayısı her koroner arter için ayrı ayrı hesaplanmıştır. LAD'de 37,9 , Cx'de 25,4 , RCA'da 27,5 olarak hesaplanmıştır (p<0,05) (Tablo-12).

Tablo 12: NKA ve KYA Hastalarının Gal-3 ve TKS'lerinin Karşılaştırılması

	NKA, n=40 (%47)	KYA, n=45 (%53)	P değeri
Galectin-3 (ng/ml)	15,56	14,06	0,446
TIMI kare sayısı			
•LAD	17,8	37,9	<0,05
•Cx	16,6	25,4	
•RCA	16,1	27,5	
LAD: Sol ön inen arter; Cx: Cirküflex arter; RCA: Sağ koroner arter TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction			

Koroner yavaş akım saptanırken TKS değerleri kullanılır ve çeşitli parametrelerle kıyaslanırken TKS ile korelasyonuna bakılır. Bizim hastalarımız TKS'a göre yavaş akımdı ancak TKS'ları göreceli olarak daha düşüktü. Literatürde KYA'da TKS'na göre yavaş akım seviyelerini gruplandıran bir sınıflandırma bulunmamaktadır. Bizim çalışmaya aldığımız yavaş akım hastaları TKS'a göre seçildi ancak çalışma grubundaki hastaların TKS'ları literatürde bildirilen, özellikle aritmi ve ST elevasyonlu MI, vakalara göre fazla yüksek değildi. Çalışmaya alınan yavaş akım hastaları her üç koroner arter için TKS'larına göre 10 k/s'lik aralıklarla gruplandırıldığında her gruptaki hasta sayıları aşağıdaki gibidir. (Tablo 13) Çalışmamızın sonuçları, çalışmaya alınan yavaş akım bireylerinin ortalama TKS ile ilişkili olabilir. Gruplarda yeterli sayıda hasta olmadığı için gruplar arasında muhtemel farkın istatistiksel değerlendirilmesi yapılamadı.

Tablo-13. Çalışmaya Alınan KYA Hastalarının TKS'ye Göre Sınıflandırılması

LAD	Hasta Sayısı (45 KYA Hastası)
TKS <36 [normal]	17
36-46[hafif]	26
47-57[orta]	2
58 üstü[ileri]	0
Cx	
TKS <22[normal]	2
22-32[hafif]	42
33-43[orta]	1
44 üstü[ileri]	0
RCA	
TKS <20[normal]	0
20-30[hafif]	38
31-41[orta]	7
42 üstü[ileri]	0
KYA: Koroner Yavaş Akım; TKS: TIMI kare sayısı; LAD: Sol ön inen arter Cx: Sirkümfleks arter; RCA: Sağ Koroner Arter	

5. TARTIŞMA

Koroner yavaş akım (KYA); koroner anjiyografi sırasında epikardiyal koroner damarlarda darlığa neden olan lezyon bulunmadan, opak maddenin damar distaline ulaşmasında gecikme ile karakterize olup ilk defa Tambe ve ark. tarafından 1972 yılında tanımlanmıştır. KYA, birçok çalışmada tanımlanmasına rağmen, halen iyi bilinen bir klinik durum değildir. Hastalığın patogeneğinde mikrovasküler disfonksiyon, endotelyal fonksiyonlarda bozulma, vazokonstriktör yanıtın artması, endotelin-1 artışı, kapiller ödem ve tonus artışından kaynaklanan fonksiyonel daralma sorumlu tutulmaktadır. Hawkins ve ark.'nin, yaptıkları çalışmalarda metabolik sendrom, sigara, erkek cinsiyet ile KYA arasında ilişki bulunamamıştı ancak; VKİ, KYA hastalarında anlamlı olarak daha yüksekti.⁷ Yılmaz ve ark.'nin yaptığı çalışmada da KYA hastalarında VKİ anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.⁷⁷ Beltrame ve ark.'nin yaptığı çalışmada erkek cinsiyet ve sigara kullanımı KYA grubunda daha fazlaydı, ancak Hipertansiyon, Diabetes Mellitus, Hiperlipidemi açısından anlamlı fark yoktu.⁷⁸ Çamsarı ve ark. ise yaptıkları çalışmalarda kardiyovasküler risk faktörleri açısından yavaş akım ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulmamıştı.⁷⁹ Hawkins ve ark., Yılmaz ve ark., çalışmaya NKA hastalarını alırken, Beltrame ve ark. normal ya da normale yakın hastaları almıştı. Bizim çalışmamızda da koroner yavaş akım ve kontrol grubu arasında yaş, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, sigara kullanım sıklığı gibi koroner arter hastalığı geleneksel risk faktörleri açısından anlamlı fark bulunamamıştır, ancak KYA erkek cinsiyette anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Çakmak ve ark.'nin yaptığı çalışmada VKİ, KYA hastalarında anlamlı olarak daha yüksektir.⁸⁰ Çalışmamızda koroner yavaş akımlı hastalarda VKİ'ni anlamlı olarak daha yüksek bulduk. VKİ artışının koroner yavaş akım fenomeni için bir risk faktörü olabileceği düşünülebilir.

Literatürde koroner yavaş akımı olan hastalarda elektrokardiyografik değişiklikleri inceleyen çalışmalar mevcuttur. P max süresi ve P dalga dispersiyonu KYA hastalarında daha uzun bulunmuştur. P dalga anormallikleri sol atrial (LA) genişleme, LA

hipertansiyon, ileti değişikliği (özellikle maksimum P dalga süresi ve P dalga dispersiyonu; intraatriyal, interatrial ileti zamanı ve AF'ye yatkınlık) ile ilişkili gösterilmiştir.⁸¹⁻⁸³ Ancak literatürde KYA ile PR intervali ilişkisini araştıran çalışma yoktur. PR intervali >200 msn ise PR uzaması, 1. derece AV bloktan bahsedilir. AV nodda ya da atriyumlarda gecikmiş iletim olabilir. Yapısal kalp hastalığı ya da diğer iletim bozuklukları yokluğunda benign olduğu düşünülür. Bizim alışmamızda KYA hastalarında PR segmenti anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Koroner yavaş akımın AV iletiyi uzattığı düşünülebilir. Ancak daha geniş kapsamlı çalışmalar ile değerlendirilmelidir.

