



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

**KORONER YAVAŞ AKIM SAPTANAN HASTALARDA SOL ATRİYUM
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. BURHAN ASLAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2015



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

**KORONER YAVAŞ AKIM SAPTANAN HASTALARDA SOL ATRİYUM
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. BURHAN ASLAN
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. HABİB ÇİL**

DİYARBAKIR-2015

ÖNSÖZ

Tıpta Uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen Anabilim Dalı başkanımız sayın Prof.Dr. Sait ALAN'a, tezimin her aşamasında bana destek olan ve her zaman yardımlarını gördüğüm değerli tez danışmanlarım Doç.Dr. Habib ÇİL'e ve Yrd.Doç.Dr. Halit ACET'e, ve yine tez ile ilgili bazı konularda yardımını esirgemeyen Doç.Dr. Ebru TEKBAŞ'a, değerli hocalarım Prof. Dr. Nizamettin TOPRAK'a, Prof.Dr. Murat Çaylı'ya, Doç.Dr. Faruk ERTAŞ'a, Doç.Dr. Mehmet Ali ELBEY'e, Doç.Dr. Yahya İSLAMOĞLU'na, Doç.Dr. Zuhale ARITÜRK ATILGAN'a, Doç.Dr. Hasan KAYA'ya, Doç.Dr. Aziz KARABULUT'a, Doç.Dr. Mustafa OYLUMLU'ya, Yrd.Doç.Dr. M. Ata AKIL'a, Yrd.Doç.Dr. M. Zihni BİLİK'e, Yrd.Doç.Dr. Mesut AYDIN'a, Yrd.Doç.Dr. Nihat POLAT'a ve Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli tüm asistan doktor arkadaşlarıma, personellerimize teşekkür ederim.

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesinde görev yaptığım sürece eğitimimde desteğini esirgemeyen Prof.Dr. Mustafa YILMAZ'a, Uzm.Dr. Tezcan PEKER'e teşekkür ederim.

Tez ile ilgili konularda yardımını esirgemeyen Uzm.Dr. Erhan TENKEKİOĞLU'na teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, varlıkları ile huzur duyduğum ve her konuda desteklerini hissettiğim; eşim Selen Filiz Aslan'a ve aileme teşekkür ederim.

Nisan 2015

Dr. BURHAN ASLAN

İçindekiler

ÖNSÖZ	i
ÖZET.....	iv
ABSTRACT	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	x
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BÖLGESEL KAN AKIM REGÜLASYONU	3
2.1.1. Kan Akım Dinamiği	3
2.1.2. Kan Damarlarının Endotelial Kontrolü	5
2.1.3. Kan Damarlarının Nöral Kontrolü	6
2.1.4. Koroner Dolaşımın Fizyolojisi	6
2.1.4.1. Koroner Kan Akımını Etkileyen Fiziksel Faktörler	7
2.1.4.2. Koroner Kan Akımını Etkileyen Metabolik Faktörler	8
2.1.4.3. Koroner Kan Akımını Etkileyen Humoral Faktörler	8
2.1.4.4. Koroner Kan Akımını Etkileyen Nöral Faktörler.....	9
2.1.4.5. Koroner Kollateral Dolaşım	9
2.1.4.6. Koroner Kan Akımının Dağılımı	9
2.2. KORONER YAVAŞ AKIM FENOMENİ	11
2.2.1. Giriş ve Etyopatogenez.....	11
2.2.2. Klinik Presentasyon.....	12
2.2.3. Tanı.....	13
2.2.4. Tedavi.....	15
2.3. SOL ATRİYUM	16
2.3.1. Anatomisi	16
2.3.2. Fizyolojisi	17
2.3.3. Fonksiyonları.....	17
3. GEREÇ VE YÖNTEM	20
3.1. Çalışma Popülasyonu	20
3.2. Dışlama Kriterleri.....	20

3.3. Demografik Özellikler	20
3.4. Koroner Angiografi	21
3.5. Ekokardiografi	21
3.5.1 Sol Ventrikül M-mod Ölçümleri	22
3.5.2. Sol Ventrikül Pulse Ve Doku Doppler Ölçümleri	22
3.5.3. Sol Atriyum Volümlerinin Ekokardiyografik Değerlendirilmesi	22
3.6. İstatiksel Analiz	24
3.7. Çalışma protokolü	24
4. BULGULAR	25
4.1. Temel Klinik Bulgular	25
4.2. Laboratuvar Bulguları	26
4.3. Ekokardiografi Bulguları	27
4.4. Koroner Anjiografi Bulguları	29
4.5. Olguların Korelasyon Değerleri	29
6. TARTIŞMA	33
6. SONUÇLAR	37
7.KAYNAKLAR	38

ÖZET

Amaç: Koroner yavaş akım fenomeni (KYAF), anjiyografik olarak koronerleri normal ya da normale yakın olanlarda anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişinin yavaş ve geç olmasıdır. Patogenez tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte daha çok vazodilatör rezervin azalması sonucu gelişen mikrovasküler iskemi neden olarak gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda KYAF olan hastalarda Sol atriyum fonksiyonlarını araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Ocak 2013-Kasım 2014 tarihlerinde miyokard iskemisini düşündüren anjinal yakınma ile hastanemize başvurup koroner anjiyografi de epikardiyal koroner arterlerde darlık olmaksızın koroner yavaş akım saptanan 50 hasta ve koronerleri normal saptanan 40 hasta çalışmaya alındı. Her iki grubun klinik ve demografik özellikleri benzerdi. Tüm olgulara femoral yoldan standart Judkins tekniği ile selektif sol ve sağ koroner anjiyografi yapılmış olup, koroner yavaş akımın belirlenmesinde TIMI kare sayısı yöntemi kullanıldı. Sol atriyum fonksiyonları, ekokardiografi (GE VIVID S6) cihazı kullanılarak apikal dört boşluktan modifiye Simpson metoduyla sol atriyum volümleri, nabız dalgalı Doppler ile E, A, E/A oranı, nabız dalgalı doku Doppler ile Em, Am ölçülerek değerlendirildi.

Bulgular: E (0.09 ± 0.19 ; 0.12 ± 0.02 , $p < 0.001$), Em/Am (0.83 ± 0.19 ; 1.2 ± 0.29 , $p < 0.001$), E/A (0.99 ± 0.2 ; 1.1 ± 0.28 , $p < 0.001$) KYA grubunda kontrol grubuna göre düşük saptandı. E/Em KYA grubunda daha yüksek saptandı (7.1 ± 2.1 ; 5.9 ± 1.3 , $p = 0.003$). SAVImax (16.6 ± 4.6 , 11.3 ± 2.1 , $p < 0.001$), SAVImin (6.4 ± 3.3 , 5.0 ± 1.3 , $P = 0.001$), SAVIpreA (12.8 ± 2.8 , 6.8 ± 2.6 $p < 0.001$) KYA grubunda yüksekti. SAPBV ve SAPEF KYA grubunda daha düşük, SAABV ve SAAEF kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı. Diyastolik parametreler E/A ile SAAEF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ($r = -0.4$, $p = 0.003$). Frame LAD ile SAAEF, ortalama frame ile SAAEF arasında anlamlı bir ilişki saptandı (sırasıyla $r = 0.6$, $r = 0.42$, $p < 0.001$, $p = 0.002$).

Sonuçlar: Çalışmamız, KYA ile sol atriyum hacmi ve SV diyastolik disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Sonuç olarak, KYA hastalarında sol atriyal volümlerde belirgin değişiklikler olmakta ve aktif atriyal boşalma volümü artmaktadır.

Bu bulgulardan KYA hastalarında sinüs ritminin korunmasının daha da önemli hale geldiği görünmektedir. Bizim çalışmamız da bu açıdan KYAF'ın masum olmadığını, bu hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Tedavi ve prognoz açısından daha geniş hasta popülasyonunu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler; Koroner yavaş akım , sol atriyum fonksiyonları, sol ventrikül diyastolik disfonksiyon

ABSTRACT

Background: Coronary slow flow phenomenon (CSFP) is the slow transmission of the opaque solution to the distal portion of the coronary artery in the absence of the obstructive coronary lesions. The pathogenesis of the CSFP is not completely understood, but microvascular ischemia may shown as a cause, which is te result of the decrease vazodilator reserve. The aim of this study is to determine the effect of CSFP to the left atrial functions.

Material and methods: We chosed the patients who were admitted to our hospital with angina pectoris between january 2013 and november 2014. A total of the 50 patients with angiographically proven CSFP and 40 controls with normal coronary arteries were included in the study. The demografic and clinical features in two groups were similar. We performed coronary angiography to all patients with standard Judkins technic. TIMI frame count was used for the determine of CSFP. Left atriya functions was measured with the transthorasic apical four chamber view with ecocardiography device(GE VIVID S6). Left atrial volumes were measured with modified simpsons methods, mitral E, A, E/A ratio with pulse wave Doppler , Em and Am with tissue Doppler.

Results: E (0.09 ± 0.19 ; 0.12 ± 0.02 , $p < 0.001$), Em/Am (0.83 ± 0.19 ; 1.2 ± 0.29 , $p < 0.001$), E/A (0.99 ± 0.2 ; 1.1 ± 0.28 , $p < 0.001$) was lower in coronary slow flow (CSF) group than kontrols. E/Em was higher in CSF group than kontrols (7.1 ± 2.1 ; 5.9 ± 1.3 , $p = 0.003$). SAVImax (16.6 ± 4.6 , 11.3 ± 2.1 , $p < 0.001$), SAVImin (6.4 ± 3.3 , 5.0 ± 1.3 , $p = 0.001$), SAVIpreA (12.8 ± 2.8 , 6.8 ± 2.6 , $p < 0.001$) was higher in CSF group. In CSF group, passive emptying volume and its fraction was lower, although active emptying volume and its fraction was higher than kontrols. There was a significant relationship between SAAEF and diastolic parameter E/A ($r = -0.4$, $p = 0.003$). There was a significant relationship between frame LAD and SAAEF, mean frame and SAAEF ($r = 0.6$, $r = 0.34$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, respectively).

Conclusions: In our study, we showed the relationship between left atrial volume and LV diastolic disfunction in patients with CSFP. As a result, significant changes occur in left atrial volumes and active atrial volume increases in patients with CSFP. These results signifies the importance of maintaining sinus rythm in patients with CSFP. Our

study showed that CSFP is not innocent and LV diastolic functions should be evaluated in CSFP patients. We need larger prospective studies for treatment and prognosis.

Keywords; Coronary slow flow, left atrial functions, left ventricular diastolic dysfunction

KISALTMALAR LİSTESİ

ACH	: Asetilkolin
ADH	: Anti-diüretik hormon
CX	: Sirkumflex arter
CSF	: Coronary slow flow (Koroner yavaş akım)
CGRP	: Kalsitonin gen ilişkili faktör
DT	: Deselerasyon zamanı
DM	: Diyabetes mellitus
ET1	: Endotelin
EDRF	: Endotel kaynaklı gevşetici faktör
FFR	: Fraksiyonel akım rezervi
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
IVS	: İnterventriküler septum
IVUS	: İntravasküler ultrason
IVRT	: İzovolemik relaksasyon zamanı
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKA	: Koroner kan akımı
KKB	: Kalsiyum kanal blokeri
KYA	: Koroner yavaş akım
KYAF	: Koroner yavaş akım fenomeni
LAD	: Sol ön inen arter
SA	: Sol atriyum
SAPBV	: SA pasif boşalma volümü
SAABV	: SA aktif boşalma volümü
SATEV	: SA total boşalma volümü
SAPEF	: SA pasif boşalma fraksiyonu
SAAEF	: SA aktif boşalma fraksiyonu
SATEF	: SA total boşalma fraksiyonu
SAV	: SA volümü
SAVI	: SA volüm indeksi

SV	: Sol ventrikül
SVEF	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
SVSSÇ	: Sol ventrikül sistol sonu çap
SVDSÇ	: Sol ventrikül diyastol sonu çap
SVDSV	: Sol ventrikül diyastol sonu volüm
SVSSV	: Sol ventrikül sistol sonu volüm
MI	: Miyokard infarktüsü
MPS	: Miyokard perfüzyon sintigrafisi
NKA	: Normal koroner arter
NE	: Nöradrenalin
NO	: Nitrik oksit
Non STMI	: ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü
PCO2	: Parsiyel karbondioksit basıncı
PO2	: Parsiyel oksijen basıncı
PG	: Prostaglandin
RCA	: Sağ koroner arter
RV	: Sağ ventrikül
STMI	: ST elevasyonlu miyokard infarktüsü
sGMP	: Siklik guanozin monofosfat
TIMI	: Trombolysis in myocardial infarction
TGF-β	: Transforme edici büyüme faktörü beta
TXA2	: Tromboksan A2
USAP	: Unstabil angina pectoris
VIP	: Vazoaktif intestinal peptit
VKİ	: Vücut kitle indeksi
VYA	: Vücut yüzey alanı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1	: TIMI akım derecelendirilmesi
Tablo 2	: Sol atriyal boşalma volüm ve fraksiyon formülleri
Tablo 3	: Demografik ve klinik özellikleri
Tablo 4	: Laboratuvar bulguları
Tablo 5	: Sol ventrikül 2B, M-mod, diyastolik parametleri
Tablo 6	: Sol atriyum volüm, indeks volüm ve fraksiyonları
Tablo 7	: Koroner anjiyografi bulguları
Tablo 8	: Olguların korelasyon değerleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1	: Damar yatağı ve rijid tüpteki akım üzerine perfüzyon basıncının etkisi
Şekil 2	: Koroner arterlerdeki fazik koroner kan akımının karşılaştırılması
Şekil 3	: TIMI kare sayısı metodu
Şekil 4	: Sol atriyal volümlerin ekokardiyografik görüntüsü
Şekil 5	: Frame LAD ile ilgili korelasyonları gösteren grafikler
Şekil 6	: Frame CX ile ilgili korelasyonları gösteren grafikler
Şekil 7	: Frame RCA ile ilgili korelasyonları gösteren grafikler
Şekil 8	: Mean frame ve E/A ile ilgili korelasyonları gösteren grafikler

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya genelinde en önemli morbidite ve mortalite sebebi olmaya devam eden koroner arter hastalığının (KAH) etyolojisi, tanı ve tedavisi uzun yıllardır yapılan çalışmaların en önemli konusu olmaya devam etmektedir. Hastalığın başlangıç evresi incelenmiş ve endotel disfonksiyonunun ateroskleroz öncüsü olaylar zincirinde önemli yer tuttuğu gözlemlenmiştir (4).

Göğüs ağrısı olan ve miyokard iskemisi efor testi veya miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) ile gösterilen hastalarda yapılan koroner anjiyografi sonucunda normal koroner arter saptanan hastalarda, iki klinik tanı akla gelmektedir. Bunlardan ilki Kardiyak Sendrom X olarak adlandırılmakta ve mikrovasküler miyokardiyal dokuda direnç artışı sorumlu tutulmaktadır (1-3). İkincisi ise; intrakoroner verilen kontrast maddenin koroner damar distaline yavaş ve geç ulaşması olarak ifade edilen Koroner Yavaş Akım Fenomenidir (KYAF) (7). Bu fenomenin altında yatan fizyopatolojik nedenler mikrovasküler disfonksiyon, vazomotor disfonksiyon (7-11), lümeninde darlık yapmayan diffüz aterom plakları, yaygın kalsifikasyon, diffüz intimal kalınlaşma olarak gösterilmiştir (5, 6, 54).

