



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**KORONER YAVAŞ AKIMDA DOLAŞIM BOZUKLUĞUNUN  
FUNDUS FLORESEİN ANJİOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

HAZIRLAYAN  
Dr. ŞAHBENDER KOÇ

ANKARA 2010





BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**KORONER YAVAŞ AKIMDA DOLAŞIM BOZUKLUĞUNUN  
FUNDUS FLORESEİN ANJİOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

HAZIRLAYAN

Dr. ŞAHBENDER KOÇ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr.BÜLENT ÖZİN

ANKARA 2010

Bu tez Başkent Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir

Proje No:KA 09/15

# TEŞEKKÜR

Sağladığı imkanlardan dolayı Başkent Üniversitesi Rektörlüğüne,

Engin bilgi ve deneyimlerinden her zaman faydalandığım,çok değerli hocam,kardiyoloji anabilim dalı başkanı Sayın Prof. Dr. İ. Haldun Müderrisoğlu 'na,

İhtisas sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım özellikle elektrofizyoloji konusunda eğitime katkısı olan, çok değerli hocam,tez danışmanım, tezimde çok büyük emeği geçen Sayın Prof.Dr.Bülent Özın 'e,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım özellikle anjiyografi konusunda eğitime katkısı olan, Sayın Prof. Dr. Aylin Yıldırır 'a,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım özellikle elektrofizyoloji konusunda eğitime katkısı olan, Sayın Doç. Dr. İlyas Atar'a,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım özellikle anjiyografi konusunda eğitime katkısı olan, Sayın Yrd. Doç. Dr. Alp Aydınalp'e,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım özellikle ekokardiyografi konusunda eğitime katkısı olan, Sayın Doç. Dr. Melek Uluçam 'a,

Bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım özellikle ekokardiyografi konusunda eğitime katkısı olan, Sayın Doç. Dr. Elif Sade'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden birçok şey öğrendiğim sayın hocalarım Doç.Dr.Bahar Pirat 'a Doç.Dr.Hüseyin Bozbaş'a, Doç.Dr.Serpil Eroğlu'na ,Uz.Dr.Egemen Tayfun 'a,

Asistan arkadaşlarıma, klinik çalışanlarına,bu çalışmaya katılan hastalara sonsuz TEŞEKKÜRLER

Dr.Şahbender KOÇ  
Ankara 2010

## ÖZET

Koroner Yavaş Akım (KYA) koroner anjiyografide normal veya normale yakın koroner arterlerde (<%40 daralma) en az bir majör epikardiyal arterde anjiyoplasti gibi iskemik provokatif manevralar olmadan Trombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 2 akım saptanması olarak tanımlanmıştır. Koroner anjiyografi uygulanan hastalarda %1-4 sıklıkla koroner yavaş akım saptanmıştır. Koroner yavaş akımı açıklamaya yönelik birçok çalışma yapılmasına rağmen nedeni tam olarak saptanamamıştır.

Koroner yavaş akımın birlikte olduğu sistemik etkili risk faktörleri nedeniyle yavaş akımın sistemik bir olay olabileceği ve koroner yavaş akımın sistemik yavaş akımın kalpte bulgu gösteren bölümü olabileceği düşünülmüştür. Bu hipotez doğrultusunda fundus floresein anjiyografi yöntemi kullanılarak sistemik dolaşımın bir bölümü olan antekubital ven ile retina arası dolaşım süresinin ve mikrodolaşımın bir bölümü olan retinal arteriyovenöz dolaşım süresinin ölçülmesiyle koroner yavaş akımlı hastalarda sistemik yavaş akımın değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmaya Mayıs 2008 - Mayıs 2010 arasında Başkent Üniversitesi Ankara ve Adana Hastanelerinde koroner yavaş akım saptanmış, çalışmaya uygunluk kriterlerini taşıyan 31 koroner yavaş akım hastası ile normal koroner akım saptanan 29 hasta alındı. Hastalar bilgilendirildi, fundus floresein anjiyografileri (FFA) ve 20 hastada koroner akım rezervi değerlendirildi.