Miyokardial skarlar genellikle miyokardın subepikardiyal ya da midmiyokardial kısmında izlenir. Yama tarzında düzensiz tutulum daha sıktır. Myokardiyal skar, reentran ventriküler aritmiler için substrattır ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Skara bağlı olarak miyokardın organize olmayan aktivasyonu f-ORS'e sebep olur. İşkemik Dilate Kardiyomiyopati (DKM) hastalarında da sık rastlanır. Bölgesel ya da transmural fibrozise bağlı olarak miyokart infarktüsü f-QRS ile ilişkili bulunmuştur.⁸⁴ İşkemik olmayan DKM (NİDKMP) hastalarında subendokardiyal fibrozis ve intraventriküler sistolik dissenkroni ile f-QRS kompleksi ilişkili bulunmuş.⁸⁵ Hastalığın süresi, ciddiyeti, miyokardial skar paterni QRS morfolojisinin oluşumuna katkıda bulunur.⁸⁴ Dar f-QRS, dekompanze kalp yetmezliği hastalarında daha kötü NYHA fonksiyonel sınıf, sistolik kalp yetmezliği hastalarında kardiyovasküler mortalite ile ilişkili gösterilmiş.⁸⁶ Yılmaz ve ark.'nın yaptığı çalışmada koroner yavaş akım hastalarında f-QRS sıklığı daha fazla bulunmuştur.⁸⁷ Aynı çalışmada hipertansiyon sıklığı da koroner yavaş akım hastalarında anlamlı olarak daha yüksekti. Hipertansiyon ilişkili miyokardial fibrozis ve f-QRS birlikteliği düşünülebilir. Çalışmamızda KYA olan hastalarda %15,6 oranında NKA'e göre daha fazla f-QRS tespit edilmiştir ancak fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,686)

Cesar ve ark. KYA saptanan hastaların %11,7'sinde ST depresyonu saptamıştı.⁸⁸ Başka bir çalışmada ise KYA hastalarında ST/T değişikliği anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.⁷⁸ Biz de alışmamızda KYA hastalarında ST depresyonunu daha fazla saptadık ancak fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Elektrokardiyografi de J dalgasının (J nokta elevasyonunun) olması ani kardiyak ölümlerle, ani olmayan kardiyak ölümlerle oranla daha fazla ilişkilidir.⁸⁹ İnferyor

derivasyonlardaki erken repolarizasyon, kardiyak nedenli ölüm riskini arttırır. J nokta amplitüdünün elevasyonu, ölüm riskini artırır.⁹⁰ Bizim çalışmamızda J dalgası KYA grubunda daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Artmış QTd ventriküler repolarizasyonun heterojenitesini gösterir ve çeşitli kardiyak patolojilerle klinik korelasyonu bulunur.⁹¹⁻⁹³ Artmış QTd, kardiyak iskemi varlığında ciddi ve fatal aritmilerin altında yatan önemli bir mekanizmadır.⁹⁴ Tp-e ventrikül repolarizasyon dispersiyonunu gösterir. Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTd ventriküler aritmogenezi gösteren yeni elektrokardiyografik belirteçlerdir.⁹⁵ Artmış Tp-e intervali, malign ventriküler aritmiler ve kardiyovasküler olaylar ile ilişkilidir. Tp-e intervali, vücut ağırlığı ve kalp hızındaki varyasyonlardan etkilenmektedir.⁹⁶ Zehir ve ark. Tpe, Tpe/QT, Tpe/QTd oranını KYA olan hastalarda daha uzun bulmuşlar.⁹⁷

Tenekecioglu ve ark.'nın yaptıkları çalışmada, KYA ve NKA hastaları arasında QT ve QTd benzer saptandı.⁹⁸ Ancak Tp-e, Tp-e/QT ve Tp-e/QTd oranı KYA hastalarında anlamlı olarak daha yüksek saptandı. Hastalardan sol ventrikül hipertrofisi, hipertansiyon, kronik akciğer hastalığı, dal bloğu olanlar çalışma dışı bırakılmıştı. Atak ve ark. KYA olan hastalarda QT intervali ve dispersiyonunu incelemişlerdir. Maksimum QTd (düzeltilmiş) kontrol grubu ile benzerdi ancak minimum QTd koroner yavaş akım hastalarında anlamlı olarak daha düşüktü, QTd dispersiyonunda anlamlı uzama saptamışlardır. Hastalarda dal bloğu, ekokardiyografide sol ventrikül hipertrofisi olanlar çalışma dışı bırakılmıştır.⁹⁹ Sezgin ve ark. koroner yavaş akım grubunda normal koroner arterlerle benzer oranlarda yaş, cinsiyet, VKİ, kardiyak risk faktörleri saptamışlardır ancak QT dispersiyonu, QTd, QTd dispersiyonu yavaş akım grubunda daha yüksekti. Ancak Sezgin ve ark'ı kliniğe başvuru nedenleri ya da ötanılarını ayırdetmeden koroner anjiyografi yapılan hastaları çalışmaya almışlardır. Halen sigara içmekte olan, sadece tek ya da iki damarında yavaş akım olan hastaları dışlamıştı.²⁹ Güntekin ve ark. KYA olan hastalarda QT süresini ve QTd dispersiyonunu normal koroner arter hastalarından anlamlı olarak daha uzun bulmuşlar ve perindopril tedavisi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptamışlardır.¹⁰⁰ Göğüs ağrısının düşündürdüğü akut iskemik atak ya da ST segment değişikliği ile kliniğe başvuran koroner arter hastalarında yapılan çalışmada QTd'nin anlamlı artış gösterdiği saptandı.^{101,102}