Sol atriyum (SA) fonksiyonları; kardiyak debi, atriyal aritmi ve iskemik stroke gelişimi açısından önem arz etmektedir. SA fonksiyonları, KAH, kapak hastalıkları, kalp yetmezliği, diyastolik disfonksiyon gibi durumlardan etkilenmektedir. KYAF'da sol ventrikül (SV) sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğu önceden yapılmış çalışmalarla gösterilmiştir (52, 97). Ancak SA fonksiyonları ile ilgili az sayıda çalışma literatürde mevcuttur. Bu çalışmanın amacı KYAF'da SA fonksiyonlarının konvansiyonel transtorasik ve doku Doppler ekokardiyografik parametreler ile incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BÖLGESEL KAN AKIM REGÜLASYONU

2.1.1. Kan Akım Dinamiği

Vücudun herhangi bir organına giden kan akımının miktarı; arteryel venöz basınç farkı ve organdaki vasküler direnç ile belirlenir. Egzersiz, yemek yeme ve emosyonel stres gibi birçok durumda, arteriyovenöz (A-V) basınç farkının değişmesine rağmen kan akımı dağılımındaki değişikliklerin çoğu organın vasküler direncindeki değişimler ile belirlenir (13, 14).

Vasküler direnci belirleyen majör mekanizmalar; damar çapında değişim ve yeni vasküler kanalların açılmasıdır. Vasküler direncin çoğu küçük arter ve arteriyoller seviyesinde belirlenir ve kan akımına karşı olan direnç(Resistance/Resistans):

$R = 80 \times \text{İki nokta arasındaki ortalama basınç farkı } (\Delta P) / \text{İki nokta arasındaki ortalama kan akımı } (F)$ formülü ile hesaplanır ve birimi dyn.sn.cm^{-5} 'tir (15). Diğer bir deyişle bir organa gelen kan akımı, akıma karşı olan direnç ve A-V basınç farkına bağlıdır ($F = \Delta P/R$).

İletkenlik, damarda belli bir basınç farkıyla akan kan miktarının ölçüsüdür ve genellikle ml/sn/mmHg olarak ifade edilir. İletkenlik damar direncinin tersidir.

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

İletkenlik damar çapı ile doğru orantılı olarak belirgin biçimde artar. Damar içinde laminar akım vardır. Bu durum; kanın uzun ve düz bir damardan sabit bir hızda akışı olarak tanımlanır. Damara temas eden tabakadaki sıvı molekülleri ile çeperler arasındaki adhezyon kuvveti nedeniyle buradaki sıvı yavaş hareket ederken ortadaki sıvı daha hızlı hareket eder. Çünkü orta bölümle çeper arasında birçok molekül tabakası vardır ve bunlar birbiri üzerinden kayarak akarlar. Küçük damarlardaki kan kitlesinin neredeyse tamamı çepere yakın olduğu için çok yavaş akar, orta kesimde hızlı akış yoktur. Damar içi total kan akımının ortalama hızı;

$V (\text{hız}) = \Delta P \times r^2 / 8 \times n \times l$ formülüyle hesaplanır. ΔP , basınç farkı (mmHg); r , damar yarıçapı; n , viskozite (poise); l , damar uzunluğunu göstermektedir.

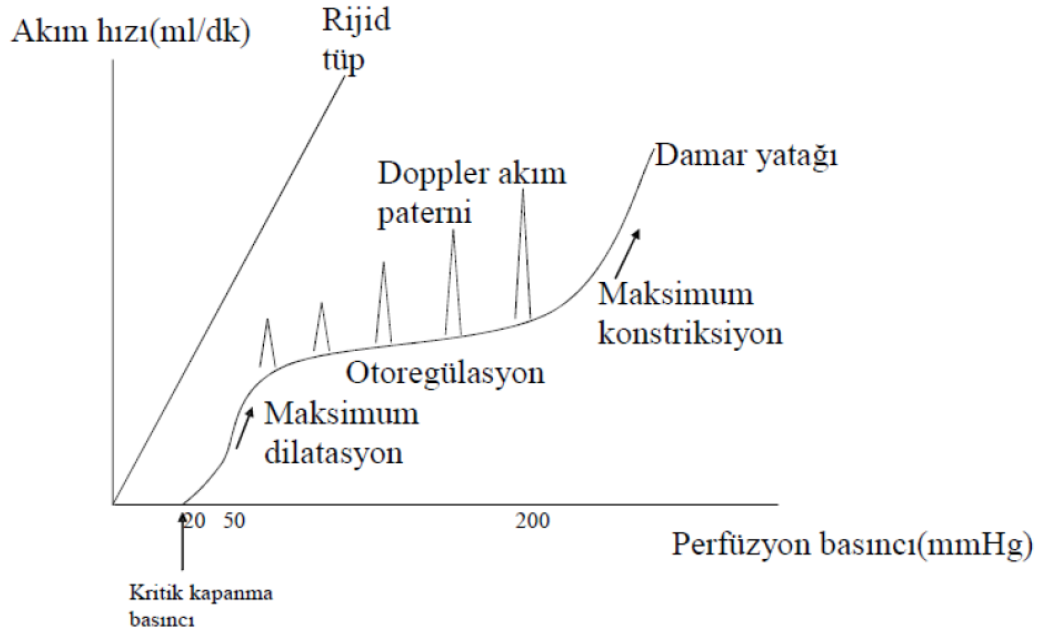
Belli bir zamandaki kan akımı miktarının (Q), hızın(v), enine kesit alanı (πr^2) ile çarpımına eşit olduğu bulunur.

$$Q (\text{akım}) = v \times \pi r^2 = \pi \times \Delta P \times r^4 / 8 \times n \times l$$

Bu Poiseulle Yasası olarak bilinen eşitliği verir. Burada, kan akım hızının yarıçapın dördüncü kuvvetiyle orantılı oluşu, kan akımının en önemli belirleyicisinin damar yarıçapı olduğunu göstermektedir.

Normal kan damarlarının tümü bir miktar genişleyebilme özelliğine sahiptir. Artan intralüminal basınç, damar duvarındaki transmural basıncı ve damar çapını artırır (şekil 1). Akım, geniş bir perfüzyon basıncı aralığında sabit tutulmaktadır. 20 mmHg civarlarında akım tamamen kesilir ve bu nokta, “ kritik kapanma basıncı ” ya da “ kritik akım basıncı ” olarak adlandırılır.

Genişleyebilme miktarı; damarın sertlik (stiffness), tonus ve intralüminal external basınç farkı olan “ genişleyebilme basıncı ”na bağlıdır. Sertlik, damarın geometrisi ve damar duvarının mekanik özelliklerine bağlıdır. Damarın gerilmesine bağlı olarak düz kasların kasılmasına “ miyojenik tonus ” denir. Bu kan akımının lokal otoregülasyonunda önemli rol oynar (16).



Şekil 1: Damar yatağı ve rijid tüpteki akım üzerine perfüzyon basıncının etkisi (16)

Vasküler tonusun regülasyonu; vasomotion (damar dinamiği) olarak adlandırılır (16). Bu regülasyonda rol alan major faktörler:

a-Metabolik, kimyasal ve hormonal maddeler (kanda taşınan veya lokal olarak yapılan)

b-Basınç (duvar gerilimi)

c-Akım (kayma (shear) stresi)

d-Kan damarlarını innerve eden otonom sinir sistemi ve lokal olarak salınan nörepinefrin (NE) ve asetilkolindir (Ach) (17).

Çoğu sistemik arterde ve olasılıkla venlerde, hipoksiye ve/veya parsiyel karbondioksit basıncı (pCO_2) artışına, vazodilatasyon ile cevap verilir. Hipoksiye yanıt olan vazodilatasyon, potasyum (K^+) konsantrasyonundaki artışla önemli oranda artırılır. Nitrik oksit (NO) olarak ta bilinen endotel kaynaklı gevşetici faktör (endothelium derived relaxing factor), (EDRF), endotelin, nöropeptidler, ve diğer vazoaaktif peptidler, prostaglandinler, laktik asid, histamin ve bilinmeyen bazı metabolik ürünler damar dinamiğinin lokal kontrolünde çok önemlidir (18, 19).

Beyin damarları pCO_2 'ye, koroner damarlar ise parsiyel oksijen basıncı'na (pO_2) daha duyarlıdır (20). Hipoksi çok aşırı olmadığı zaman, hipoksiye olan vazodilatatör yanıt, direkt pO_2 etkisinden ziyade adenosin aracılığı ile olur. Bu metabolik etkenler, çoğu dokuda otonom sinir sistemi ile sinerjistik olarak çalışırlar (21).

2.1.2. Kan Damarlarının Endotelial Kontrolü

Endotel, arteriyel ve arterioler tonusun modülasyonunda aktif bir rol oynar. NO, siklik GMP (cGMP) aracılığı ile hücre içi serbest kalsiyumu (Ca^{++}) azaltarak düz kasların gevşemesine yol açar ve bu etki ile vazodilatasyon meydana gelir (22). NO, Ach, AMP, ADP, ATP (sırasıyla adenosin mono-di-tri fosfat), Substans P, histamin, bradikinin ve serotonin gibi birçok vazoaaktif maddeye olan lokal vasküler cevabın önemli bir modülatörüdür. Çoğu damar yatağında artmış akımla oluşan kayma (shear) stresine cevap olarak endotelden NO salınır ve vazodilatasyona sebep olur.

Endotel, prostasiklin (PGI_2) oluşturarak da vazodilatasyona ve aynı zamanda trombosit adhezyonunun inhibisyonuna neden olur (23). Nitratlar, sodyum nitroprussid, hidrojen iyonları, adenosin, CO_2 ve K^+ damar düz kaslarına direkt etki ederler ve etkileri endotel aracılı değildir. Endotel aynı zamanda vazokonstriksiyona neden olan endotelin ve endotel kaynaklı kasıcı faktör (endothelium derived constricting factor) (EDCF) salgılar. Anjiotensin II (Ag II), epinefrin, antidiüretik hormon (ADH), trombin gibi koagülasyon ürünleri, sitokinler, serbest oksijen (O_2) radikalleri ve dönüştürücü

büyüme faktörü-beta (transformig growth factor-beta), (TGF- β) gibi aktive trombosit ürünleri ile endotelin salınımı artar (23).

2.1.3. Kan Damarlarının Nöral Kontrolü

Kan damarlarının kontrolünde 3 ana sinir lifi önemlidir:

- 1- Sempatik vazokonstriktör lifler
- 2- Sempatik vazodilatör lifler
- 3- Parasempatik vasodilatör lifler

Sempatik vazokonstriktör lifler, tüm arterler ve venlerde bulunurken kapillerlerde bulunmaz. NE, α -1 reseptörlere bağlanarak vazokonstriksiyona neden olur. Bu lifler, lokal kontrolde çok önemlidir. Egzersiz esnasında, çalışan kaslara ve vital organlara kan akımını yönlendirmek için, çalışmayan kaslarda vazokonstriksiyon meydana gelir. Ek olarak bu lifler, karotid sinüs, aortik ark gerim reseptörleri, karotid kemoreseptörler ve intratorasik vasküler yatağın düşük basınç alanlarındaki gerim reseptörleri aracılığı ile olan refleks değişiklikler için major yol oluşturur (24). Bu liflerin etkileri, serebral ve koroner damarlarda çok hafiftir.

Sempatik vazodilatör lifler, Ach aracılığı ile egzersiz sırasında iskelet kaslarının damarlarında vazodilatasyona neden olur.

Parasempatik vazodilatör lifler, dil, tükürük bezleri ve genital organların erektile fonksiyonlu damarlarını innerve ederler.

Vazokonstriksiyon, genelde sempatik aktivitenin artışı sonucu meydana gelir. Vazodilatasyon ise sempatik inhibisyon ve lokal vazodilatör etkenler ile gerçekleşir (24).

2.1.4. Koroner Dolaşımın Fizyolojisi

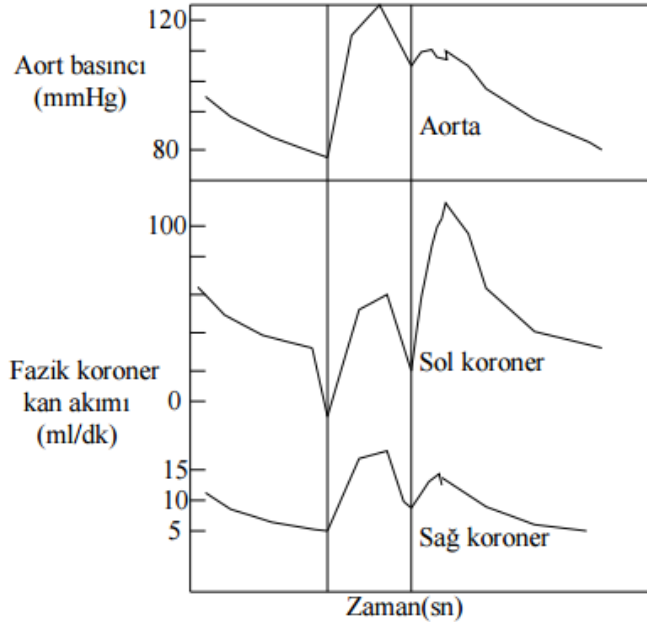
Normal koroner dolaşım, kalbe O_2 sağlamakla görevlidir ve koroner akım ihtiyaç halinde 5-6 kat artırılabilir (25). Koroner dolaşımın miyokarda ek oksijenli kan sağlama kapasitesine koroner vasküler rezerv denir. Koroner kan akımı (KKA) 70-90 ml/100gr/dk, O_2 tüketimi 8-10 ml/100gr/dk'dır. Koroner sinüs O_2 içeriği 5 ml/100 ml kan, % O_2 saturasyonu %30, pO_2 18-20 mmHg'dır. O_2 isteğindeki artış KKA artışıyla karşılanır (26).

2.1.4.1. Koroner Kan Akımını Etkileyen Fiziksel Faktörler

KKA'nın major belirleyicileri; arteriyel basınç gradyenti (aortik-sol ventrikül diyastolik basınç farkı) ve diyastol süresidir. Bununla birlikte aşırı yüksek diyastolik basınç, otoregülasyondan dolayı gereksiz perfüzyona neden olmaz. Diğer bir deyişle, perfüzyon basıncı çok düşük olduğu zaman koroner dolaşım maksimal dilatedir ve KKA lineer olarak perfüzyon basıncı ile ilişkilidir (27). KKA, miyojenik değişikliklerle sağlanan otoregülasyon ile oldukça geniş bir perfüzyon basıncı aralığında devam eder. KKA, ateroskleroz, konjenital anomaliler, tromboz ve vazokonstriksiyon gibi efektif perfüzyon basıncını azaltan bazı faktörlerle azalabilir (28).

Ventrikül sistoli sırasında, SV intramiyokardiyal basıncı, SV kavite basıncını veya sistolik aort basıncını aşar ve miyokard içine penetre olan damarlar belirgin şekilde kompresyona uğrarlar, ileri akım engellenir; hatta bazen geri akım oluşur (29). Sistol sırasında koroner damarların kıvrılma hareketi yapması (twisting) sonucu oluşan sıyrılma (shear) stresinin artışı ile de KKA engellenir (30).

Bunların sonucunda SV, kan akımının çoğunluğunu diyastolde alır; oysa sağ ventrikül sistol ve diyastolde hemen hemen eşit derecede kanlanır (Şekil 2). Buna bağlı olarak taşikardi esnasında O_2 tüketimi artışına ek olarak diyastol süresi de azalarak miyokard iskemisi kolaylaşır.