Normal koroner arter grubunun 21'i erkek (%72,4) 8'i kadın (%27,5) idi. Koroner yavaş akım grubunun 24'ü erkek (%77,4) 7'si kadın (%22,5) idi. Normal koroner arter grubunun ortalama yaşı  $49,8 \pm 7,9$  yıl ,koroner yavaş akım grubunun ortalama yaşı  $52,2 \pm 6,9$  yıl idi.

Koroner yavaş akım grubunda TIMI kare sayısı ortalama değerleri, sol ön inen arter için  $48,19 \pm 11,3$ , sirkumfleks arter için  $39,13 \pm 15,03$ , sağ koroner arter için  $24,71 \pm 9,55$  olarak bulundu.

Koroner yavaş akım grubunda kol-retina süresi ortalama olarak  $19,02 \pm 5,69$  sn olarak saptanmış olup normal koroner arter grubunda  $14,11 \pm 3,06$  sn olarak saptanmıştır ( $p <$

0,0001). Koroner yavaş akım grubunda retinal arteriovenöz geçiş süresi (AVP) ortalama olarak  $2,64 \pm 0,86$  sn, normal koroner arter grubunda  $2,05 \pm 0,67$  sn olarak saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ). Koroner yavaş akım grubunda koroner akım rezervi ortalama olarak  $1,88 \pm 0,22$ , normal koroner arter grubunda  $2,21 \pm 0,27$  olarak saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,0001$ ).

Normal koroner arter grubunda retinal bulgu saptanmazken, koroner yavaş akım grubunda 3 hastada ilk kez Kronik Santral Seröz Retinopati bulguları saptanmıştır.

Bulgularımız koroner yavaş akımı olan hastalarda sistemik dolaşımda da yavaş akım olabileceğini göstermektedir. Ayrıca retinal bulgu olarak saptanan Santral Seröz Retinopati nedeniyle hastalık patogenezinde kortikosteroidler ve sempatik sistemin etkin olabileceğini ve bunun mikrovasküler direncin ve yaygın vasküler tonus artışının nedeni olabileceği veya katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner Yavaş Akım, Fundus Floresein Anjiyografi, Santral Seröz Retinopati, TIMI kare sayısı

## ABSTRACT

Coronary Slow Flow (CSF) has been defined as the presence of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 2 flow in normal or close to normal arteries (with < 40% stenosis) unassociated with any ischemic provocative maneuvers such as angioplasty, in at least one major epicardial arteries. This phenomenon is observed in 1- 4% of patients undergoing coronary angiography procedure. Research has been carried out to define the mechanism of coronary slow flow, but no conclusive evidence about the etiology of this condition has been found.

Coronary slow flow has been shown to be associated with several systemic risk factors and it is possible that this condition may be a reflection of a systemic slow flow phenomenon in the coronary arterial tree. In accordance with this hypothesis, using Fundus Florescein Angiography (FFA) techniques, we aimed to measure the retinal arterio-venous circulation time as part of the microcirculation and the circulation time between antecubital vein and the retina as a part of the systemic circulation in patients with coronary slow flow.

The study was carried out between May 2008-May 2010 in Başkent University's Ankara and Adana hospitals. A total of 31 patients with coronary slow flow fulfilling inclusion criteria and 29 patients with normal coronary flow (NCA) were admitted to this study. Patients were informed and fundus fluorescein angiographies in all patients and coronary flow reserve (CFR) measurements in 20 patients were performed.

The NCA group consisted of 21 male (%72,4) and 8 female (%27,5). The CSF group consisted of 24 male (%77,4) and 7 female (%22,5). The average age of NCA group was  $49,8 \pm 7,9$  years and average age of CSF group was  $52,2 \pm 6,9$  years. In the CSF group, the average TIMI frame counts for left anterior descending artery, circumflex artery and right coronary artery was  $48,19 \pm 11,3$ ,  $9,13 \pm 15,03$  and  $24,71 \pm 9,55$  respectively.