Uzamış QT intervali kalp üzerinde sempatik sinir sistemi dağılımının dengesizliğini gösteren belirteçlerden biridir. QT intervalinin süresi artmış sempatik, azalmış parasempatik aktivite ile ilişkilidir.¹⁰³ Sporton ve ark. 18 hasta, 6 kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada atrial pacing yöntemi ile iskemi oluşturup dinamik olarak QT uzamasını tespit etmişlerdir.¹⁰⁴ Otonom nöral tonustaki değişiklikler koroner yavaş akımdaki uzamış QT intervali ve artmış QTd dispersiyonu ile ilişkili olabilir.¹⁰⁰ Otonomik nöral tonustaki değişiklikler uzun QT intervali ve artmış QT dispersiyonunun nedenlerinden biri olabilir. Karaman ve ark.'nın yaptığı çalışmada, göğüs ağrısı ya da anjina ekivalanı semptomu olan, treadmill testi ya da miyokart perfüzyon sintigrafisi pozitif olan hastalar çalışmaya alınmıştı. Kontrolsüz hipertansiyon hastaları ve koroner plaklı hastalar çalışmaya alınmamıştı. KYA ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Koroner yavaş akım hastalarında QT, QTd, QT dispersiyonu, QTd dispersiyonu, Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTd değerleri anlamlı olarak artmıştı.¹⁰⁵ Cutri ve ark.'nın yaptığı çalışmada, akut koroner sendromla başvuran 37 KYA hastası ve 20 kontrol grubunda ağrısız dönemde çekilen EKG'ler incelendiğinde kalp hızı ve QTd açısından anlamlı fark yoktu.⁹ Demir ve ark. yaptığı çalışmada Tpe/QT oranı non-dipper Hipertansiyon hastalarında daha yüksek bulunmuştu. Bizim hastalarımızda HT dışlanmamıştı.¹⁰⁶

Çalışmamıza dahil edilen NKA'lı bireylerin ve KYA olan hastaların EKG parametrelerinden QT, QTd, QTd dispersiyonu, Tp-e, Tp-e/QT, Tp-e/QTd parametreleri incelenmiştir. KYA ve NKA hastaları arasında bu parametreler açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır. Acar ve ark. yaptıkları çalışmada ventriküler repolarizasyon indeksleri ve sistemik inflamasyonu ilişkili bulmuşlardır.¹⁰⁷ Li ve ark. koroner yavaş akım hastalarında inflamasyon belirteçlerini yüksek bulmuşlardır.¹⁰⁸ Koroner yavaş akımda ventrikül repolarizasyon heterojenitesinin inflamasyonla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Kalp hızı değişkenliğinde zaman alanı parametreleri kardiyak otonomik dengenin göstergesidir. RR intervallerinin varyasyonu otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik komponentlerinin dinamik değerlendirilmesini sağlar. Klinik pratikte KHD parametreleri aritmik olaylar, ani ölüm, akut iskemik sendromlar için önemli belirteçlerdir. Azalmış KHD parametreleri kardiyovasküler morbidite ve mortalite için artmış riskle

ilişkilidir.³⁵ Koroner akımın otonomik regülasyonu için pozitron emisyon tomografisi ile yapılan çalışmada, zaman alanı kalp hızı değişikliği parametreleri miyokardial perfüzyonla ilişkili bulunmuştur.¹⁰⁹ Kosus ve ark. yaptıkları koroner yavaş akımı olan hastaların Holter EKG çalışmasında sempatik tonusta artış ve vagal tonusta azalma saptamıştı.¹¹⁰ Pekdemir ve ark.'nın yaptığı çalışmada koroner yavaş akım hastaları IVUS ile değerlendirilmiş. Hastaların tüm ilaçları Holter EKG incelemesinden 1 hafta önce kesilmiş. Hastalardan sol ventrikül hipertrofisi olanlar ve proksimal lümen çapı <3 mm olanlar çalışmaya alınmamış. KHD parametrelerinin koroner yavaş akım hastalarında azaldığı saptanmıştır.³⁵ Çalışmamızda, zaman ve sıklık alanı kalp hızı değişkenliği parametreleri incelendiğinde koroner yavaş akım ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç çalışmaya alınan hastaların heterojenliğinden ya da KYA hastalarının klinik durumu ile ilişkili olabilir.

Yapılan birçok çalışmada koroner yavaş akımla, çeşitli endotel fonksiyon belirteçleri ve inflamatuvar parametrelerin ilişkisi incelenmiştir. Serum galectin-3 düzeyi fibrozis, inflamasyon, tümör gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Epikardiyal koroner arterlerde artmış dirence bağlı miyokardiyal iskemi ve biyopsi örneklerinin incelenmesinde intramiyokardiyal fibrozis daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmişti.¹⁴ Biz de bu nedenle, koroner yavaş akım hastalarında fibrozis belirteci olan serum Galectin-3 düzeyini incelemeyi amaçladık. Bu çalışma, KYA ve galectin-3 düzeyi arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmadır. Koroner yavaş akım ve normal koroner arter hastaları arasında serum galectin-3 seviyesi açısından anlamlı fark saptamadık. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırılırken Galectin-3 seviyesi ile birlikte başka bir fibrozis belirteci ya da endotel disfonksiyonunu gösteren belirteçler imkansızlıklar nedeni ile çalışılamadı.