Şekil 2: Sağ ve sol koroner arterlerdeki fazik koroner kan akımının karşılaştırılması (29).

2.1.4.2. Koroner Kan Akımını Etkileyen Metabolik Faktörler

KKA, miyokard O₂ gereksiniminin artmasıyla doğrusal olarak artar . Bu artışın çoğu metabolik otheregölasyona sekonder olarak gelişen koroner vazodilatasyon ile gerçekleşir. Bu metabolik otheregölasyondan bazı metabolik vazodilatörler ve medyatörler sorumludur. AMP'nin yıkım ürünü ve güçlü vazodilatör özelliği olan adenzin koroner direncin (rezistans) metabolik kontrolünde major rol oynar (31). Diğer potansiyel medyatörler; diğer nükleotidler, CO₂, EDRF ve pH konsantrasyonudur (26).

Koroner dolaşımın normal kontrolünde medyatör olarak K⁺, Ca⁺⁺ veya osmolalite rol almaz. Parsiyel oksijen basıncının (pO₂) düşmesi, koronerlere direkt etkiden ziyade diğer medyatörlerinin salınımını etkileyerek koroner rezistansı etkiler. Lokal olarak üretilen Ag II, inotropik ve kronotropik etkilerinin yanında koroner akımı da düzenler (32). Endotel, NO ve endotelin gibi maddeleri salarak koroner tonusun modülasyonunda önemli rol alır (22).

Prostaglandinlerin (PG) çoğu koroner vazodilatasyon yapmalarına rağmen, koroner dolaşımın normal kontrolünde bir rolleri olup olmadığı bilinmemektedir. TromboksanA2 (TXA2), serotonin ve vazopressin vazokonstriktör etki yaparlar (33). Lokal ateroskleroz, bu vazokonstriktör etkileri artırabilir (34). Lokal endotel veya endotel fonksiyonu kaybı EDRF mekanizmasını bozar; bu durumda Ach paradoks etkiyle vazokostriksiyona neden olur (35).

2.1.4.3. Koroner Kan Akımını Etkileyen Humoral Faktörler

KKA'yı etkileyen bir çok humoral faktör vardır. Koroner damarlarda, katekolaminlerden NE ve epinefrin (E), direkt etki ile vazokonstriksiyonu, inotropi ve kronotropiyi artırır, indirekt etkiyle vazodilatasyon yapar. Dopaminin etkileri doza bağlı olarak değişir; düşük dozlarda hafif vazodilatasyon yapar. Ang-II direkt vazokonstriktör etki gösterirken PG E₂ ve F salınımını artırarak bu etkisini bir miktar azaltır. Vazopressinin yüksek konsantrasyonları direkt koroner vazokonstriksiyon yapar. Tiroid hormonları ve glukagon indirekt etkiyle vazodilatasyon yaparlar (36). Adenzin ve asetilkolin belirgin koroner vazodilatasyon yaparlar (36).

Polipeptidler de olasılıkla KKA regölasyonunda önemlidirler. Bradikinin, Substans P ve vazointestinal peptid (VIP) vazodilatör etkiyle akımı artırırılar. Nöropeptid tirozin-Y, sinir uçlarından NE ile birlikte salınır ve bazı durumlarda koroner

spazmda önemli rol oynar. Kalsitonin gen ilişkili peptid (CGRP), endotel bağımlı vazodilatasyon yapar; ancak bu peptidin rolü tam olarak bilinmemektedir (31, 37, 38). PG'lerden TXA₂, vazokonstriksiyon yaparken prostasiklin (PGI₂) vazodilatasyon yapar (36).

2.1.4.4. Koroner Kan Akımını Etkileyen Nöral Faktörler

Sempatik sinirler yaygın olarak koroner arter ve venlerde sonlanır. Büyük damarlarda α ve β_2 , küçük damarlarda dominant olarak β_2 adrenerjik reseptörler vardır; bu damarlar β_1 reseptör içermezler (39). Sempatik sinirlerin uyarılması direkt vazokonstriktör etki gösterir. Ancak bu etkiler, pozitif inotropik ve kronotropik etkiyle oluşan miyokard metabolizma artışına sekonder vazodilatasyonla yok edilir (40).

Deneyssel olarak parasempatik liflerin uyarılması Ach aracılı vazodilatasyon oluşturmaya rağmen intakt endotelde negatif inotropik ve kronotropik etkiyle sekonder vazokonstriksiyona neden olur. Ancak vasküler parasempatik innervasyon çok az olduğu için bu etkisi de belirgin değildir (40).

2.1.4.5. Koroner Kollateral Dolaşım

Koroner kollateral dolaşımın oluşum mekanizması ve uyarıcıları kesin olarak bilinmemektedir (41). Hipoksinin major etkisi vardır. Hipoksi, vazodilatör metabolitlerin salınımına yol açar. Önceden var olan, düz kas içermeyen, mikroskopik kollateral damarlarda duvar stresi ve basınç artar. Sonuç olarak damar duvarında hasar meydana gelir. Bu başlangıç hasarını, onarım süreçleri, konstrikte ve dilate edici ajanlara cevap verebilen düz kas hücrelerine sahip geniş lümenli-kalın duvarlı damarların gelişmesi takip eder. Bu yapılanmayla kollateraller; konstriktör ve dilatör uyarılara yanıt verebilir durumdadır (98). Fibroblast uyarıcı faktör, bu kollateral akımı artırıcı etki gösterir.

2.1.4.6. Koroner Kan Akımının Dağılımı

Kalp, klasik iskelet kasları gibi oksijen borçlanması özelliğine düşük oranda sahiptir. Enerji üretimi için neredeyse tamamıyla substrat oksidasyonuna bağımlı bir aerobik organdır. Miyokard özellikle endokard, vücuttaki en fazla oksijen gereksinimi olan dokudur (8-10 ml/O₂/dk/100gr ama iskelet kası 0.15 ml/O₂/dk/100gr). Son kanıtlar, SV'ye olan kan akımının O₂ isteğiyle yakın ilişkili olduğunu göstermiştir. Hayvan

deneylerinde, subendokardiyumun subepikardiyumdan %10-30 daha fazla O₂ tükettiği ve bu yüzden daha fazla kan aldığı gösterilmiştir (42). Ancak miyokard O₂ ihtiyacının arttığı durumlarda bu oran eşitlenir. İnsanda olan KKA, istirahatte her tabakada eşit orandadır. O₂ ihtiyacı arttığında (taşikardi, hipertrofi, yaşlanma, diyastolik basınç artışı gibi) ise subendokardiyal miyokard hasarına yol açar ve bu durum iskemi de ilk hasarın subendokardiyal tabaka da olmasını açıklayabilir.

2.2. KORONER YAVAŞ AKIM FENOMENİ

2.2.1. Giriş ve Etyopatogenezi

Göğüs ağrısı olan ve miyokard iskemisinin efor testi ya da miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) ile ortaya konduğu, ancak normal koroner anatomiye sahip hasta grubu ilk kez Kemp tarafından Kardiyak Sendrom X olarak tanımlanmıştır (1). Bu hastalarda anjina nedeni olarak koroner yatağın vazodilatör rezervinin azalması sonucu gelişen miyokard iskemisi gösterilmiştir (43, 44). Koroner yavaş akım fenomeni (KYAF), anjiyografik olarak koronerleri normal ya da normale yakın olanlarda anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişinin yavaş ve geç olmasıdır (7).

KYAF, akut koroner sendromlarla (AKS) ilişkili olarak gelişebildiği gibi (primer koroner yavaş akım), anjiyoplasti sonrasında da görülebilmektedir (sekonder koroner yavaş akım) (1, 3). Bu fenomen ile sıkça karşılaşılmasına rağmen altta yatan mekanizma ve klinik önemi tam olarak netlik kazanmamıştır.

KYAF'ı 1972 yılında ilk tanımlayan Tambe ve arkadaşları (ark.), bu fenomenin koroner mikrosirkülasyondaki anormalliklere bağlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (7). Ancak Van Lierde ve ark., koroner yavaş akımı (KYA) olan bir hastada ektazik koroner arterler ve normal koroner akım rezervi saptamışlar ve her hastada mikrosirkülasyonda bozukluk olmadığı, trombozis gibi faktörlerin de bu duruma yol açabileceği fikrini ortaya atmışlardır (45).

Mangieri ve ark., KYA'lı hastalarda ventriküllerden alınan biyopsilerde; kapiller endotelinde kalınlaşma, koroner kapiller lümen daralması, nükleusun normal morfolojisini kaybetmesi ve piknozis gibi küçük damar hastalığının histopatolojik bulgularını göstermişlerdir (46). Yine, mikrovasküler vazodilatör özelliği olan ve bir T-tipi kalsiyum kanal blokörü olarak bilinen mibefradil, KYA'lı hastalarda koroner akımı belirgin ölçüde düzeltmiştir (47, 50, 51).

Koroner arterlerin yapısını ve fonksiyonlarını detaylı olarak gösterebilen intravasküler ultrasonografi (IVUS) tekniği, fraksiyone akım rezervi (FFR) ve intrakoroner basınç (Pressure-Wire) ölçümlerinin gelişmesi ile normal koroner arter anatomisi olarak yorumlanan vakaların bazılarının gerçekte lümen daralması ve düzensizliğine yol açmayan koroner arter hastaları olduğu gösterilmiştir (48, 49).

Bu bağlamda, KYA'lı olan hastalarda yapılan araştırmalarda epikardiyal koroner arterlerde, boylu boyunca, lümeni daraltmayan yaygın kalsifikasyon, diffüz intimal kalınlaşma ve damar duvarında aterom plakları olduğu saptanmıştır (5, 6). Yine, bu çalışmalarda, mikrosirkülasyondaki direnç artışını gösteren proksimal-distal koroner arter basıncı arasında (15.84 ± 12.11 vs normal değer 1-10 mmHg) ve FFR değerleri (0.83 ± 0.13 vs normal değer 1.0) arasında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmış (55, 56).

Sonuçta, bu çalışmalar ile, KYAF'ın küçük ve büyük damarları tutan ve mikrovasküler dirençte artışa sebep olan aterosklerotik bir süreç olduğu kanaatine varılmıştır.

Bilindiği üzere koroner dolaşımın düzenlenmesinde, daha çok küçük arter ve arteriyoller düzeyinde olan, endotel aracılı metabolik otheregölasyon çok önemlidir ve bu regölasyonun en önemli araçları NO ve endotelindir (22, 26, 31, 32). Koroner arter hastalarında endotel fonsiyonlarının bozulduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Bu düşünceden yola çıkarak Sezgin ve ark.'nın yaptığı çalışmada, brakiyal arterde akım aracılı dilatasyonun KYA'lı hastalarda kontrol grubuna göre belirgin biçimde bozuk olduğu, nitrogliserine olan dilatör yanıtın azalmış ve bu disfonsiyonun akımın yavaşlama derecesi ile direkt ilişkili olduğu bulunmuştur (8).

Çelebi H. ve ark. da ET1 ile KYAF'ı ni araştırmışlar ve KYA'lı olan hastalarda ET1 konsantrasyonunun normal koroner artere (NKA) sahip bireylere göre daha fazla ve özellikle sigara içen grupta daha da belirgin olduğunu bulmuşlardır (57).

KYA'lı hastalarda, tüm bu patogenetik olayların sonucunda, iskeminin ve bunun klinik yansıması olan anjina pektorisin olması kaçınılmazdır. Miyokardiyal laktat oluşumu ve O₂ kullanımı gibi metabolik proçesler (58, 59), egzersiz EKG'si (48, 60, 63, 64) Talyum-201 ile yapılan MPS (58, 61, 62) ile bu hastaların %30-80'inde iskeminin varlığı kanıtlanmıştır.

2.2.2. Klinik Presentasyon

Tıkayıcı koroner arter hastalarında olduğu gibi bu hastalar, efor anginası (48, 58, 60, 61, 63, 64), stabil olmayan anjina pektoris (USAP) ve ST elevasyonu olmayan-MI (65), ST elevasyonlu MI (66, 67) şeklinde prezente olabilirler. Bazen de kateterizasyon

işlemi esnasında refleks yollarla (68) da oluşabilir. Hastaların %84'ünde 2 yıl içinde göğüs ağrısı tekrarlar ve sigara içenlerde göğüs ağrısının daha sık izlendiği gözlemlenmiştir (66).

Bu hastaların genel demografik özellikleri hakkında yeterli bilgi yoktur. Yapılan tez çalışmalarında hipertansiyon (HT) %58, sigara içimi %80, aile öyküsü %45, dislipidemi (HL) %45, diyabetes mellitus (DM) %22 oranında saptanmıştır.

2.2.3. Tanı

1985'te Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) çalışma grubunun oluşturduğu TIMI akım derecelendirilmesi, trombolitik yapılan hastalarda sorumlu arterdeki akımı değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır (Tablo 1) (70). Trombolitik ajanın etkinliği ve kötü sonuçlar açısından yüksek riskli olan hastaları seçmek için bu derecelendirme kullanılmıştır (71-76). Ancak görsel değerlendirme yapılması nedeniyle değerlendiren kişilerarası değişkenlik fazlaca olabilmektedir. Bu nedenle, koroner akımı standardize etmek için TIMI-4 çalışmasında (77), TIMI kare sayısı (The TIMI frame count, TFC) kavramı geliştirilmiştir.

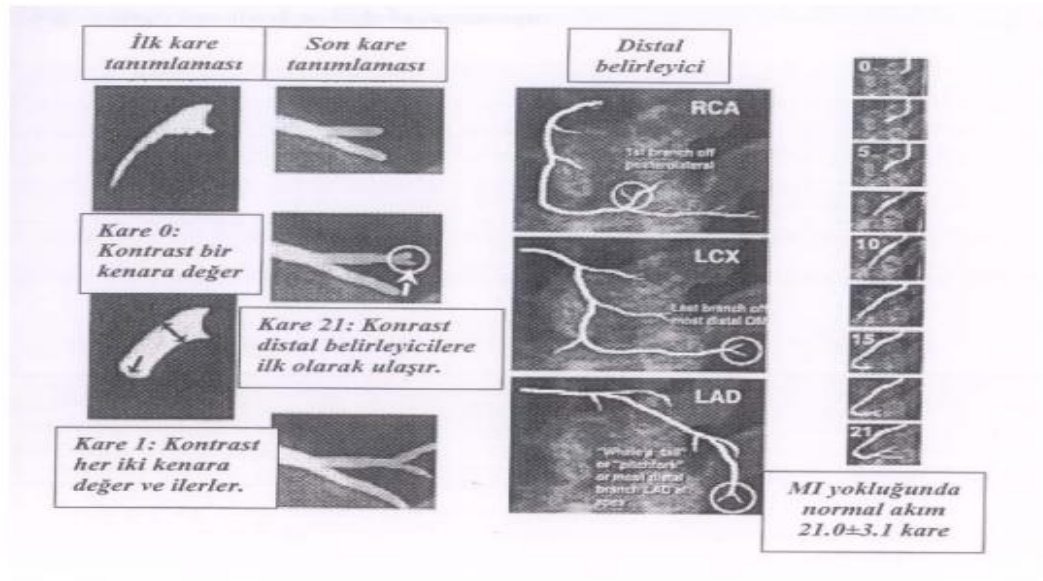
Tablo 1: TIMI akım derecelendirilmesi (78)

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

Sonrasında, Gibson ve arkadaşları, objektif ya da kantitatif olarak değerlendirilecek şekilde bunu düzenlemişlerdir (78). Bir koroner arterin, kontrastla dolmaya başlamasından distalde belirlenmiş bir noktaya ulaşması için gereken zaman

film-kare sayısı (cine-frame) olarak hesaplanmıştır. Şekil-3'te görüldüğü gibi, ilk kare, arter orijini tamamıyla doldurup her iki kenarına dokunması ve ilerlemeye başlaması olarak; son kare ise, her bir koroner için belirleyici bir distal damara ulaşması olarak belirlenmiştir. Sol ön inen arter (LAD) için bıyık “moustache” olarak adlandırılan apikal distal bifurkasyon, sirkumfleks arter (Cx) için sorumlu lezyonu kapsayan en uzun dalın distal bifurkasyonu, sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arterin (PL) ilk yan dalının çıktığı an son nokta olarak belirlenmiştir.