The mean arm-retina circulation time was  $19,02 \pm 5,69$  seconds in the CSF group and  $14,11 \pm 3,06$  seconds in the NCA group ( $p < 0,0001$ ). Mean retinal arteriovenous passage time (AVP) was  $2,64 \pm 0,86$  seconds in the CSF group and  $2,05 \pm 0,67$  seconds in the NCA

group ( $p<0,001$ ). Average CFR was  $1,88\pm0,22$  in CSF group and  $2,21\pm0,27$  in the NCA group ( $p<0,0001$ ).

Strikingly, retinal findings of Chronic Central Serous Retinopathy was observed in 3 patients in the CSF group.

Our findings show that systemic slow flow frequently accompanies CSF and CSF may indeed be a part of a systemic slow flow phenomenon. The frequent association of Central Serous Retinopathy with this condition reminds us that corticosteroids and sympathetic system may have a role in the pathogenesis of the disease by causing or contributing to an increase in the microvascular resistance and vascular tonus.

**Key Words:** Coronary Slow Flow, Fundus Fluorescein Angiography, Central Serous Retinopathy, TIMI frame count

# İÇİNDEKİLER

|                                                                               |      |
|-------------------------------------------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR .....                                                                | ii   |
| ÖZET .....                                                                    | iii  |
| ABSTRACT .....                                                                | v    |
| İÇİNDEKİLER.....                                                              | vii  |
| KISALTMALAR VE SİMGELER.....                                                  | x    |
| ŞEKİL VE RESİM DİZİNİ.....                                                    | xii  |
| TABLO DİZİNİ .....                                                            | xiii |
| 1.GİRİŞ .....                                                                 | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER.....                                                         | 3    |
| 2.1.Koroner kan akımı.....                                                    | 3    |
| 2.1.1.Koroner kan akımı ve direncin düzenlenmesi .....                        | 4    |
| 2.1.2.Endotel fonksiyonu.....                                                 | 5    |
| 2.1.3.Otoregülasyon.....                                                      | 7    |
| 2.1.4.Metabolik regülasyon .....                                              | 7    |
| 2.1.5.Nörohumoral kontrol .....                                               | 7    |
| 2.1.6.Miyokardiyal kontrol ve ekstrasvasküler bası güçleri .....              | 9    |
| 2.2.Koroner hiperemi ve koroner akım rezervi (cfr).....                       | 10   |
| 2.3.Koroner yavaş akım .....                                                  | 12   |
| 2.3.1.Koroner yavaş akım değerlendirme yöntemleri .....                       | 12   |
| 2.3.2.Patoloji.....                                                           | 15   |
| 2.3.3.Klinik Özellikler.....                                                  | 16   |
| 2.3.4.Koroner yavaş akım ve sendrom X .....                                   | 16   |
| 2.3.5.Sekonder koroner yavaş akım.....                                        | 17   |
| 2.3.6.Atak sıklığı .....                                                      | 18   |
| 2.3.7.Aritmi ve KYA .....                                                     | 18   |
| 2.3.8.Koroner yavaş akım nedenlerine yönelik yapılan çalışmalar .....         | 19   |
| 2.3.8.1.Küçük damar disfonksiyonu.....                                        | 19   |
| 2.3.8.2.Vazokonstriktör ve vazodilatör faktörler arasındaki dengesizlik ..... | 20   |
| 2.3.8.3.Kan akım dinamikleri .....                                            | 20   |