Çalışmamızda, elektrokardiyografik parametreler ve 24 saatlik Holter EKG kaydından elde edilen kalp hızı değişkenliği parametreleri ve galectin-3 seviyesi değerlendirildiğinde KYA ve NKA'lı hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Hastalığın stabil ve akut alevlenmelerle giden fazlarında farklı fizyopatolojik mekanizmalar etkili olabilir ya da hastalar çalışmaya alındığında farklı fazlarda değerlendirilmiş olabilir. Horjeti ve ark. bildirdiği vaka da, akut koroner sendromla başvuran hastanın elektrokardiyografisinde prekordial derivasyonlarda ST segment depresyonu ve derin T

negatifliği mevcuttu. Yapılan koroner anjiyografide her üç koroner arterinde koroner yavaş akım saptandı. Ertesi gün çekilen elektrokardiyografide negatif T dalgalarının derinliği azalmıştı ve kontrol koroner anjiyografide her üç koroner arter normal akım hızındaydı. Bir ay sonra çekilen elektrokardiyografi ise tamamen normaldi.¹⁰ Sharman ve ark. yaptıkları çalışmada KYA'da akut epizodlar arasında miyokardial kan akımı ve büyük arter sertliğinin normal olduğunu saptamışlardır.¹¹¹

Çalışmamızın sonuçlarına bakıldığında, koroner yavaş akım hastalarında elektrokardiyografik, kalp hızı değişkenliği parametreleri açısından literatürle farklı sonuçlar bulunmuştur. Bu farklılıkta, EKG ve Holter EKG cihazlarına bağlı değişim gösterebileceği gibi, olgu sayısı, coğrafik ve genetik farklılıklar da etken olabilir. Öte yandan olgulardaki bu değişiklikler diüurnal varyasyon gösterebilir. Hasta ve kontrol grubundan aynı saatlerde veri toplama işlemi yapılamadığı açıktır. KYA olarak 45 hasta alınmış olup hastaları TKS'e göre hafif orta ileri şeklinde gruplandırarak bir sınıflandırma örneği olmayıp, gruplandırma yapmaya çalıştığımızda istatistiksel analiz için her bir grup için de yeterli hasta sayısına ulaşılammıştır. Daha önce bildirilen vakalarda ve çalışma gruplarında yavaş akım hastalarının TKS'leri daha fazla olabilir. Yine şimdiye kadar yapılan çalışmalarda hasta popülasyonu oluşturulurken kullanılan dışlama kriterleri homojen değildir. Her ne olursa olsun olgu sayısı artırılarak, yavaş akımlı hasta grupları hafif orta ileri şeklinde sınıflandırılarak ve çok merkezli olarak standardize edilerek daha objektif sonuçların elde edilebileceği açıktır. Bu şekilde genişletilecek bir çalışmada mevcut parametrelerle birlikte 3 boyutlu EKO, strain EKO, ek invaziv ve noninvaziv tetkikler ile galectin-3 seviyesi ilişkisi tekrar değerlendirilerek belki de literatüre ışık tutulabilir.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

1. Çalışmamızda, galectin-3 düzeyini etkileyebilecek hepatik ve renal hastalıklar, bağ dokusu hastalıkları, akut infeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklar gibi patolojileri olan hastaların dışlanmış olması çalışma veri sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Gal-3 seviyesinin koroner yavaş akımı öngörmedeki rolü için daha geniş kapsamlı yapılacak çalışmalarla daha doğru sonuçlara ulaşılabacaktır.
2. Hastaların koroner arterlerindeki aterosklerotik değişiklikler IVUS (intravasküler ultrasonografi), OCT (optik koherens tomografi) vb ayrıntılı koroner anatomi incelemesi sağlayan teknikler ile değerlendirilmemiştir. Belki de bu teknikler kullanılabılseydi bazı olgularda ciddi kritik plaklar saptanabilirdi. Ancak teknik imkansızlıklar nedeni ile bu görüntüleme yöntemleri yapılamadı.
3. Kalp hızı, nitrat kullanımı ve koroner katater boyutu TIMI kare sayısı hesabında karışıklığa neden olabilir.¹¹²
4. Elektrokardiyografik ölçümler (PR intervali, QRS intervali, QRS, QT, QTc, Tpe, Tpe/Qt, Tpe/QTc değerleri) manuel olarak hesaplanmış olup dijital EKG sistemleri ile yüksek rezolüsyonlu ekranlarda hesaplanması daha güvenilir olacaktır.
5. KYA'sı olan hastalar aritmi gelişim riski, ateroskleroz ve iskemik lezyonlara neden olabilecek progresyon göstermesi şüphesi ile takip edilmemiştir.
6. Çalışmamıza 40 NKA ve 45 KYA hastası dahil edilmiş olup daha fazla sayıda kontrol ve hasta grubuyla çalışma yapılması halinde daha kapsamlı ve farklı sonuçlara ulaşılabilir.

7. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. KYA'ı olan hastalarda elektrokardiyografi ve kalp hızı değişkenliği parametrelerinde çalışmamızda elde edilen sonuçlar literatürde bu konuyla ilgili mevcut bulgularla uyumlu değildi. Bu sonucun, hastalarda koroner akım hızının stres, inflamasyon vb. tetikleyicilere göre değişebilme ihtimali ayrıca coğrafik, genetik, diüurnal varyasyonlar nedeni ile olabileceğini düşündük.
2. Bu sonuç ayrıca, daha önce yapılan çalışmalarda hastaların TKS'ye göre hesaplanmış koroner akım hızının bizim çalışmamızdakilerle benzer olmaması ile ilişkilendirilebilir. Literatürde TKS'ye göre yavaş akımları hafif orta ileri gibi gruplandıran bir sınıflandırma sistemi bulunmayıp, ileri de böyle bir sınıflandırma sistemi ile standardize edilerek yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.
3. KYA'da çalışılmamış bir kardiyak fibrozis belirteci olan serum Galectin-3 düzeyinin de bu çalışmada KYA ile ilişkisi gösterilememiştir.
4. Ancak daha geniş hasta grubunda çalışıldığında ve koroner dolaşımı daha objektif olarak değerlendirebilen ek yöntemler (IVUS, OCT vb) kullanıldığında bu sonuçların değişebileceği kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. **Murray CJ, Lopez AD.** Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* **1997**; 349: 1498-1504
2. **Murphy JG, Lloyd MA.** Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook, 3th edition, Mayo Clinic Scientific Pres **2008** pp: 699-713.
3. **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.
4. **Rosano GMC, Mavrogeni SI, Kaski JC.** Reduced uptake and wash-out of thallium in patients with syndrome X. *Br Heart J* **1994**; 71:64.
5. **Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y.** Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* **1986**; 74(5):964-972.
6. **Erdogan D, Caliskan M, Gullu H, Sezgin AT, Yildirim A, Müderrisoğlu H.** Coronary flow reserve is impaired in patients with slow coronary flow. *Atherosclerosis*. **2007**; 191(1):168-174.
7. **Hawkins BM, Stavrakis S, Rousan TA, Abu-Fadel M, Schechter E.** Coronary slow flow: prevalence and clinical correlations. *Circ J* **2012**; 76:936-942.
8. **Jesuthasan LSB, Beltrame JF, Marwick TH.** Incidence of coronary slow flow in a large teaching hospital. *Heart Lung Circ* **2009**; 18:S121.
9. **Cutri N, Zeitz C, Kucia AM, Beltrame JF.** ST/T wave changes during acute coronary syndrome presentation in patients with the coronary slow flow phenomenon. *Int J Cardiol* **2011**; 146:457-8.
10. **Horjeti B, Goda A.** Acute ischemia manifestation in a patient with coronary slow flow phenomenon. *J Electrocardiol* **2012**; 45:277-9.
11. **Woźakowska-Kapłon B, Niedziela J, Krzyżak P, Stec S.** Clinical manifestations of slow coronary flow from acute coronary syndrome to serious arrhythmias. *Cardiol J* **2009**; 16:462-8.
12. **Saya S, Hennebry TA, Lozano P, Lazzara R, Schechter E.** Coronary slow flow phenomenon and risk for sudden cardiac death due to ventricular arrhythmias. *Clin. Cardiol.* **2008**; 31(8):352-355.