Yapılan ölçümlerde LAD'nin RCA ve Cx'e göre ortalama 1.7 kat daha uzun olduğu görülmüş ve hesaplanan LAD kare sayısı 1.7'ye bölünerek düzeltilmiş LAD TIMI kare sayısı (corrected LAD (cLAD)) elde edilmiştir. NKA saptanan 78 hastadan elde edilen verilere göre, LAD 36.2 ± 2.6 , Cx 22.2 ± 4.1 , RCA 20.4 ± 3.0 kare uzunluğunda saptanmıştır. Bu verilere göre, yapılan araştırmalarda bu değerlerin belirlenmiş standart sapmaları üzerinde kare sayısına sahip olan ve akımda yavaşlamaya neden olabilecek gözle görülebilen darlık vs.'ye sahip olmayanlar KYAF olarak adlandırılmıştır.



Şekil 3 : TIMI kare sayısı metodu. İlk ve son kare tanımlaması ve distal belirleyici noktalar görülmektedir (78).

2.2.4. Tedavi

KYAF'ın tedavisinde, üstünde uzlaşıya varılan ve klasikleşmiş bir tedavi modalitesi yoktur. Fakat tedavisinde anti iskemik ve endotel disfonksiyonuna yönelik medikasyonun etkili olduğu gösterilmiştir (80, 81, 47). Plateletlerde şekil bozukluğu ve MPV de olan artma ile (79) agregasyana eğilim olduğundan antiagregan ilaç verilebilir.

Endotel disfonksiyonunun patogeneizde rol alması statinleri akla getirmekte ve bu konuda yapılan bir çalışmada, 40 mg simvastatin ile MPS'de iskemi sahalarının boyutlarında azalma saptanmıştır (80). Atorvastatin ile yapılan diğer çalışmada, 8 hafta sonra atorvastatin kolunda koroner akım rezervinin iyileştiği görülmüştür (81).

İskemik kalp hastalığında sıkça kullanılan nitratların; nitrogliserin verilerek yapılan bir çalışmada, KYA olan hastalarda NO sentezi için gerekli enzim olmamasından dolayı, bu hastalarda etkili olamayacakları ileri sürülmüştür (82).

Mengieri ve ark. tarafından intrakoroner nitrogliserin ve intrakoroner dipiridamol verilerek yapılan bir çalışmada, dipiridamol ile opak maddenin geçiş hızında koroner arter çapı değişmeksizin artış olduğunu saptamışlardır (10). Kurtoglu ve arkadaşları ise oral dipiridamol ile KYA'da iyileşme saptamışlardır (11).

KKB'lerden verapamil ve diltiazem L-tipi kanalları bloke ederler ve bu kanalların mikrovasküler damarlarda bulunmaması nedeni ile KYAF'da tedavi amaçlı çok tercih edilmezler. Fakat T tipi KKB olan mibefradil, Betrame ve ark.nın yaptığı çalışmada, TIMI kare sayısında iyileşme sağlamıştır. Oral kullanımda ise angina sıklığını azaltarak hayat kalitesini artırmıştır (47).

Topal E ve ark. KYAF'da trimetazidinin; NO sentezinde ve angina semptomlarının iyileşmesinde etkili olabileceğini saptamışlardır (83).

NO sentezini artırarak endotel disfonksiyonunu düzeltebilen bir beta bloker olan nebivolol (122, 123), koroner yavaş akımı olan hastalarda teorikte faydalı olabileceği söylenebilir.

2.3. SOL ATRİYUM

2.3.1. Anatomisi

SA pulmoner venlerden gelen temiz kanı alan, ventrikül sistolü sırasında depo görevi yapan, ventrikül diyastolünün erken döneminde pulmoner venler ile SV arasında kanal görevi gören ve ventrikül diyastolünün son döneminde kasılarak içindeki kanı SV'ye boşaltan kalbin dört odacığından biridir (84).

SA sağ atriyumdan daha küçük olmasına rağmen duvar kalınlığı daha fazladır. SA kalp tabanının büyük bölümünü oluşturur. SA kalbin orta hattının üst kısmında, sağ atriyumun arkasında, özofagusun önünde, aortun altında, oval şekilli, ince duvarlı bir bölmedir. Alttan mitral anulus, iç yandan interatriyal septum tarafından sınırlandırılmıştır. Arka, üst ve dış yandan kalbin diğer bölmeleri ile temasta değildir. Sağ pulmoner arter ve pulmoner venler SA'nın üst kenarı boyunca uzanır. SA'nın arka duvarı özofagus, ön duvarı ise aort ile komşudur. SA'nın sağında ve önünde sağ atriyum, sol ön kısmında ve altında SV bulunur. SA'nın altı duvarlı bir yapısı vardır (88). SA, esas olarak SA kavitesi ve sol atriyal appendiks (auricula sinistra) olmak üzere iki bölümden oluşur. Bu iki boşluk dışarıdan sol atriyal koroner ven ve Marshall ligamenti, içlerinden ise appendiks ostiumu ile birbirinden ayrılır.

SA'nın arka duvarı düzgün, geniş ve oldukça konkavdır. Bu bölgede dört adet pulmoner ven orifisi bulunur. Sağ ve sol pulmoner venlerin orifisi sol atriyal boşluğun posterolateral (sol pulmoner venler) ve posteromedial (sağ pulmoner venler) tarafında bulunur. Sol ve sağ üst pulmoner venler anterosuperiora doğru yönelirken, alt pulmoner venler posterior atriyal duvara dik bir açıyla SA'ya girerler. SA'da ve pulmoner venlerin girişinde gerçek kapaklar bulunmaz fakat sol atriyal kas kitlesi pulmoner venlerin içine doğru bir miktar uzanır. Sonuçta ortaya çıkan kas kelepçesi atriyal sistolde sfinkter gibi davranır ve atriyal sistol ve mitral regürjitasyonu esnasında reflüyü azaltan bir yapı oluşturur fakat bu kas demeti fokal atriyal fibrilasyon kaynağı olabilir. SA'nın üst ve alt duvarları dar olup önemli bir yapı içermez. İç yan duvar aynı zamanda interatriyal septumun sol yüzünü oluşturur. İnteratriyal septumun alt kısmında açıklığı yukarı ve öne bakan foramen ovalenin kalıntısı olan falx septi atriorum bulunur. Konkavitesi yukarıya doğru yönelmiş bu çukurun kenarları yarım ay şeklinde görülür (85-87).

SA'nın ön tarafında mitral kapak bulunur. Dış yan ve sol duvar yapısı oldukça düzdür. Bu duvarın ön-üst kısmından sol atriyal appendiks çıkmazına ulaşılır. SA

boşluğunun iç yüzeyi düz olmasına rağmen sol atriyal apendiks iç yüzeyi pektinat kaslara bağlı olarak kaba bir duvar yapısına sahiptir (85-87).

2.3.2. Fizyolojisi

SA'nın dolması ve boşalması dört faz ile karakterizedir. Birinci faz mitral kapağın kapanmasından başlayan, açılmasına kadar süren rezervuar fonksiyonu gördüğü fazdır. Bu fazda SA'nın volümü ve basıncı devamlı artar. İkinci faz mitral kapağın açılmasıyla başlar, bu fazda atriyal volümün hızla azalmasıyla birlikte basınç düşer (pasif atriyal boşalma fazı). İkinci faz SA'nın volüm ve basıncındaki azalmanın durmasına kadar devam eder. Üçüncü faz atriyal diyastazis fazıdır, bu fazda SA volümü nisbeten sabit kalır fakat SV kompliyansından dolayı pulmoner venlerden SA'ya kan gelmeye devam eder ve basınç yükselir. Dördüncü faz atriyal kontraksiyon fazıdır, bu fazda atriyal volüm azalır ve mitral kapak kapanmadan hemen önce minimuma ulaşır (aktif atriyal boşalma fazı). Pik atriyal sistolik basınç bu fazda elde edilir. Pasif atriyal boşalma ve diyastazis esnasında kan pulmoner venlerden SA'ya direkt olarak akar. Aktif atriyal boşalma esnasında kanın bir kısmı pulmoner venlere geri gidebilir. Normal şahıslarda SA'daki volümetrik değişikliğin SV stroke volümüne oranı kabaca yüzde ellidir. SA da SV gibi Frank-Starling prensibine uygun olarak çalışır (89).

2.3.3. Fonksiyonları

Sol atrial fonksiyon, hem normal hem de hastalıklı kalplerde büyük önem taşır. SA, SV sistolu esnasında kanın depolanması ve toplanması için bir rezervuar olmakla kalmaz, aynı zamanda geç ventriküler dolumu arttıran bir kontraktıl pompa olarak da fonksiyon görür. Kalp debisinin oluşumunda SA işlevleri önemli bir yere sahiptir (91). Bu işlevler, mitral giriş akımlarının (E, A, E/A) pulse Doppler, Em, Am, E/Em gibi parametrelerin doku Doppler, SA boyut, hacimlerinin 2 boyutlu (2B), M-mod, modifiye Simpson metodları ile ekokardiyografik olarak ölçülmesi ile değerlendirilir. Doppler parametreleri ön yük, kalp hızı gibi bir çok değişkenden etkilenir. Aksine sol atriyal volümler akut değişikliklerden daha az etkilenir ve subakut ve kronik diyastolik fonksiyonları gösterir (121).

İşlevleri üçe ayrılır: Rezervuar işlevi, SV'nin kasılması ve izovolümetrik gevşeme süresince pulmoner venöz sistemden gelen kanın depolanmasını; geçiş

(conduit) işlevi, diyastolün erken fazında kanı SV'ye aktarmasını; pompa işlevi ise geç diyastolde aktif kasılmasını temsil eder (92).

SA'nın fonksiyonları özellikle mitral ve aort stenozu, hipertrofik kardiyomiyopati gibi ventriküler dolum için atrial katkının çok gerekli olduğu durumlarda önem taşır. SA ard yükündeki artış, SA'da çeşitli anotomik ve fizyolojik değişikliklere neden olur. Atrial miyositlerdeki aşırı gerilim, bu hücrelerin çeşitli biyokimyasal yanıtlar üretmesine ve atrial hipertrofi için büyüme faktörleri salgılamasına neden olur. Sonuçta sitokin üretimi ve nörohormonal aktivasyonun neden olduğu sistemik bir yanıt oluşur. Eğer miyositlerin maruz kaldığı bu stres devam ederse adaptif mekanizmalar yetersiz kalır, geri dönüşümsüz miyosit hasarı ve apoptotik hücre ölümü meydana gelir. Bu kardiyovasküler hastalıklar sonucunda sol atriyal dilatasyon, atrium duvarında fibrozis ve atriyal kas bandlarında disorganizasyon meydana gelir (124, 125). Kas bandlarında ki bu değişiklikler iletim hızlarında farklılıklara ve refrakter periyod homojenitesinde bozulmaya yol açar. Otomatik fokus veya reentriye bağlı oluşan prematür atrial aktivasyonlar atriyal fibrilasyonu presipite edebilir (126).

Framingham çalışmasında; kardiyovasküler hastalık ile birlikte SA boyutlarındaki artışın ve fonksiyonlarındaki azalmanın yüksek inme, ölüm ve atriyal fibrilasyon oranlarına neden olduğu gösterilmiştir (90). SA fonksiyonları, SV sistolik ve diyastolik işlevlerinin anlaşılmasında yararlı bir parametre olması dışında kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin bağımsız öngörücüsüdür (93, 94). Yukarıda bahsedilen nedenlerden dolayı tüm kardiyak hasta gruplarında sol atriyal fonksiyon ekokardiyografik olarak dikkatle değerlendirilmelidir.

SA volümleri özellikle KAH'da hastalığın mortalitesi ve yaygınlığıyla ilişkili olarak yükselmektedir. SA volümü, sol atriyal basıncın süresi ve ciddiyeti konusunda bilgi vermektedir, yani özellikle kronik süreçle seyreden KAH'ın etkileri üzerine önemli bilgiler verir.

T Tsang, M. Barnes ve ark. da sol atriyal volüm indeksinin diyastolik fonksiyonların hassas morfofizyolojik göstergesi olduğunu ve gelecekteki kardiyovasküler mortalite ve morbidite açısından kullanışlı bir parametre olduğunu belirtmişlerdir (99). Moller ve ark. da MI sonrası artan SA volüm indeksinin mortalitenin güçlü prediktörü olduğunu, SV sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında

daha fazla bilgi verdiğini göstermişlerdir (113). Prichett ve ark. SA volüm indeksinin diyastolik disfonksiyon şiddeti ile yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir (121).

Aksakal ve ark. KYA'ı olan hastalarda zirve sistolik strain süresinin kontrol grubuna göre belirgin uzadığını saptamışlardır (52).Zirve sistolik strain süresinin uzaması miyokardın bölgesel fonksiyon bozukluğunu göstermektedir.

İskemide SV relaksasyon ve diyastolik esnekliğinde akut geri dönüşümlü değişiklikler; miyokardiyal ATP azalmasına, sarkoplazmik retikulumdaki Ca^{++} pompasının bozulmasına ve hücre içi Ca^{++} artışına bağlıdır. Diyastolik fonksiyon bozukluğu iskemi şiddeti ile ilgilidir (127).

Bozkurt ve ark., İltimür ve ark., akut anterior miyokard infarktüsü geçiren EF'si normale yakın hastalarda, iskemi sonucunda gelişen diyastolik disfonksiyona bağlı olarak SA volümlerinde belirgin değişiklik saptamışlardır (118, 119).

Li Y, Wang Y ve ark., Süner ve ark., KYA olan hastalarda SV diyastolik fonksiyonlarının anlamlı oranda bozulduğunu göstermişlerdir (12, 53, 96).

KYAF'ın SV'de iskemi sebeplerinden olduğu daha önce gösterilmiş olup, SV diyastolik disfonksiyonuna sebep olabilir. Bundan dolayı SA fonksiyonlarını etkileme potansiyeline sahiptir.Bu çalışmamızın amacı; KYA'nın SA fonksiyonlarına olan etkisini araştırmaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya retrospektif olarak hastanemizde Ocak 2012-kasım 2014 tarihleri arasında yapılan koroner anjiyografiler içinde, Gibson ve ark.'nın belirlediği kriterlere göre (78) en az bir koroner arterinde KYA saptanan 50 kişi hasta grubu olarak, koroner anjiyografisi normal olan 40 kişi kontrol grubu olarak alındı. Her iki grupta da kararsız angina, kararlı angina veya invaziv olmayan testlerde miyokart iskemisi saptanan kişilerde elektif koroner anjiyografi yapıldı.

3.2. Dışlama Kriterleri

Aşağıdaki dışlanma kriterlerinden birine sahip hastalar çalışma dışı bırakıldı.