|                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.3.8.4. İnflamasyon .....                                                                                          | 21 |
| 2.3.8.5. Trombosit fonksiyon bozukluğu.....                                                                         | 21 |
| 2.3.8.6. Küçük koronerlerin tıkalıcı hastalığı .....                                                                | 21 |
| 2.3.9. Vazodilatasyona yanıt .....                                                                                  | 22 |
| 2.3.10. Sistemik hastalık olarak koroner yavaş akım .....                                                           | 23 |
| 2.3.10.1. Akım aracılı dilatasyon (FMD) .....                                                                       | 23 |
| 2.3.10.2. Karotis intima media ölçümü .....                                                                         | 24 |
| 2.4. Mikrodolaşımın önemi .....                                                                                     | 25 |
| 2.5. Retinal mikrodolaşım ve kardiovasküler risk faktörleri .....                                                   | 27 |
| 2.6. Sigara ve koroner yavaş akım.....                                                                              | 28 |
| 2.6.1. Sigara içiminin damarlar üzerindeki etkileri .....                                                           | 28 |
| 2.7. Retinal mikrodolaşım.....                                                                                      | 29 |
| 2.8. Koroner yavaş akım sistemik bir hastalık olabilir .Hipotez.....                                                | 30 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                                                                            | 32 |
| 3.1. Hastalar .....                                                                                                 | 32 |
| 3.1.1. Çalışmaya alınmama kriterleri .....                                                                          | 33 |
| 3.2. TIMI kare sayısı ölçümü .....                                                                                  | 34 |
| 3.3. Fundus Floresein Anjiyografi uygulaması .....                                                                  | 34 |
| 3.3.1. Kol-Retina zamanı: (KOL-RET) .....                                                                           | 34 |
| 3.3.2. Arteriovenöz geçiş zamanı (AVP) .....                                                                        | 35 |
| 3.4. CFR (Koroner Flow Reserve) ölçümü .....                                                                        | 35 |
| 3.4.1. Görüntü Sağlama .....                                                                                        | 35 |
| 3.5. Verilerin istatistiksel analizi .....                                                                          | 36 |
| 4. BULGULAR .....                                                                                                   | 37 |
| 4.1. Hasta bulguları .....                                                                                          | 37 |
| 4.2. Sigara kullanma süreleri açısından grup içi korelasyon analizi.....                                            | 47 |
| 4.3. İleri yavaş akım grubu ile hafif-orta yavaş akım grubundaki<br>hastaların ölçümlerinin karşılaştırılması ..... | 49 |
| 4.4. Ek Hastalık .....                                                                                              | 51 |
| 4.5. Retina Bulguları .....                                                                                         | 51 |
| 4.6. Koroidal dolaşım bulguları.....                                                                                | 52 |

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.TARTIŞMA .....                                                                                       | 53 |
| 5.1.Klinik Karekteristikler.....                                                                       | 53 |
| 5.2.Coroner Flow Reserve-Koroner Akım Reservi.....                                                     | 56 |
| 5.3. Santral Seröz Koroidoretinopati (Santral Seröz Retinopati) .....                                  | 57 |
| 5.4.Dolaşım sürelerine kortizol ve sempatik etki ile etki<br>edebilecek faktörlerin tartışılması ..... | 59 |
| 5.4.1.Sempatik etkinin tartışılması .....                                                              | 60 |
| 5.4.2.Kortizol.....                                                                                    | 62 |
| 5.4.2.1. Kortizolun vasküler etkileri.....                                                             | 63 |
| ÖNERİLER .....                                                                                         | 66 |
| ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....                                                                         | 65 |
| SONUÇ .....                                                                                            | 67 |
| KAYNAKLAR.....                                                                                         | 68 |
| EK:FFA VE CFR RESİMLERİ .....                                                                          | 79 |

## KISALTMALAR

|                                     |                                                |
|-------------------------------------|------------------------------------------------|
| KYA                                 | : Koroner Yavaş Akım                           |
| NKA                                 | : Normal Koroner Arterler                      |
| CFR                                 | : Coronary Flow Reserve (Koroner Akım Yedeği ) |
| FFA                                 | : Fundus Fluoresein Anjiografi                 |
| TIMI                                | : Trombolysis in Myocardial Infarction         |
| TIMI kare sayımı (TFC )             | : Yavaş akım ölçüm birimi                      |
| Düzeltilmiş TIMI kare sayımı (CTFC) | : TIMI kare sayısı/1,7 (LAD için)              |
| Ortalama TIMI                       | : Üç koroner arter TIMI karesayısı toplamı/3   |
| KOL-RET                             | : Kol retina arası dolaşım süresi              |
| AVP                                 | : Retinal arteriovenöz passage (geçiş) süresi  |
| KOL-RET +AVP                        | : Toplam dolaşım süresi                        |
| LAD                                 | : Sol ön inen arter                            |
| CX                                  | : Circumflex (Dolanan) arter                   |
| RCA                                 | : Sağ koroner arter                            |
| NO                                  | : Nitroz oksit                                 |
| ET-1                                | : Endotelin-1                                  |
| FFR                                 | : Fraksiyonel Flow Reserve                     |
| FMD                                 | : Flow-Mediated Dilatasyon                     |
| IVUS                                | : İnvazivasküler Ultrasonografi                |
| MI                                  | : Miyokart İnfarktüsü                          |
| SSR                                 | : Santral seröz retinopati                     |
| HT                                  | : Hipertansiyon                                |
| DM                                  | : Diabetes Mellitus                            |
| HL                                  | : Hiperlipidemi                                |
| ED                                  | : Eretil Disfonksiyon                          |
| MD                                  | : Miyotonik Distrofi                           |
| AVNRT                               | : Atriyoventriküler nodal reentren taşikardi   |
| FMD                                 | : Akım aracılı dilatasyon                      |
| HDL                                 | : High density lipoprotein                     |