13. **Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Çamsarı A, Cicek D, Akkus MN, Doven O, Katircibası MT, Muslu N.** Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid rate atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol* **2004**; 97(1):35-41.
14. **Pekdemir H, Çamsarı A, Parmaksız T, Çiçek D, Katircibası MT, Akkuş N, Cin VG, Döven O, Özcan İT.** Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol* **2004**; 59(2):127-33.
15. **Cin VG, Pekdemir H, Çamsarı A, Çiçek D, Akkuş N, Parmaksız T, Katircibası T, Döven O.** Diffuse Intimal Thickening of Coronary Arteries in Slow Coronary Flow. *Japan Heart J.* **2003**; 44:907-919.
16. **Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A.** Slow coronary flow: A distinct angiographic subgroup in Syndrome X. *Angiology* **2001**; 52(8):507-1
17. **Hall JE, Guyton AC.** *Guyton ve Hall Tıbbi Fizyoloji*. In: Yeğen BÇ. 12. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Tic.Ltd.Şti., **2013**:71-255.
18. **Fuster V, Walsh RA, Harrington RA.** *Hurst's The Heart*. In: Kozan Ö. 13. Baskı, Ankara: Ayrıntı Basım Yayın ve Matbaacılık Hiz.San.Tic.Ltd.Şti. **2014**.
19. **Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E,** editors. *Braunwald Kalp Hastalıkları*. 7. Baskı. Nobel Tıp Kitabevi, **2008**.
20. **Chilian WM:** Coronary microcirculation in health and disease: Summary of an NHLBI workshop. *Circulation* **1997**; 95:522-28.
21. **Stepp DW, Nishikawa Y, Chilian WM.** Regulation of shear stress in the canine coronary microcirculation. *Circulation* **1999**; 100:1555-1561.
22. **Rajagopalan S, Dube S, Canty JM.** Regulation of coronary diameter by myogenic mechanisms in arterial microvessels greater than 100 microns in diameter. *Am J Physiol* **1995**; 268:H788-H793.
23. **Zhang J, Duncker DJ, Ya X, Zhang Y, Pavsek T, Wei H, Merkle H, Ugurbil K, From AHL, Bache RJ.** Effect of left ventricular hypertrophy secondary to chronic pressure overload on transmural myocardial 2-deoxyglucose uptake: A PNM spectroscopic study. *Circulation* **1995**; 92:1274-1283.
24. **Tune JD, Gorman MW, Feigl EO.** Matching coronary blood flow to myocardial oxygen consumption. *J Appl Physiol.* **2004**; 97:404-415.

25. **Beltrame JF, Crea F, Camici P.** Advances in coronary microvascular dysfunction. *Heart Lung Circ.* **2009**; 18(1):19-27.
26. **Yazıcı M ve ark.** Yavaş koroner akımlı hastalarda plazma insülin, glukoz, lipid düzeyleri ve düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile ilişkisi. *Anadolu Kardiol Derg* **2003**; 3:222-6.
27. **Beltrame JF.** Defining the Coronary Slow Flow Phenomenon. *Circulation Journal* **2012**; 76(4):818-20.
28. **Wang X, Nie SP.** The coronary slow flow phenomenon: characteristics, mechanism and implications. *Cardiovasc Diagn Ther* **2011**; 1(1):37-43.
29. **Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, Topal E, Sezgin N, Ozdemir R, Yetkin E, Tandogan I, Kosar F, Ermis N, Yologlu S, Bariskaner E, Cehreli S.** Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* **2003**; 14:155-161.
30. **Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, Barillà F, Avella A, Martinotti A, Dell'Italia LJ, Scibilia G, Motta P, Campa PP.** Slow coronary flow: Clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* **1996**; 37:375-381.
31. **Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Freedman SB, Horowitz JD.** The angiographic benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *JACC* **2004**; 44(1):57-62.
32. **Nakatani S, Yamagishi M, Tamai J, Goto Y, Umeno T, Kawaguchi A, Yutani C, Miyatake K.** Assesment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound application of simulataneous measurement of luminal area and pressure. *Circulation* **1995**; 91:2904-2910.
33. **Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, Young JB, Nissen SE.** High prevalance of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenager and young adults: evidence from intravascular ultrasound study. *Circulation* **2001**; 103:2705-2710
34. **Çamsarı A, Pekdemir H, Cicek D, Polat G, Akkus MN, Döven O, Cin VG, Katircibası T, Parmaksız T.** Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circulation* **2003**; 67:1022-28.
35. **Pekdemir H, Cicek D, Camsari A, Akkus MN, Cin VG, Doven O, Parmaksiz HT, Katircibasi MT, Ozcan IT.** The relationship between plasma endothelin-1, nitric oxide leveles, and heart rate variability in patients with coronary slow flow. *Ann Noninvasive Electrocardiol* **2004**; 9(1):24-33.
36. **Agrawal S, Mehta PK, Bairey Merz CN.** Cardiac Syndrome X–Update 2014. *Cardiol Clin.* **2014**; 32(3):463-478.