- 1- Koroner arterlerinde anlamlı darlığı olanlar
- 2- Geçirilmiş MI ve mekanik revaskülarizasyon işlemi
- 3- Sol ventrikül sistolik fonksiyonları %50'nin altında olanlar
- 4- Sinüs ritmi dışındaki hastalar
- 5- Sol ve sağ dal bloğu olan hastalar
- 6- Hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar
- 7- Kontrolsüz hipertansif hastalar,
- 8- Dekompanse kalp yetersizlikli hastalar
- 9- Hafif dereceden fazla kalp kapak hastalığı olan hastalar
- 10- Konjenital kalp hastalığı
- 11- Kronik böbrek hastalığı

3.3. Demografik Özellikler

Hastalara öncesinde HT, DM, HL, sigara içimi, aile anamnezi varlığı sorularak kaydedildi. Hastaların kilo, boy, vücut yüzey alanı (VYA), vücut kitle indeksi (VYI), bel çevreleri ölçülüp kaydedildi.

HT; kan basıncı 3 farklı ölçümde $\geq 140\text{mmHg}$ ve/veya $\geq 90\text{mmHg}$ veya antihipertansif ilaç kullanımı ile belirlendi. DM; Amerikan Diyabet Birliği kriterlerine göre plazma açlık glukozu $\geq 126\text{mg/dl}$ (veya 2-h postprandiyal glukoz $>200\text{mg/dl}$) ve /veya antidiyabet ilacı kullananlar olarak belirlendi. HL; The Adult Treatment Panel III (ATP III) of the National Cholesterol Education Program kriterleri baz alınarak LDL

kolesterol seviyesine göre, hiçbir risk faktörü olmayanlarda $\geq 160\text{mg/dl}$, 65 yaş üstü ve HT olanlarda $\geq 130\text{mg/dl}$ ve bilinen KAH'ı, periferik arter hastalığı ve DM olanlar ile 3 yada daha fazla risk faktörü olanlarda $\geq 100\text{mg/dl}$ olarak kabul edilmiştir. Sigara ve alkol kullanıcıları; son bir yıl içinde halen aktif olarak bu maddeleri kullananlar olarak kabul edildi. Aile anamnezi; erkeklerde 55, bayanlarda 65 yaşından önce kardiyovasküler olay geçirmiş kişiler olarak alındı.

3.4. Koroner Angiografi

Koroner anjiyografiler standart Judkin's tekniği kullanılarak femoral arter yoluyla yapıldı (95). Kontrast madde olarak lopremide(Ultravist 370/100ml) kullanıldı ve her poz için 6-8ml kontrast madde manuel olarak injekte edildi. Koroner arterler sağ ve sol oblik planda, kranyal ve kaudal açılarda saniyede 12 kare hızda (12 fps) görüntülendi ve digital imaging and communications in medicine (DICOM) programıyla CD'ye aktarıldı.

Koroner kan akımının kantitatif ölçümü için TIMI kare sayısı metodu kullanıldı (78). Daha önce tanımlandığı gibi, her bir koroner arter için distal belirleyici noktalara kontrastın ulaşması için geçen zaman kare sayısı olarak ifade edildi. Başlangıç noktası olarak, kontrast maddenin arterin her iki kenarına değip ilerlemeye başladığı an; son nokta olarak, kontrast maddenin LAD için moustache (bıyık) denilen distal dallanma noktasına ulaştığı an, RCA için posterolateral arterin ilk yandalını verdiği an, Cx için en uzun dalın distal bifurkasyonu görüntülediği an alındı. LAD diğerlerinden daha uzun seyirli olduğu için bulunan değer 1,7'ye bölünerek standardize edildi. 12 fps hızda yapılan çekimle elde edilen kare sayıları, Gibson ve ark.'nın yaptıkları araştırmada 30 fps hızda çekim yapmaları nedeniyle 2.4 sabit sayısı ile çarpıldı. LAD için 36.2 ± 2.6 , Cx için 22.2 ± 4.1 , RCA için 20.4 ± 3.0 değerlerinin verilen standart sapmaları üzerinde kare sayısına sahip en az bir koroner arteri olan hastalar, dışlama kriterleri göz önüne alınarak, KYAF olarak belirlendi.

3.5. Ekokardiografi

Tüm hastaların standart M-mod, 2B görüntüler, spektral ve renkli akım Doppler kayıtları 3,5 Mhz prob kullanarak GE Vingmed Vivid S-5 ekokardiyografi cihazı ile eşzamanlı EKG kullanılarak yapıldı. Ekokardiyografik inceleme tek bir araştırmacı

tarafından yapıldı. Görüntüler 10 dakikalık istirahat sonrası lateral dekübitus pozisyonunda, ekspiryum sonunda, kaydedildi. Değerlendirmelerde ardışık 3 ölçümün ortalaması alındı ve hasta kayıt formlarına kaydedildi.

3.5.1 Sol Ventrikül M-mod Ölçümleri

Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti önerilerine uygun olarak parasternal uzun eksen planda sol ventrikül diyastol sonu çapı (SVDSÇ) ve sol ventrikül sistol sonu çapı (SVSSÇ), septal (İVS) ve posteriyor duvar kalınlıkları alınarak yapıldı (96). Teicholtz's formülü ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) hesaplandı [$SVEF = \frac{\text{sol ventrikül diyastol sonu volümü} - \text{sol ventrikül sistol sonu volümü}}{\text{sol ventrikül diyastol sonu volümü}} \times 100$].

3.5.2. Sol Ventrikül Pulse Ve Doku Doppler Ölçümleri

Pulse dalga Doppler hız kayıtları apikal dört boşluk görüntüde örneklem volüm mitral kapakçık uçlarına konularak ve ardışık üç siklusun görüntüsü incelenerek yapıldı. Mitral erken zirve hızı (E), mitral geç zirve hızı (A), izovolumetrik gevşeme zamanı (IVRT) ve E dalga deselerasyon zamanı (DT) değerlendirildi.

Doku Doppler incelemede apikal dört boşluk penceresinde anülüs ve duvar bileşkesine örneklem volüm konularak SV lateral duvar anülüsüne ait kayıtlar alındı. Doku Doppler değerlendirme ile mitral lateral duvarı üzerinden sistolik miyokart hızı (Sm), erken diyastolik hızı (Em) ve geç diyastolik hız (Am) hesaplandı. Hastalarda E/A ve E/Em oranı hesaplandı. Her parametre için arka arkaya alınan üç ölçümün ortalaması alındı.

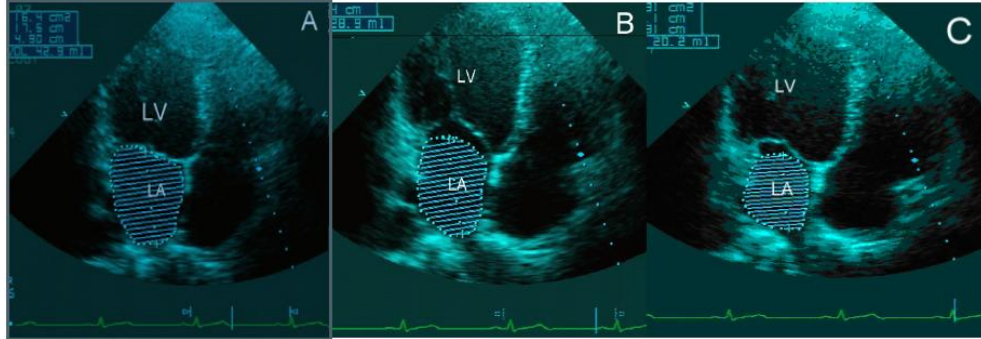
3.5.3. Sol Atriyum Volümlerinin Ekokardiyografik Değerlendirilmesi

Standart ekokardiyografik değerlendirme sonrası, SA boyutları ve volümleri ayrıntılı olarak incelendi. SA boyutları parasternal uzun eksen ve apikal dört boşluk görüntülerden faydalanılarak ölçüldü. Apikal dört boşluk penceresinden modifiye Simpson metodu kullanılarak SA volüm ölçümleri yapıldı. Atriyal volümler tüm hastalarda VYA'ya göre düzeltildi. Ölçümler 3 şekilde gerçekleştirildi:

1- SA maksimum volümü (Volmax), mitral kapağın açılmasından hemen önce ölçüldü (Şekil 4A).

2- EKG’de P dalgasının başlangıcına uyan anda ‘‘ preatrial kontraksiyon volümü ’’ (Volpre-A) ölçüldü (Şekil 4B).

3- SA minimum volümü (Volmin) mitral kapağın kapanması anında ölçüldü (Şekil 4C).



Şekil 4: Sol atriyal volümlerin ekokardiyografik olarak apikal dört boşluktan ölçülmesi (119).

SA boşalma volümleri eldeki volümlerden faydalanılarak hesaplandı.

Tablo 2: Sol atriyal boşalma volüm ve fraksiyon formülleri

SA pasif boşalma volümü (SAPBV)=Volmax – Volpre-A
SA pasif boşalma fraksiyonu (SAPEF)=SAPBV / Volmax
SA ‘‘ kondüit ’’ volümü (SACV)=sol ventrikül stroke volümü – (Volmax-Volmin)
SA aktif boşalma volümü (SAABV)=Volpre-A – Volmin,
SA aktif boşalma fraksiyonu (SAAEF)=SAABV / Volpre-A,
SA total boşalma volümü (SATEV)=Volmax – Volmin,
SA total boşalma fraksiyonu (SATEF)=SATEV / Volmax’ dır.

3.6. İstatiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 13 paket bilgisayar programı kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma, kategorik değişkenler ise yüzde olarak ifade edildi. İki grup arasındaki değerlerin karşılaştırmasında, normal dağılıma sahip sürekli değişkenler için Student t-testi, normal olmayan dağılıma sahip değişkenler için Mann Whitney U Testi, kategorik değişkenler için Ki-kare testi, Fischer's Exact testi uygulandı. Değişkenler arası korelasyon analizi için Pearson korelasyon analizi yöntemi kullanıldı Sol atriyal ejeksiyon fraksiyonu üzerindeki etkili faktörlerin belirlenmesi amacıyla Logistic regresyon analizi yapıldı. Tüm değerlendirmelerde $p<0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.7. Çalışma protokolü

Çalışma ile ilgili protokol hazırlandıktan sonra, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (**Onay tarihi:** 26/12/2014 ve **numarası:**190). Çalışmaya alınan tüm hastalara ikinci Helsinki deklarasyonunda bildirilen, insan üzerinde yapılan araştırmalardaki etik prensiplere uygun olarak çalışma hakkında bilgi verildi.

4. BULGULAR

4.1. Temel Klinik Bulgular

Çalışmamıza toplam 90 hasta alındı. KYA'ı olan 50 hasta ve koroner anjiyografisi normal olan 40 hasta kontrol grubu olarak alındı. Her iki grup arasında yaş, HT, DM, sigara, sistolik ve diyastolik TA, kalp hızı, VKİ, VYA açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Çalışmaya katılanların 50'si (%55.6) erkek ve 40'ı (%44.6) kadındı. Cinsiyet açısından her iki grup kıyaslandığında KYA grubunda erkek lehine istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.02$). Hiperlipidemi; KYA grubunda daha yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.01$).

Tablo 3: Temel klinik bulgular

Grup	KYA N:50	Kontrol N:40	p
Erkek/Kadın (n, %)	40/10 %80/%20	23/17 %57.5/%42.5	0.02
Yaş (yıl)	48.6±12.5	47.8±6	AD
Vücut yüzey alanı (VYA) (m ²)	1.98±0.22	1.91±0.14	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	120.4±11.7	119.5±13	AD
Diyastolik kan basıncı (mmHg)	73±8,9	74.8±9	AD
Kalp hızı (atım/dk)	72.8±10	78.9±9	AD
Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m ²)	28±3.6	27.4±3.2	AD
Hiperlipidemi (n, %)	19/%38	6/%15	0.01
Sigara (n, %)	22/%44	14/%35	AD
Hipertansiyon (n, %)	10/%20	14/%35	AD
Diyabetes mellitus (n, %)	3/%6	3/%7.5	AD

AD: Anlamlı Değil

4.2. Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar parametreleri; PLT, MPV, Nötrofil, N/L oranı, RDW, CRP, LDL, HDL iki grup arasında istatistiksel olarak farklı saptandı. Diğer parametreler arasında fark yoktu. İstatistiksel olarak farklı saptanan tüm parametreler KYA grubunda yüksek saptandı.

Tablo 4: Laboratuvar Bulguları

Grup	KYA N:50	Kontrol N:40	p
WBC	8.7±2.29	8.2±2	AD
HGB	14±1.9	13.89±1.59	AD
HCT	42.4±5.3	42.2±4.5	AD
PLT	245±56.3	221±27.7	0.01
MPV	8.4±0.9	7.9±0.7	0.01
Nötrofil	5.6±2.1	4.7±1.4	0.02
Lenfosit	2.4±0.8	2.6±0.18	AD
Nötrofil/lenfosit oranı (N/L)	2.59±1.6	1.8±0.52	0.01
RDW	13.9±1.0	13.4±0.6	0.006
Kreatinin (mg/dl)	0.83±0.19	0.77±0.14	AD
CRP	4.6±4.8	0.9±0.7	<0.001
Glukoz (mg/dl)	102.2±18	103.5±22	AD
Total Kolesterol (mg/dL)	189.4±48	179.4±32	AD
LDL Kolesterol (mg/dL)	108.9±31	91.8±24	0.006
HDL Kolesterol (mg/dL)	41.3±10	51.7±14	<0.001
Trigliserid (mg/dl)	190.7±122.3	157.8±94.5	AD

AD: Anlamlı Değil

4.3. Ekokardiografi Bulguları

Ekokardiyografik parametrelerden EF, SVDSÇ, SVSSÇ, SVDSV, SVSSV, IVS, A, Sm açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. E, E/A, Em her iki grup arasında istatistiksel olarak farklı ve KYA grubunda daha düşük; SA , Am, E/Em, SAVmax, SAVmin, SAVpreA, indeks volümler, SAABV, LATEV, SAAEF her iki grup arasında istatistiksel olarak farklı ve KYA grubunda daha yüksek saptandı. SAPBV, SAPEF SAVconduit ve istatistiksel olarak farklı ve KYA grubunda daha düşük izlendi.

Tablo 5: Sol ventrikül 2B, M-mod ve diyastolik parametreleri

Grup	KYA N:50	Kontrol N:40	p
EF (%)	60.1±3	60.3±2.4	AD
SVDSÇ (cm)	4.7±0.27	4.43±0.22	AD
SVSSÇ (cm)	3.0±0.27	2.9±0.48	AD
IVS (cm)	1.13±1.0	1.0 ± 0.09	AD
SVDSV (ml)	73.1±21.5	71.2±13.6	AD
SVSSV (ml)	34.8±9.1	30.1±6.9	AD
SA diameter (cm)	3.6±0.2	3.39±0.15	<0.001
Mitral-E (m/s)	0.65±0.11	0.73±0.1	<0.001
Mitral-A (m/s)	0.68±0.16	0,66±0.14	AD
E/A	0.99±0.22	1.16±0.28	0.003
Em (m/s)	0.099±0.019	0.12±0.025	<0.001
Am (m/s)	0.12±0.027	0.10±0.02	0.01
Em/Am	0.83±0.19	1.2±0.29	<0.001
Sm	0.095±0.024	0.092±0.020	AD
E/E'	7.1±2.1	5.9±1.3	0.003

AD: Anlamlı Değil

Tablo 6: SA volüm, indeks volüm ve fraksiyonları

Grup	KYA N:50	Kontrol N:40	p
SAVmax (ml)	33±10	21.6±4.6	<0.001
SAVImax (mL/m²)	16.6±4.6	11.3±2.1	<0.001
SAVmin (ml)	12.7±5.2	9.5±2.5	<0.001
SAVImin (mL/m²)	6.4±3.3	5.0±1.3	<0.001
SAVpreA (ml)	25.4±7.6	13±3.5	<0.001
SAVIpreA (mL/m²)	12.8±2.8	6.8±2.6	<0.001
SATEV (mL)	20.3±7.5	12.1±2.8	<0.001
SATEVI (mL/m²)	10.1±3.6	6.3±1.5	<0.001
SAPBV (mL)	7.6±3.8	8.6±2.6	0.01
SAPBVI (mL/m²)	3.8±1.9	4.5±1.4	0.01
SAABV (mL)	12.3±3.8	3.5±2.1	<0.001
SAABVI (mL/m²)	6.2±1.9	1.85±0.8	<0.0001
SACV (mL)	22.5±11.1	29±6.2	<0.001
SAVICV (mL/m²)	11.3±5.1	15.1±2.9	<0.001
SATEF (%)	61.4±9.4	57.3±6.4	AD
SAPEF (%)	23±9.1	39±9.6	0.003
SAAEF (%)	48±12.8	27±9.1	0.008

AD:Anlamlı Değil

4.4. Koroner Anjiyografi Bulguları

Koroner anjiyografik parametrelerin hepsinde her iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptandı. Beklendiği gibi KYA grubunda frame sayısı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı.

Tablo 7: Koroner anjiyografi bulguları

Grup	KYA N:50	Kontrol N:40	p
Frame LAD	36±8.9	29.5±2.5	<0.001
Frame CorLAD	20.5±5.1	17.3±1.5	<0.001
Frame CX	24.3±7.8	20.7±2.4	0.006
Frame RCA	26±8.7	19.6±1.7	<0.001
Frame MEAN	28.7±5.6	23.3±1.7	<0.001

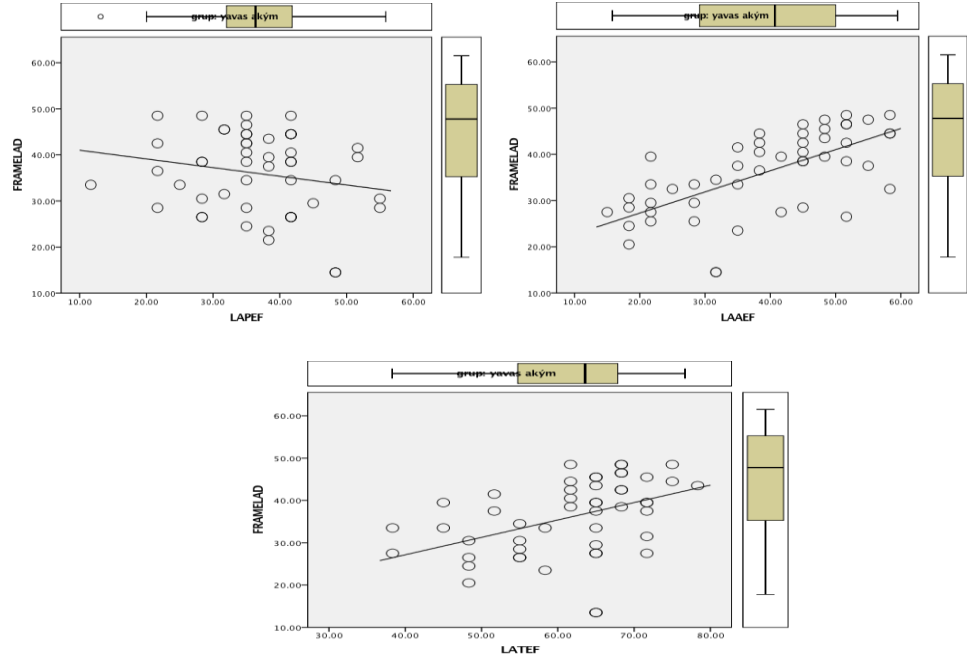
4.5. Olguların Korelasyon Değerleri

Frame LAD ile SAAEF arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu gözlemlendi ($r=0.66$, $p<0.001$). Frame LAD ile E/Em arasında da anlamlı pozitif ilişki izlendi ($r=0.34$, $p<0.001$). Frame LAD ile SAPEF, SAAEF, SATEF arasındaki ilişkiyi gösteren grafikler şekil 5 te gösterilmiştir. Frame CX ile SAPEF, SAAEF, SATEF arasındaki ilişkiler şekil 6 da gösterilmiştir. Frame RCA ile SAPEF, SAAEF, SATEF arasındaki ilişkiler şekil 7 de gösterilmiştir.

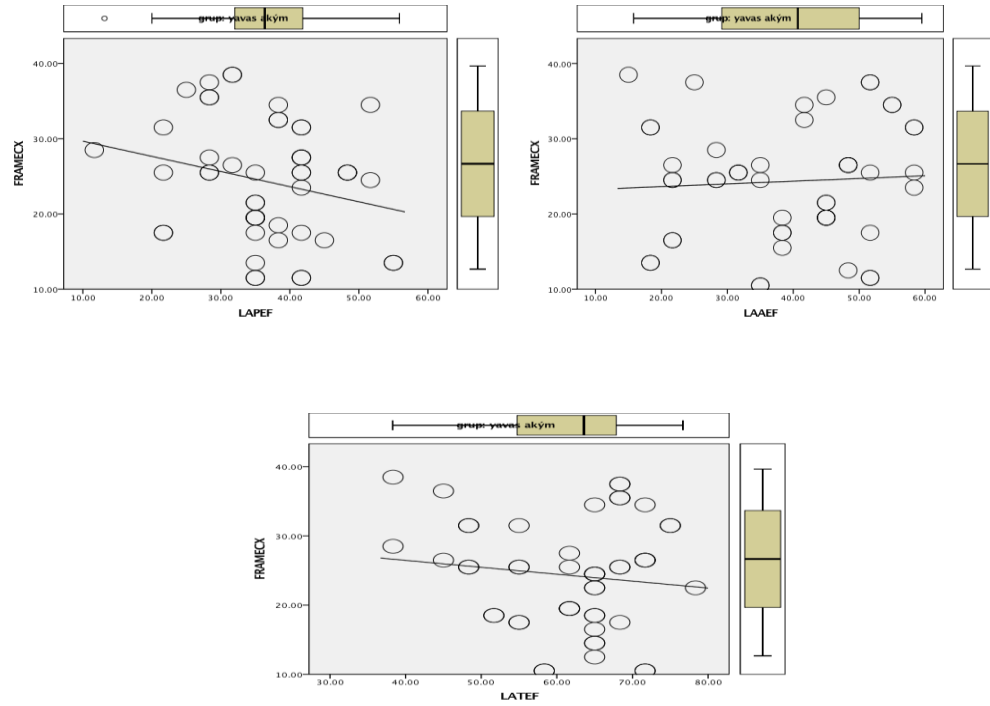
SAAEF ile E/A oranı arasında anlamlı negatif korelasyon izlendi ($r=-0.4$, $p=0.003$). SAPEF ile E/A arasında pozitif anlamlı ilişki izlendi ($r=0.44$, $p<0.001$). Mean Frame ile SAAEF arasında anlamlı pozitif bir korelasyon izlendi ($r=0.4$, $p=0.002$). Mean Frame ile SAAEF arasında ilişki ile SAAEF ve E/A arasındaki ilişki şekil 8 de gösterilmiştir.

Tablo 8: Korelasyon tablosu

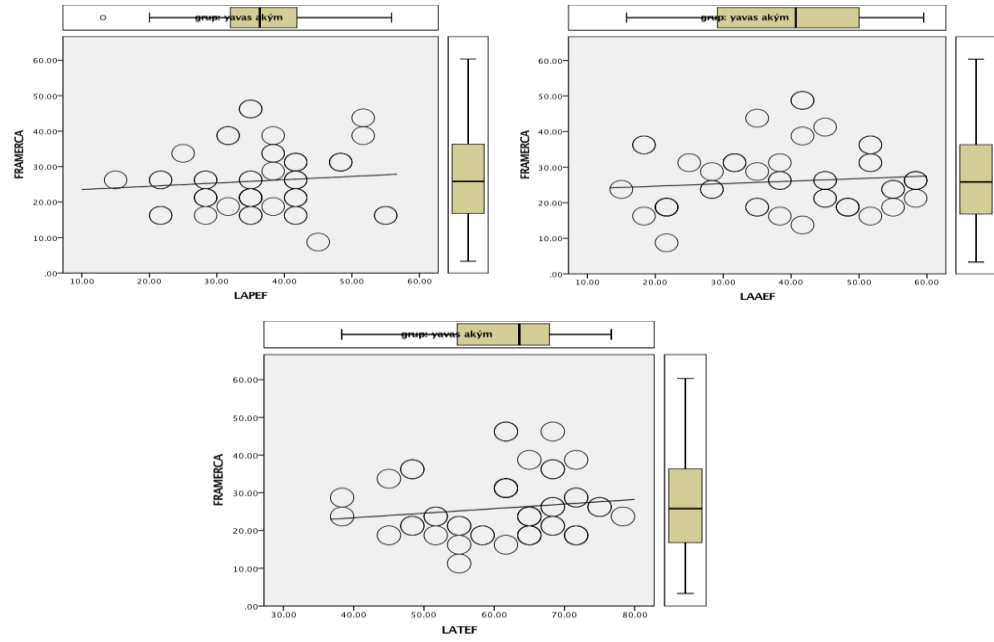
	SAPEF	SAAEF	SATEF	E/A	E/Em
Frame LAD	r=-0.19 p=0.1	r=0.66 p<0.001	r=0.43 p<0.001	r=0.4 p=0.004	r=0.341 p<0.001
Frame CorLAD	r=-0.28 p=0.04	r=0.1 p=0.2	r=-0.17 p=0.9	r=0.31 p=0.024	r=0.01 p=0.9
Frame CX	r=-0.2 p=0.1	r=0.05 p=0.6	r=-0.12 p=0.4	r=-0.27 p=0.59	r=0.06 p=0.66
Frame RCA	r=0.1 p=0.5	r=0.10 p=0.4	r=0.13 p=0.36	r=-0.1 p=0.46	r=0.08 p=0.56
Mean Frame	r=-0.16 p=0.26	r=0.42 p=0.002	r=0.24 p=0.09	r=-0.24 p=0.08	r=0.3 p=0.07
SAPEF	1	r=-0.14 p=0.33	r=0.52 p<0.001	r=0.44 p<0.001	r=0.12 p=0.38
SAAEF	r=-0.13 p=0.34	1	r=0.76 p<0.001	r=-0.40 p=0.003	r=0.14 p=0.33
SATEF	r=0.52 p<0.001	r=0.76 p<0.001	1	r=-0.05 p=0.70	r=0.17 p=0.21



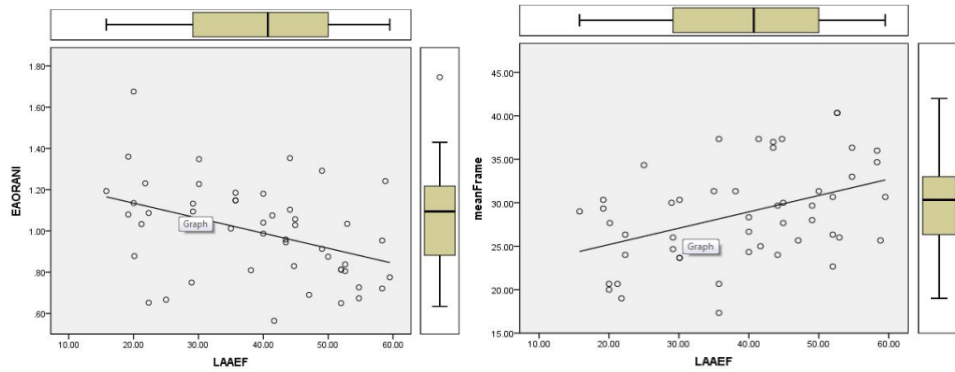
Şekil 5 : Frame LAD ve SAPEF, SATEF, SAAEF arasındaki korelasyonları gösteren grafikler



Şekil 6 : Frame CX ile SAPEF, SAAEF, SATEF arasındaki korelasyonları gösteren grafikler



Şekil 7: Frame RCA ve SAPEF, SAAEF, SATEF arasındaki korelasyonları gösteren grafikler.



Şekil 8: SAAEF ile E/A, Mean Frame ile SAAEF arasındaki korelasyon grafikleri

6. TARTIŞMA

KYAF, anjiyografik olarak koronerleri normal ya da normale yakın olanlarda anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişinin yavaş ve geç olmasıdır (7). AKS tanısıyla (sıklıkla kararsız angina), koroner anjiyografi yapılan hastaların %1'inde KYA gözlenmektedir (103). TIMI-III çalışmasında kararsız angina pektoris tanısıyla koroner anjiyografi yapılan hastaların %4'ünde koronerlerin normal ya da, önemsiz KAH olduğu tesbit edilmiştir (104). Bu hastalarda koroner doluşların anjiyografik olarak belirgin yavaşlamış olduğu gözlemlenmiştir.

KYA, fizyopatolojisi ve kliniği tam olarak açıklığa kavuşturulamamış bir fenomendir. Etyopatogenezini açıklamaya yönelik birçok mekanizma öne sürülmektedir. En önemli mekanizma mikrovasküler rezerv anormalliği olup, endotelial fonksiyonlarda bozukluk, vazokonstriktör yanıtın artması, endotelinin fazla salınması, NO seviyesinin azalması, intrensek faktör bozuklukları veya adrenerjik hiperaktivasyon ileri sürülen diğer mekanizmalardır (7, 11, 100-102).

Ateroskleroz; erken çocukluk döneminden itibaren başlayan kronik, multifaktöriyel ve progressif bir süreçtir. Ateroskleroz, sadece koroner arterlerle sınırlı olmayıp yaygın ve sistemik bir hastalıktır. Büyük arterleri, orta boy arterlerden daha önce etkilemeye başlar (106). Aterosklerozun erken evrelerinde, ilerleyici değişiklikler damar duvarı içinde gerçekleşmektedir. Damar duvarında oluşan depositlerin, lümeneye doğru değil de dışa doğru itilmeye sebep olması, pozitif yeniden şekillenme (remodelling) olarak adlandırılmaktadır. Koroner arterlerde meydana gelen bu erken evre değişiklikleri koroner anjiyografi ile tesbit etmek mümkün olmamaktadır. IVUS'un kullanıma girmesi ile bu değişikliklerin tespiti doğru bir şekilde sağlanmıştır. Son zamanlarda yapılan intrakoroner ultrasonografi çalışmalarında KYA hastalarının koronerlerinde aterosklerotik değişikliklerin olduğu, bu lezyonların lümenenden ziyade media tabakasına doğru ilerlediği ve damar duvarında yaygın kalsifikasyon, diffüz intimal kalınlaşma, damar duvarında aterom plakları olduğu gözlenmiştir (48, 49, 52, 54). Yine bu çalışmaları destekler nitelikte Avşar ve ark. karotis intima medya kalınlığı ile TIMI kare sayısı arasındaki ilişkiyi araştırmış ve güçlü bir bağ olduğunu bulmuşlardır (107). Bu yeni bilgiler ışığında KYA'nın aterosklerotik KAH'ın erken bir süreci olduğu kanaati doğmuştur.