37. **Burckhardt BA, Mukerji V, Alpert MA.** Coronary artery slow flow associated with angina pectoris and hypertension—a case report. *Angiology*. **1998**; 49(6):483-487
38. **Kapoor A, Goel PK, Gupta S.** Slow coronary flow—a cause for angina with ST elevation and normal coronary arteries. A case report. *Int J Cardiol*. **1998**; 67(3):257-261.
39. **Machado Cesar LA.** Coronary slow flow phenomenon: revisiting a concept not so new. *Cardiology* **2003**; 100:147-148.
40. **Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I.** Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* **2001**; 87(Suppl 8A):777-779.
41. **Li L, Gu Y, Liu T, Bai Y, Hou L, Cheng Z, Hu L, Gao B.** A randomized, single-center double-blinded trial on the effects of diltiazem sustained-release capsules in patients with coronary slow flow phenomenon at 6-month follow-up. *PLoS One*. **2012**; 7(6):e38851
42. **Cakmak M, Tanriverdi H, Cakmak N, Evrengul H, Cetemen S, Kuru O.** Simvastatin May Improve Myocardial Perfusion Abnormality in Slow Coronary Flow. *Cardiology* **2008**; 110:39-44
43. **Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK, Braunwald E.** TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93:879-88.
44. **The TIMI Study Group.** The Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial. *N Eng J Med*. **1985**; 312:932-936.
45. **Manginas A, Gatzov P, Chasikidis C, Voudris V, Pavlides G, Cokkinos DV.** Estimation of coronary flow reserve using the TIMI frame count method. *Am J Cardiol* **1999**; 83:1562-1565.
46. **Gaita F, Giustetto C, Bianchi F, Wolpert C, Schimpf R, Riccardi R, Grossi S, Richiardi E, Borggrefe M.** Short QT syndrome: a familial cause of sudden death. *Circulation*. **2003**; 108:965-970.
47. **Horan LG, Flowers NC, Johnson JC.** Significance of the diagnostic Q wave of myocardial infarction. *Circulation*. **1971**; 63:428-436.
48. **Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J.** Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*. **2006**; 113:2495-2501.
49. **Reddy CV, Cheriparambilla K, Saul B, Mangan M, Kassotis J, Kumar A, Das MK.** Fragmented left sided QRS in absence of bundle branch block: sign of left ventricular aneurysm. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. **2006**; 11:132-138.

50. **Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST, Ohe T, Zipes DP, Wu J.** Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*. **2008**; 118:1697-1704.
51. **Michael M ve ark.** Electrocardiographic Signs of Remote Myocardial Infarction. *Prog Cardiovasc Dis* **2007**; 50:198-208.
52. **Das MK, Saha C, El Masry H, Peng J, Dandamudi G, Mahenthiran J, McHenry P, Zipes DP.** Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm* **2007**; 4:1385-1392.
53. **Reed MJ, Robertson CE, Addison PS.** Heart rate variability measurements and the prediction of ventricular arrhythmias. *QJM*. **2005**; 98:87-95.
54. **Singh RB, Cornélissen G, Weydahl A, Schwartzkopff O, Katinas G, Otsuka K, Watanabe Y, Yano S, Mori H, Ichimaru Y, Mitsutake G, Pella D, Fanghong L, Zhao Z, Rao RS, Gvozdzakova A, Halberg F.** Circadian heart rate and blood pressure variability considered for research and patient care. *Int J Cardiol* **2003**; 87:9-28.
55. **Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.** Heart rate variability-standards of measurement, physiologic interpretation and clinic use. *Circulation*. **1996**; 93:1043-1065.
56. **Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF.** The value of cardiovascular function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes care* **1985**; 8:491-498.
57. **Task force of the European Society of cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.** Heart rate variability. Standards of measurement physiological interpretation, and clinica use. *Eur Heart J* **1996**; 17:354-381.
58. **Zaza A, Lombardi F.** Autonomic indexes based on the analysis of heart rate variability; a view from the sinus node. *Cardiovasc Res* **2001**; 50:434-442.
59. **Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED, Ward DE, Camm AJ.** Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J am Coll Cardiol*. **1991**; 18:687-697
60. **Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ.** Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. **1987**; 59:256-262.
61. **Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN.** Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* **1992**; 85:164-171.