KYA hastalarının prognozunun iyi olduğu düşünülse de semptomların devam etmesi, AKS'ye aday olmaları nedeniyle çok da masum olmadıklarına inanılmaktadır (108, 109). Amasyalı ve ark. sundukları bir olguda her üç damarında KYA olan bir hastanın malign ventriküler fibrilasyon nedeni ile ani ölümünü bildirmişlerdir (110). Bunlar KYA hastalarının tanı, takip ve tedavisinin ne kadar önemli olduğunu göstermektedir.

İskemik kalp hastalığında SV sistolik fonksiyonları etkilenmeden önce diyastolik fonksiyonlarda bozulma olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (105). Tıkayıcı KAH olmasa da KYA, mikrovasküler düzeyde iskemi yaparak istenmeyen bazı kardiyak olaylara neden olmaktadır.

SA fonksiyonları, SV sistolik ve diyastolik işlevlerinin anlaşılmasında yararlı bir parametre oluşunun yanında kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin bağımsız öngörücüsüdür (93, 94). T Tsang ve M. Barnes ve ark. da sol atriyal volüm indeksinin diyastolik fonksiyonların hassas morfofizyolojik göstergesi olduğunu ve ileriki dönem kardiyovasküler mortalite ve morbidite açısından kullanışlı bir parametre olduğunu belirtmişlerdir (99).

Bozkurt ve ark., İltimür ve ark., akut anterior miyokard infarktüsü geciren EF normale yakın hastalarda diyastolik disfonksiyona bağlı olarak SA volümlerinde belirgin değişiklik saptamışlardır (118, 119).

Li Y,Wang Y ve ark., Süner ve ark., KYA olan hastalarda SV diyastolik fonksiyonlarının anlamlı oranda bozulduğunu (12, 53, 97), Prichett ve arkadaşları SA volüm indeksinin diyastolik disfonksiyon şiddeti ile yakından ilişkili olduğunu göstermişlerdir (121).

Akut ve kronik iskemik kalp hastalıklarında diyastolik fonksiyonlarda bozulma izlenebilir. Bu hastalarda erken doluş fazı olan E dalgası azalır, geç diyastolik faz röletif olarak artar veya değişmez. Bu bulgular genellikle sistolik fonksiyon bozukluğundan önce ortaya çıkar. İskemi de SV relaksasyonunun azalması, ATP depolarının azalması, Ca^{++} transportundaki değişikliklere; miyokardiyal stifness artışı da miyokardiyal ödem, fibroz, skara bağlıdır (128, 129).

Bu bilgilerden yola çıkarak, çalışmamızda KYA'nın mikrovasküler iskemi zemininde SV diyastolik disfonksiyonuna yol açabileceğini düşünerek bunun sol atriyal fonksiyonlara etkisini araştırdık.

Çalışmamızda KYA grubunda E, E/A<1 kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ve düşük saptadık ($p<0.001$, $p=0.003$). A dalgasında her iki grup arasında fark yoktu. Doku Doppler ile elde edilen Em yavaş akım grubunda daha düşük ($p<0.001$), Am yavaş akım grubunda daha yüksek saptandı ($p=0.01$). Em/Am KYA grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ($p<0.001$). Pulse wave Doppler ile bakılan parametreler ön yük gibi durumlardan etkilense de doku Doppler ile bakılan parametreler bu durumlardan daha az etkilenir. Bulgularımız KYA hastalarında diyastolik disfonksiyon geliştiğini gösteren çalışmalar ile uyumluydu.

Ventrikül diyastolü esnasında SA açılan mitral kapak yoluyla SV basıncına direk olarak maruz kalır. Azalan SV kompliyansında stroke volümünün devamı için sol atriyal basınç ve atriyal katkı artar (114). Biz de çalışmamızda doku Doppler ile elde edilen E/Em KYA grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptadık ($p=0.003$). E/Em oranı SV doluş basıncı, pulmoner kapiller kama basıncı ile korelasyon göstermektedir.

SA volüm ve fraksiyonları SV diyastolik disfonksiyonun şiddetini yansıtır (113). İltümür ve ark. yaptıkları çalışmada, SAV max, SAVpreA ve indeks volümleri MI hastalarında yüksek saptamışlardı. SAVmin de fark saptanmamıştı (119). Çalışmamızda SAVmax, SAVmin, SAVpreA ve indeks volümler KYA grubunda daha yüksek saptandı ($p<0.001$). Çalışmalarda SAV min arasındaki fark olması, olayın akut veya kronik olmasıyla açıklanabilir. Artan SA basıncının zamanla SA boyutlarında artışa neden olduğun bilinmektedir. Diyastolik disfonksiyonda artmış atriyal kontraksiyonların nedeni atriyal volümlerdeki artıştır (Frank Starling Mekanizması).

SV doluşu SA'nın ventriküler sistol esnasındaki depo fonksiyonu, erken diyastoldeki pasif konduit fonksiyonu ve geç diyastoldeki aktif pompa fonksiyonu ile düzenlenir. Sol atriyal mekanik boşalma fonksiyonları SV diyastolik disfonksiyonu gelişen hastalarda daha da önem kazanır (115). SV diyastolik disfonksiyonunda atriyal depo, konduit ve pompa fonksiyonlarında tekrar düzenlenme oluşmasıyla yeterli kardiyak debi idame ettirilir. SA'nın, SV'ye olan bu katkısı Frank-Starling mekanizması ile açıklanır (116). SA'nın sol ventrikül stroke volümüne katkısı normal bireylerde yaklaşık %22 iken iskemik kalp hastalığı, HT, DM gibi durumlarda bu katkı artar.

SV diyastolik fonksiyonlarının bozulduğu iskemi, HT ve yaşlılık gibi durumlarda erken diyastolde pasif dolumun azalmasına karşın geç diyastolde aktif atriyal boşalmanın artarak yeterli debiyi idame ettirdiği saptanmıştır (111, 112). Bozkurt

ve ark., İltimür ve ark. yaptıkları çalışmada MI hastalarında SAPBV ve fraksiyonunu düşük, SAABV ve fraksiyonunu yüksek saptamışlardı. Biz de çalışmamızda benzer olarak, KYA grubunda SAPBV ve fraksiyonunu düşük, SAABV ve fraksiyonunu artmış olarak saptadık. Bunun nedeni, SV stroke volümünün sabit tutulması için meydana gelen kompensasyon olarak açıklanabilir. SV iskemisi boyunca SA iskemik olaydan etkilenmemiş ise fonksiyonları arasında ters bir ilişki söz konusudur. SV diyastolik fonksiyonları azalırken, SA fonksiyonlarında artma gözlenir. Ancak bu artış sürekli olmaz ve belli bir noktadan sonra SA miyositlerinde intrinsik nedenlere bağlı olarak azalabilir. SV iskemisinde artmış sol atriyal kontraksiyon, SV doluş ve performansını arttırır (120).

SA'nın 3 işlevi vardır. Rezervuar işlevi, geçiş (conduit) işlevi, pompa işlevi (92). Conduit işlevi 2 fazdan oluşur; pasif boşalma fazı (hızlı doluş fazı), diyastasis fazı. Pasif faz miyokardın relaksasyon, kompliyans, viskoelastik özelliklerine bağlıdır. Diyastasis fazı genelde SV kompliyansına bağlıdır (89). SAVconduit ve indeks volüm KYA grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ($p<0.001$). Bu bulgu KYA hastalarında iskemiyeye bağlı SV kompliyasında azalmayı desteklemektedir.

Çalışmamızda İltümür ve ark yaptığı çalışmayla benzer olarak SAABF ile E/A arasında anlamlı negatif bir ilişki saptadık. Bu bulgu ile diyastolik fonksiyonlarda bozulmanın, sol atriyal aktif fonksiyonlarda artma ile sonuçlanacağı düşüncesi çıkarılabilir. Frame LAD ile SAAEF, E/Em arasında anlamlı pozitif bir ilişki saptadık. Frame RCA ve CX ile ilgili böyle bir ilişki yoktu. Bu bulgular frame LAD sayısı arttıkça sol atriyal kontraksiyonların da arttığını, SA basınçlarının da arttığını göstermektedir. Sadece LAD ile ilişkili olması diğer damarlara göre beslediği alanın daha fazla olması ve sonuçta daha büyük bir mikrovasküler iskemiyeye neden olması ile açıklanabilir.

6. SONUÇLAR

Çalışmamız, KYA ile sol atriyum hacmi ve SV diyastolik disfonksiyonu arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur. Sonuç olarak, KYA hastalarında sol atriyal volümlerde belirgin değişiklikler olmakta ve aktif atriyal boşalma volümü artmaktadır. Bu bulgulardan KYA hastalarında sinüs ritminin korunmasının daha da önemli hale geldiği görünmektedir. Bizim çalışmamız da bu açıdan KYAF'ın masum olmadığını, bu hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. Tedavi ve prognoz açısından daha geniş hasta popülasyonunu içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7.KAYNAKLAR

1. Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med* 1973;54:7 35-42.
2. Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *JACC* 1983; 1:1359-73.
3. Holdright DR, Lindsay DC, Clarke D, Fox K, Poole-Wilson RA, Collins P. Coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Br Heart J* 1993 ;70: 513-9.
4. Davignon J¹, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* .2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III27-32.
5. Pekdemir H, Cin VG, Camsari A, Akkus MN, Doven O, Parmaksiz HT. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol* 2004; 59(2): 127-33.
6. Cin VG, Pekdemir H, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Parmaksiz HT, Katircibasi MT, Doven O. Diffuse İntimal Thickening of Coronary Arteries in Slow Coronary Flow. *Japan Heart J.* 2003; 44: 907,919.
7. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries-A new angiografic finding. *Am HeartJ* 1972;84: 66-71.
8. Sezgin AT, Sigirci M, Barutcu I. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 155-161.
9. Masseri M, Yorom 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; 7: 964-972.
10. Mangieri M, Machiarelli G, Ciavolella M, Barilla F, Avella A, Martinotti A, et al. Slow coronary flow: Clinical and histopatological features in patients with other otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diag* 1996; 37:

375-381.

11. Kurtoğlu 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.
12. Li Y¹, Wang Y, Jia D, SV Y, Zhang Y, Guan Z, Ma C Assessment of risk factors and left ventricular function in patients with slow coronary flow. *Heart Vessels*. 2014 Dec 5
13. Shepherd JT, Abboud FM, eds. Handbook of physiology, sec 2: the cardiovascular system, vol III: Peripheral Circulation and Organ Blood Flow, parts 1 ve 2. Bethesda MD: American Physiology, 7th ed. St Louis Mosby Year Book; 1997:1-298
14. Berne RM, Levy MD, Cardiovascular Physiology, 7th ed. St Louis Mosby Year Book 1997: 1-298.
15. Nichols WW, Q'Rourke MF (eds.). McDonald's Blood Flow in Arteries. 3rd ed., Philadelphia, Lea and Febiger, 1990.
16. Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, eds. Vascular Medicine. Boston: Little, Brown; 1992: 1-1211. 48
17. Smiesko V, Lang DJ, Jhonson PC. Dilator response of rat mesenteric arcading arterioles to increased blood flow velocity. *Am J Physiol*. 1989; 257 (Heart Circ Physiol 26): H1 958-H 1965.
18. Parent R, Paré R, Lavellée M. Contribution of nitric oxide of resistance coronary vessels. *Am J Physiol*. 1992; 2628 (Heart Circ Physiol 31): H 10-H 16.
19. Marsden PA, Danthuluri NR, Brenner BJ, Ballermann BJ, Brock TA. Endothelin action on vascular smooth muscle involves inositol triphosphate and calcium mobilization. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988; 18, 58: 86-93.
20. Korner PI. Control of blood flow special vascular areas: Brain, kidney, muscle, skin, liver and intestine. Guyton AC, Jones CE, eds. Cardiovascular Physiology, ser I. Vol 1. Baltimore: University Park Press; 1974: 123-162.
21. Davis MJ. Myogenic response gradient in an arteriolar network. In: MuSVany MJ, Aalkjaer C, Heagerty AM, Nybirk NCB, Strangaard S, eds. Resistance arteries: Structure and function. Amsterdam: Elsevier; 1991: 51-55.

22. Bassenge E, Ruuse R. Endothelial modulation of coronary tone. *Prog Cardiovasc Dis.* 198, 30: 349-380.
23. Lüscher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang Z. Endothelium - derived contracting factors. *Hypertension.* 1992; 19: 117-130.
24. Mancina G, Mark AL. Arterial baroreceptors in human. In: Shepherd JT, Abboud FM, eds. *Handbook of physiology, sec 2.: the Cardiovascular System, vol III: Peripheral Circulation and Organ :Blood Flow, parts 2.* Bethesda, MD: American Physiological society; 1983; 755-793.
25. Bassenge E, Heusch G. Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 1990; 116: 77-165.
26. Marcus ML. *The Coronary Circulation in Health and Disease*, New York: McGraw-Hill; 1983.
27. Hanley FL; Messina LM, Grattan MT, Hoffman IE. The effect of coronary inflow pressure on coronary vascular resistance in the isolated dog heart. *Circ Res* 1984; 54: 760-772.
28. Bevan JA. Vascular myogenic or stretch-dependent tone. *J Cardiovasc Pharmacol* 1985; 7 (suppl 3): S 129- S 136.
29. Franco-Cereceda A, Bengtsson L, Lundberg JM. Inotropic effects of calcitonin gene-related peptide, vasoactive intestinal peptide and somatostatin on the human right atrium in vitro. *Eur J Pharmacol* 1987; 134: 69-76.
30. Bache RJ, Dymek D. Local and regional regulation of coronary vascular tone. *Prog Cardiovasc Dis.* 1981; 24: 191-212.
31. Olsson RA, Bunger R, Spaan JAE. Coronary Circulation. In: Fozzard HA, Haber H, Jennings RB, Katz AM, Morgan HE, EDS. *The heart and cardiovascular system*, 2nd ed. New York: Raven; 1991: 1393-1425.
32. Dzau VJ. Cardiac renin-angiotensin system: Molecular and functional aspects. *Am J med* 1988; 84: 22-27.
33. Rose CP, Goresky CA. Interactions between capillary exchange, cellular entry, and metabolic sequestration processes in the heart. In: Renkin EM, Michel CC, eds. *Handbook of Physiology, sec: The Cardiovascular System, vol IV: Microcirculation part 2.* Bethesda, MD: American Physiological Society; 1984: 29: 293-323

34. Yokoyoma M, Goldman M, Henry PD. Supersensitivity of atherosclerotic arteries to ergonovine is partially mediated by serotonergic mechanism (abs). *Circulation* 1979, 60 (suppl2): 100.
35. Yause H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, et al. Introduction of coronary artery spasm by acetylcholine in patient with variant angina: Possible role of the parasympathetic nerve system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 1986; 74: 955-963.
36. O'Rourke ST, Vanhoutte PM. Vascular Pharmacology. In: Loscalzo J, Creager MA, Dzau VJ, eds. *Vascular Medicine: A Textbook of Vascular Biology and Diseases*. Boston: Little, Brown; 1992: 133-135.
37. Franco-Cereceda A, Lundberg JM, Dahlof J. Neuropeptide Y and sympathetic control of heart contractility and coronary vascular tone. *Acta Physiol Scand*. 1985; 124: 361-365.
38. Needleman P, Marshall GR, Sobel PE. Hormone interactions in the isolated rabbit heart: Synthesis and coronary vasomotor effects of prostaglandine, angiotensin and bradykinin. *Circ Res* 1975; 37: 802-808.
39. Stiles GL, Lefkowitz RJ. Cardiac adrenergic receptors. *Annu Rev Med* 1984;35: 149-165.
40. Armour JA. Anatomy and function of intrathoracic neurons regulating the mammalian heart. In: Fozzard HA, Haber E, Jennings RB, Katz AM, Morgan HE, eds. *The Heart and Cardiovascular System*, 2d ed. New York: Raven; 1991:1-37.
41. Schaper W. Collateral Circulation. In: Schaper W, ed. *The Pathophysiology of Myocardial Perfusion*. Amsterdam. Elsevier/North-Holland; 1979: 1-76.
42. Hoffman JI. Transmural myocardial perfusion. *Prog Cardiovasc Dis* 1987; 29:429-464.
43. Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *JACC* 1983; 1: 1359-73.
44. Holdright DR, Lindsay DC, Clarke D, Fox K, Poole-Wilson RA, Collins P. Coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Br Heart J* 1993; 70: 513-9.
45. Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, DeGeest H, Piessens J. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with "slow dye progression" in the coronary arteries.

Cathet Cardiovasc Diagn 1991; 23 (2): 117-20.

46. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37 (4): 375-81.
47. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Friedman SB, Horowitz JD. The angiographic benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *JACC* 2004; 44 (1): 57-62.
48. Nakatani S, Yamagishi M, Tavaai J, et al. Assessment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound application of simultaneous measurement of luminal area and pressure. *Circulation* 1995; 91: 2904-10.
49. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenager and young adults: evidence from intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001;103: 2705-10.
50. Kawai Y, Hisamatsu K, Matsubara H, Dan K, Akagi S, Miyaji K, Munemasa M, Fujimoto Y, Kusano KF, Ohe T. Intravenous administration of nicorandil immediately before percutaneous coronary intervention can prevent slow coronary flow phenomenon. *Eur Heart J*. 2009 Apr;30(7):765-72.
51. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: A distinct angiographic subgroup in Syndrome X. *Angiology*. 2001; 52 (8): 507-14.
52. Aksakal E., İslamoğlu Y., Şimşek Z., Elbey M. A., Sevimli S., Arslan, Ş., Şenocak H. Koroner yavaş akımın zirve sistolik gerilim (strain) süresi ile ilişkisi (2011).
53. Wang Y, Ma C, Zhang Y, Guan Z, Liu S, Li Y, Yang J. Assessment of left and right ventricular diastolic and systolic functions using two-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with coronary slow-flow phenomenon. *PLoS One*. Feb 23;10(2):e0117979. doi: 10.1371/journal.pone.0117979. eCollection 2015.
54. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Doven O, Muslu N, Katircibasi MT. 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.
55. Kern MJ, Deligonul UP, Tatineni S, Serota H, Aguirre F, Hilton TC. Intravenous adenosine continuous infusion and low dose bolus administration for determination

of coronary vasodilator reserve in patients with and without coronary artery disease. JACC 1991; 18: 718-29. 9.

56. Pijls NH, Gelder VB, Van Der Voort P, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of an epicardial stenosis on myocardial blood flow. Circulation 1995; 92: 3183-93.
57. Celebi H, Catakoglu AB, Kurtoglu H, Sener M, Hanavdelogullari R, Demiroglu C, Aytekin V, Aytekin S. The relation between coronary flow rate, plasma endothelin-1 concentrations, and clinical characteristics in patients with normal coronary arteries. Cardiovasc Revasc Med. 2008 Jul-Sep;9(3):144-8.
58. Yaymaci B, Dagdelen S, Bozbuga N, Demirkol O, Say B, Guzelmeric F, Dindar I. The response of the myocardial metabolism to atrial pacing in patients with coronary slow flow. Int J Cardiol 2001; 78 (2): 151-6. 53
59. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of coronary slow flow phenomenon. Am Heart J 2003; 146 (1): 84-90.
60. Turkmen M, Barutcu I, Esen AM, Karakaya O, Esen O, Basaran Y. Comparison of exercise QRS amplitude changes in patients with slow coronary flow versus significant coronary stenosis. Jpn Heart J 2004; 45: 419-428.
61. Cesar LA, Ramires JA, Serana Junior CV, Meneghetti CJ, et al. Slow coronary run-off in patient with angina pectoris: clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. Braz Med Biol Res. 1996; 29 (5): 605-13.
62. Demirkol MO, Yaymaci B, Mutlu B. Dipyridamol myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patient with slow coronary flow. Coronary Artery Dis. 2002; 13 (4): 223-9.
63. Pekdemir H, Cicek D, Camsari A, et al. The relationship between plasma endothelin-1 nitric oxide levels, and heart rate variability in patients with coronary slow flow. Ann Noninvasive Electrocardiol 2004; 9 (1): 24-33.
64. Camsari A, Pekdemir H, Cicek D, et al. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. Circulation 2003; 107: 1022-28.
65. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JB. The coronary slow flow phenomenon-a new

- coronary microvascular disorder. *Cardiology*. 2002; 97 (4): 197-202.
66. Burckhart BA, Mukerji V, Alpert MA. Coronary artery slow flow associated with angina pectoris and hypertension-a case report. *Angiology*. 1998; 49 (6): 483-7.
 67. 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): 257-61.
 68. Tebbe U, Neuhaus KL, Kreuzer H. Slow flow in the coronary system and ST elevation in the ECG in left atrium catheterization. *Z Kardiol*. 1998; 73 (13): 789-91
 69. Atak R, Turhan H, SEzgin AT; et al. Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2003; 8(2):107-11
 70. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial. *N Eng J Med*. 1985; 312: 932-36.
 71. The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Eng J Med*. 1993; 329: 673-82.
 72. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tPA, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function and survival after myocardial infarction. *N Eng J Med*. 1993; 329: 1615-1622.
 73. Van De Werf F. Discrepancies between the effects of coronary reperfusion on survival and left ventricular function. *Lancet*. 1989; 1: 1367-69.
 74. Vogt A; von Essen, Tebbe U, et al. Impact of early reperfusion status of the infarct related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 21: 1391-95.
 75. Karagoinus L, Sorensen SG, Menlove RL, Moreno F, Anderson JL, for the TEAM-2 Investigators. Does thrombolysis in myocardial infarction perfusion grade - 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 study. *J Am Coll Cardiol*. 1992; 19: 1-10.
 76. Anderson JL, Karagoinus LA, et al. For the TEAM-3 Investigators. TIMI perfusion grade nor grade 2 results in improved outcome after thrombolysis for myocardial infarction: ventriculographic, enzymatic and electrocardiographic evidence from he

TEAM-3 study. *Circulation*. 1993; 87: 1829-39.

77. Cannon CP, McCabe CH, et al and the TIMI-4 Investigators. Comparison of front loaded recom. tPa, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of TIMI-4 trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1602-10
78. Gibson CM, Cannon CP; Daley WL, Dodge JT; Alexander B Jr, Marble SJ; et al. TIMI frame count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879-88.
79. Nurkalem Z, Alper AT, Orhan AL, Zencirci AE, Sarı I, Erer B, Aksu HU, Ergün DS Yılmaz HY, Eren M. Mean platelet volume in patients with slow coronary flow and its relationship with clinical presentation. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2008;36(6): 363-367.
80. 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(1):39-44.
81. Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, Topcu S, Ciftci O, Yildirim A, Muderrisoglu H. Effects of atorvastatin on coronary flow reserve in patients with slow coronary flow *Clin Cardiol*. 2007 Sep;30(9):475-9.
82. Sellke FW, Myers PR, Bates JN, Harrison DG. Influence of vessel size on the sensitivity of porcine coronary microvessels to nitroglycerin. *Am J Physiol* 1990;258:515-20
83. Topal E, Ozdemir R, Barutcu I, Aksoy Y, Sincer I, Akturk E, Cehreli S. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with slow coronary artery flow *J. Electrocardiol* 2006 Apr;39(2):211-8.
84. Hurst's the heart ninth edition. McGRAW-HILL Health profession division. 1999: 19-80
85. Fahri D. *Anatomi atlası ve ders kitabı cilt 2*. 5th. 2010: 774-784.
86. Snell RS. *Clinical anatomy for medical students* 6th. 2004:95-100
87. Gökmen FG. *Sistematik anatomi*. 2003:244-246.
88. Ozan H *Ozan anatomi*. 2004:182-185
89. Braunwald Zipes Libby. *Heart Disease* 6th. 2001: 464-466
90. Braunwald *Heart Disease : A Textbook of cardiovascular medicine*, 6th edition

Saunders, 2001:1643-1653

91. Pagel PS, Kehl F, Gare M, Hettrick DA, Kertsen JR, Warltier DC. Mechanical function of the left atrium: new insights based on analysis of pressure-volume relations and Doppler echocardiography. *Anesthesiology* 2003;98:975-94.
92. Blume GG, Mcleod CJ, Barnes ME, Seward JB, Pellikka PA, Bastiansen PM, et al. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:421-30.
93. Benjamin EJ, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA, Levy D. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1995;92:835-41.
94. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, Seward JB, Reeder GS, Wright RS, et al. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2207-12.
95. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, Marble SJ, McCabe CH, Cannon CP, Antman EM, Braunwald E; TIMI Study Group. Combination Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014; 158:XX. 6 therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction - a TIMI 14 substudy. *Circulation* 2001;103:2550-4.
96. McIlwain EF; American Society of Echocardiography. Precision and the ASE the ASE guidelines *J Am Soc Echocardiogr*. 2013 Dec;26(12):A17. doi: 10.1016/j.echo.2013.10.004
97. Süner, Arif, et al. "Koroner yavaş akımı olan hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonunu konvansiyonel ve doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmesi." *Journal of Clinical & Experimental Investigations/Klinik ve Deneysel Araştırmalar Dergisi* 5.2 (2014).
98. Gregg DE, Patterson RE. Functional importance of the coronary collaterals. *N Engl J Med*. 1980 Dec 11;303(24):1404-6.
99. Teresa S, Tsang M, Marion E et al; Left atrial volume as a morphophysiologic expression of left ventricular diastolic dysfunction and relation to cardiovascular risk burden *Am J Card*. 2002 ;90 ;1284-1289

100. Botker HE. Microvascular angina pectoris and cardiac syndrome X. In: Crawford MH, J.P. D, eds. Cardiology: Mosby International Limited, 2001:81-86.
101. Luscinskas FW, Gimbrone MA, Jr. Endothelial-dependent mechanisms in chronic inflammatory leukocyte recruitment. *Annu Rev Med* 1996;47:413-21. 73
102. Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flow mediated vasodilation. *Am J Cardiol* 2001;88:31E-34E.
103. Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction. Eds: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart Disease: A text book of cardiovascular medicine. Philadelphia, WB Saunders Company, 2001; p: 1144.
104. Singh S, Kothari SS, Bahl VK. Coronary slow flow phenomenon: An angiographic curiosity. *Indian Heart Journal* 2004; 56(6): 613.
105. Garcia-Fernandez MA, Azevedo J, Moreno M, et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler tissue imaging. *Eur Heart J* 1999; 20: 496-505.
106. Traub O, Berk BC. Laminar shear stress: mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:677-85.
107. Avsar Ö, Demir İ, Yılmaz H. Yavaş akım fenomeni erken dönem aterosklerozun bir habercisi mi? Karotis intima media kalınlığı ile ilişkisi *Türk Kardiol Dern Arş* 2005;33:65.
108. Chambers J, Bass C. Chest pain with normal coronary anatomy: a review of natural history and possible etiologic factors. *Prog Cardiovasc Dis* 1990;33:161-84.
109. Voelker W, Euchner U, Dittmann H, et al. Long-term clinical course of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *Clin Cardiol* 1991;14: 307-11
110. Amasyali B, Turhan H, Kose S, et al. Aborted sudden cardiac death in a 20- year-old man with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2006;109:427-9.
111. Matsuda M, Matsuda Y. Mechanism of left atrial enlargement related to ventricular diastolic impairment in hypertension. *Clin Cardiol* 1996; 19:954-9
112. Triposkiadis F, Tentolouris K, Androulakis A, et al. Left atrial mechanical function in the healthy elderly: new insights from a combined assessment of changes in atrial volume and transmitral flow velocity. *J Am Soc Echocardiogr* 1995; 8: 801-9

113. Moller JE, Hillis GS, Oh JK, ve ark. Left atrial volume: a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *Circulation* 2003;107:2207–2212
114. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, Hess OM. Diastolic heart failure. *Cardiovascular Research* 2000;45:813-25
115. Prioli A, Marino P, Lanzoni L, Zardini P: Increasing degrees of left ventricular filling impairment modulate left atrial function in humans. *Am J Cardiol* 1988; 82: 756-61
116. Matsuda Y, Toma Y, Ogawa H ve ark. Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction. *Circulation* 1983;67: 566-71.
117. Rahimtoola SH, Ehsani A, Sinno MZ ve ark. Left atrial transport function in myocardial infarction. Importance of isabooster pump function. *Am J Med* 1975; 59:686-94.
118. Bozkurt E, Arslan S, Acikel M, Erol MK, Gurlertop Y, Yilmaz M, Koca H, Atesal S. Left atrial remodeling in acute anterior myocardial infarction. *Echocardiography*. 2007 Mar;24(3):243-51.
119. Kenan İltümür, Aziz Karabulut, Nizamettin Toprak. Akut anterior miyokard infarktüsünde sol atriyal volüm değişiklikleri. *Dicle Medical Journal*, 2005, Vol.32 (2), pp.
120. Sigwart U, Grbic M, Goy J, Kappenberger L. Left atrial function in acute transient left ventricular ischemia produced during percutaneous transluminal coronary angioplasty of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol* 1990; 65: 282-6.
121. Pritchett, Allison M., et al. "Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population based study." *Journal of the American College of Cardiology* 45.1 (2005):87-92
122. Mason RP¹, Jacob RF, Corbalan JJ, Szczesny D, Matysiak K, Malinski T. The favorable kinetics and balance of nebivolol-stimulated nitric oxide and peroxynitrite release in human endothelial cells. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2013 Sep 28;14:48. doi: 10.1186/2050-6511-14-48.
123. Perros F, Ranchoux B, Izikki M, Bentebbal S, Happé C, Antigny F, Jourdon P, Dorfmueller P, Lecerf F, Fadel E, Simonneau G, Humbert M, Bogaard HJ, Eddahibi S. Nebivolol for improving endothelial dysfunction, pulmonary vascular remodeling

remodeling, and right heart function in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2015 Feb 24;65(7):668-80. doi: 10.1016/j.jacc.2014.11.050

124. Rossi A, Cicoira M, Zanolla L, et al. Determinants and prognostic value of left atrial volume in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1425–1430.
125. Rossi A, Tomaino M, Golia G, et al. Usefulness of left atrial size in predicting postoperative symptomatic improvement in patients with aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2000;86:567–570.
126. Braunwald Heart Disease : A Textbook of cardiovascular medicine, 6th edition Saunders, 2001:1643-1653
127. Perrone-Filardi, Pasquale, et al. " Impaired left ventricular filling and regional diastolic asynchrony at rest in coronary artery disease and relation to exercise-induced myocardial ischemia." *The American journal of cardiology* 67.5 (1991): 356-360.
128. Lorell, Beverly H. "Significance of diastolic dysfunction of the heart. " *Annual review of medicine* 42.1 (1991): 411-436.
129. Miki S, Murakami T, et al. Dependence of Doppler echocardiographic transmitral early peak velocity on left ventricular systolic function in coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1991 Mar 1;67(6):470-8.