62. **Katz A, Liberty IF, Porath A, Ovsyshcher I, Prystowsky EN.** A simple bedside test of 1-minute heart rate variability during deep breathing as a prognostic index after myocardial infarction. *Am Heart J*. **1999**; 138:32-38.
63. **Huikuri HV, Raatikainen MJ, Moerch-Joergensen R, Hartikainen J, Virtanen V, Boland J, Anttonen O, Hoest N, Boersma LV, Platou ES, Messier MD, Bloch-Thomsen PE.** Prediction of fatal or near-fatal cardiac arrhythmia events in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* **2009**; 30:689-698.
64. **Sandrone G, Mortara A, Torzillo D, La Rovere MT, Malliani A, Lombardi F.** Effects of beta blockers (atenolol or metoprolol) on heart rate variability after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* **1994**; 74:340-345.
65. **Algra A, Tijssen JG, Roelandt JR, Pool J, Lubsen J.** Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2-year risk for sudden death. *Circulation*. **1993**; 88(1):180-185.
66. **Rashba EJ, Estes NA, Wang P, Schaechter A, Howard A, Zareba W, Couderc JP, Perkiomaki J, Levine J, Kadish A.** Preserved heart rate variability identifies low-risk patients with nonischemic dilated cardiomyopathy: results from the DEFINITE trial. *Heart Rhythm*. **2006**; 3(3):281-286
67. **Kasai K, Hirabayashi J.** Galectins: a family of animal lectins that decipher glycodes. *J Biochem* **1996**; 119:1-8.
68. **Gruson D, Ko. G.** Galectins testing: new promises for the diagnosis and risk stratification of chronic diseases? *Clin Biochem* **2012**; 45:719-26.
69. **Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, van Berlo JH, Cleutjens JP, Schroen B, André S, Crijns HJ, Gabius HJ, Maessen J, Pinto YM.** Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* **2004**; 110:3121-8.
70. **Liu YH, D'Ambrosio M, Liao TD, Peng H, Rhaleb NE, Sharma U, André S, Gabius HJ, Carretero OA.** N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **2009**; 296:H404-12.
71. **McCullough PA.** Practical experience using galectin-3 in heart failure. *Clin Chem Lab Med* **2014**; 52:1425-31.
72. **Filipe MD, Meijers WC, Rogier van der Velde A, de Boer RA.** Galectin-3 and heart failure: prognosis, prediction & clinical utility. *Clin Chim Acta* **2015**; 443:48-56.
73. **Gurses KM, Yalcin MU, Kocyigit D, Canpinar H, Evranos B, Yorgun H, Sahiner ML, Kaya EB, Ozer N, Tokgozoglul L, Oto MA, Guc D, Aytemir K.** Effects of persistent atrial fibrillation on serum galectin-3 levels. *Am J Cardiol* **2015**; 115:647-651.

74. **Clementy N, Piver E, Benhenda N, Bernard A, Pierre B, Siméon E, Fauchier L, Pagès JC, Babuty D.** Galectin-3 in patients undergoing ablation of atrial fibrillation. *IJC Metab Endocrinol* **2014**; 5:56-60.

75. **Lax A, Sanchez-Mas J, Asensio-Lopez MC, Fernandez-Del Palacio MJ, Caballero L, Garrido IP, Pastor-Perez FJ, Januzzi JL, Pascual-Figal DA.** Mineralocorticoid receptor antagonists modulate galectin-3 and interleukin-33/ST2 signaling in left ventricular systolic dysfunction after acute myocardial infarction. *JACC heart fail* **2015**; 3:50-8.

76. **Takenaka Y, Fukumori T, Raz A.** Galectin-3 and metastasis. *Glycoconj J* **2004**; 19:543-9.

77. **Yilmaz H, Demir I, Uyar Z.** Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol* **2008**; 63:579-584.

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

79. **Çamsari A, Ozcan T, Ozer C, Akcay B.** Carotid artery intima-media thickness correlates with intravascular ultrasound parameters in patients with slow coronary flow. *Atherosclerosis* **2008**; 200:310-314.

80. **Cakmak HA, Aslan S, Yalcin AA, Akturk IF, Yalcin B, Uzun F, Ozturk D, Erturk M, Gul M.** Relationship between serum visfatin levels and coronary slow-flow phenomenon. *Herz* **2015**; 40:921-928.

81. **Dogan SM, Yildirim N, Gursurer M, Aydin M, Kalaycioglu E, Cam F.** P-wave duration and dispersion in patients with coronary slow flow and its relationship with Thrombolysis in Myocardial Infarction frame count. *Journal of Electrocardiology* **2008**; 41:55-59.

82. **Dilaveris PE, Gialafos EJ, Sideris SK, Theopistou AM, Andrikopoulos GK, Kyriakidis M, Gialafos JE, Toutouzas PK.** Simple electrocardiographic markers for the prediction of paroxysmal idiopathic atrial fibrillation. *Am Heart J* **1998**; 135:733-738.

83. **Gialafos JE, Dilaveris PE, Gialafos EJ, Andrikopoulos GK, Richter DJ, Triposkiadis F, Kyriakidis MK.** P wave dispersion: a valuable electrocardiographic marker for the prediction of paroxysmal lone atrial fibrillation. *Ann Noninvasive Electrocardiol* **1999**; 4:39-45.

84. **Das MK, Suradi H, Maskoun W, Michael MA, Shen C, Peng J, Dandamudi G, Mahenthiran J.** Fragmented wide QRS on a 12-lead ECG: a sign of myocardial scar and poor prognosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **2008**; 1:258-268.

85. **Basaran Y, Tigen K, Karaahmet T, Isiklar I, Cevik C, Gurel E, Dundar C, Pala S, Mahmutyazicioglu K, Basaran O.** Fragmented QRS complexes are associated with cardiac fibrosis and significant intraventricular systolic dyssynchrony in nonischemic dilated cardiomyopathy patients with a narrow QRS interval. *Echocardiography* **2011**; 28:62-68.

86. **Ozcan S, Cakmak HA, Ikitimur B, Yurtseven E, Stavileci B, Tufekcioglu EY, Enar R.** The prognostic significance of narrow fragmented QRS on admission electrocardiogram in patients hospitalized for decompensated systolic heart failure. *Clin Cardiol* **2013**; 36:560-564.
87. **Yilmaz H, Gungor B, Kemaloglu T, Sayar N, Erer B, Yilmaz M, Cakmak N, Gurkan U, Oz D, Bolca O.** The presence of fragmented QRS on 12-lead ECG in patients with coronary slow flow. *Kardiol Pol.* **2014**; 72:14-19.
88. **César LA, Ramires JA, Serrano Júnior CV, Meneghetti JC, Antonelli RH, da-Luz PL, Pileggi FJ.** Slow coronary runoff in patients with angina pectoris: Clinical significance and thallium 201 scintigraphic study. *Braz J Med Biol Res* **1996**;29:605-613.
89. **Pei J, Li N, Gao Y, Wang Z, Li X, Zhang Y, Chen J, Zhang P, Cao K, Pu J.** The J wave and fragmented QRS complexes in inferior leads associated with sudden cardiac death in patients with chronic heart failure. *Europace* **2012**; 14(8):1180-7.
90. **Tikkanen JT, Anttonen O, Junttila MJ, Aro AL, Kerola T, Rissanen HA, Reunanen A, Huikuri HV.** Long-term outcome associated with early repolarization on electrocardiography. *N Engl J Med.* **2009**; 361(26):2529-37.
91. **Pye M, Quinn AC, Cobbe SM.** QT interval dispersion: a non-invasive marker of susceptibility to arrhythmia in patients with sustained ventricular arrhythmias? *Br Heart J* **1994**; 71:511-514.
92. **Zareba W, Moss AJ, le Cessie S.** Dispersion of ventricular repolarization and arrhythmic cardiac death in coronary artery disease. *Am J Cardiol* **1994**; 74:550-553.
93. **Barr CS, Naas A, Freeman M, Lang CC, Struthers AD.** OT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* **1994**; 343:327-329
94. **Higham PD, Campbell RW.** OT dispersion. *Br Heart J* **1994**; 71:508-510.
95. **Antzelevitch C.** Tpeak-Tend interval as an index of transmural dispersion of repolarization. *Eur J Clin Invest* **2001**; 31:555-557.
96. **Antzelevitch C, Sicouri S, Di Diego JM, Burashnikov A, Viskin S, Shimizu W, Yan GX, Kowey P, Zhang L.** Does Tpeak-Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? *Heart Rhythm* **2007**; 4:1114-6.
97. **Zehir R, Karabay CY, Kalaycı A, Akgün T, Kılıçgedik A, Kıрма C.** Evaluation of Tpe interval and Tpe/QT ratio in patients with slow coronary flow. *Anatol J Cardiol* **2015**; 15(6):463-7.

98. Tenekecioglu E, Karaagac K, Yontar OC, Agca FV, Ozluk OA, Tutuncu A, Arslan B, Yilmaz M. Evaluation of Tp-Te Interval and Tp-Te/QT Ratio in Patients with Coronary Slow Flow Tp-Te/QT Ratio and Coronary Slow Flow. *Eurasian J Med*. 2015; 47(2):104-8.
99. Atak R, Turhan H, Sezgin AT, Yetkin O, Senen K, Ileri M, Sahin O, Karabal O, Yetkin E, Kutuk E, Demirkan D. Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8:107-11.
100. Guntekin U, Gumrukcuoglu HA, Gunes Y, Gunes A, Simsek H, Sahin M, Sezen Y, Akdağ S, Tuncer M. The effects of perindopril on QT duration and dispersion in patients with coronary slow flow. *Heart Vessels* 2011; 26:357-362.
101. Stierle U, Giannitsis E, Sheikhzadeh A, Krüger D, Schmücker G, Mitusch R, Potratz J. Relation between QT dispersion and the extent of myocardial ischemia in patients with three-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 81:564-568.
102. Roukema G, Singh JP, Meijs M, Carvalho C, Hart G. Effect of exercise-induced ischemia on QT interval dispersion. *Am Heart J* 1998; 135:88-92.
103. Ishida S, Nakagawa M, Fujino T, Yonemochi H, Saikawa T, Ito M. Circadian variation of QT interval dispersion: correlation with heart rate variability. *J Electrocardiol* 1997; 30(3):205-10.
104. Sporton SC, Taggart P, Sutton PM, Walker JM, Hardman SM. Acute ischaemia: a dynamic influence on QT dispersion. *Lancet* 1997; 349:306-9.
105. Karaman K, Altunkaş F, Çetin M, Karayakali M, Arısoy A, Akar I, Zencir C, Aygüç B, Çelik A. New markers for ventricular repolarization in coronary slow flow: Tp-e interval, Tp-e/QT ratio, and Tp-e/QTc ratio. *Ann noninvasive Electrocardiol* 2015; 20:338-344.
106. Demir M, Uyan U. Evaluation of Tp-e Interval and Tp-e/QT Ratio in Patients with Nondipper Hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2014; 36:285-8.
107. Acar G ve ark. Evaluation of Tp-Te interval and Tp-Te/QT ratio in patients with ankylosing spondylitis. *Mod Rheumatol* 2013 [Epub ahead of print]
108. Li JJ, Qin XW, Li ZC, Zeng HS, Gao Z, Xu B, Zhang CY. Increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 concentrations in patients with slow coronary flow. *Clin Chim Acta* 2007; 385:43-7.
109. Meeder JG, Blanksma PK, Crijns HJ, Anthonio RL, Pruim J, Brouwer J, de Jong RM, van der Wall EE, Vaalburg W, Lie KI. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X assessed by myocardial perfusion dynamics and heart rate variability. *Eur Heart J* 1995; 16:1571-1577.
110. Köşüş A, Sagkan O, Dursun İ, Elçik M, Yazıcı M, Şahin M, Yeşildag O. Heart rate variability and QT dispersion in patients with slow coronary flow. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2004; 32:10-15.

111. Sharman JE, Moir S, Kostner KM, Haluska B, Marwick TH. Patients with coronary slow flow phenomenon demonstrate normal myocardial blood flow and arterial wave reflection between acute episodes. *International Journal of Cardiology* **2009**; 131:321-325.

112. Abaci A, Oguzhan A, Eryol NK, Ergin A. Effect of potential confounding factors on the thrombolysis in myocardial infarction trial frame count and its reproducibility. *Circulation* **1999**; 100:2219-2223.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Aşlıgül CÜREOĞLU

Doğum Tarihi ve Yeri : 21.02.1983, ADANA

MedeniDurumu : Bekar

Adres : ÇÜTF Balcalı Hastanesi Kardiyoloji AD

Telefon : 0(543) 897 36 18

E-mail : agcureoglu@gmail.com

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Varsa Mezuniyet Derecesi : Yok

Görev Yerleri : Nusaybin Duruca Sağlık Ocağı/MARDİN
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji AD
Çukurova Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Dernek Üyelikleri : Türk Kardiyoloji Derneği

Alınan Burslar : Yok

Yabancı Dil : İngilizce