|      |                                           |
|------|-------------------------------------------|
| LDL  | : Low density lipoprotein                 |
| TRİG | : Trigliserid                             |
| VKİ  | : Vücut-kitle indeksi                     |
| EKG  | : Elektrokardiyografi                     |
| ASA  | : Asetilsalisilik asit                    |
| ACEİ | : Anjiotensin konverting enzim inhibitörü |
| ARB  | : Aldosteron reseptör blokeri             |
| HB   | : Hemoglobin                              |



## ŞEKİL ve RESİMLER DİZİNİ

|                                                                                                                                |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1. Koroner yavaş akımın muhtemel nedenleri.....                                                                        | 15 |
| Şekil 4.1. Koroner yavaş akım grubu ve kontrol grubu arasında retinal<br>arteriovenöz geçiş sürelerinin karşılaştırılması..... | 46 |
| Şekil 4.2. Koroner yavaş akım grubu ve kontrol grubu arasında kol-retina<br>sürelerinin karşılaştırılması.....                 | 46 |
| Şekil 4.3. Koroner yavaş akım grubu ve kontrol grubu arasında koroner akım<br>rezervi ölçümlerinin karşılaştırılması.....      | 47 |
| Şekil 4.4. Koroner yavaş akım grubunda sigara kullanma süresi ile kol-retina<br>sürelerinin karşılaştırılması.....             | 48 |
| Şekil 5.3.1. Strese cevap sırasında santral ve periferik sistemlerin etkilenmesi .....                                         | 57 |
| Resim 2.1.TIMI kare sayısı ile ilk ve son ölçüm yerlerinin belirlenmesi .....                                                  | 14 |
| Resim 2 .4.Mikrodolaşımın aterom oluşumuna katkısı.....                                                                        | 26 |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                                                                                                                                                       |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 2.3.1. TIMI akım dereceleme yöntemi.....                                                                                                        | 13 |
| Tablo 2.3.4. Koroner yavaş akım ve kardiyak sendrom X farklılıkları.....                                                                              | 17 |
| Tablo 2.3.5 Sekonder koroner yavaş akım mekanizmaları .....                                                                                           | 18 |
| Tablo 2.6.1.Çeşitli çalışmalarda koroner yavaş akım ve normal koroner arterler de sigara içme oranları .....                                          | 28 |
| Tablo 4.1 . Temel klinik karakteristikleri .....                                                                                                      | 37 |
| Tablo 4.2 Normal koroner akım hasta temel veri ve ölçümleri.....                                                                                      | 39 |
| Tablo 4.3 Koroner yavaş akım hastaları temel veri ve ölçümleri.....                                                                                   | 40 |
| Tablo 4.4. Koroner yavaş akım ve normal koroner arter grubu arasında temel karakteristiklerin karşılaştırılması .....                                 | 41 |
| Tablo 4.5. Dolaşım süreleri ve ortalama TIMI sayısı.....                                                                                              | 42 |
| Tablo 4.6. KoronerTIMI, kol-retina, retinal arteriovenöz geçiş süresi, koroner akım rezervi değerlerinin iki grupta karşılaştırılması.....            | 43 |
| Tablo 4.7.Kol-retina, retinal arteriovenöz geçiş süresi , toplam dolaşım sürelerine etkileyebilecek faktörlerin korelasyon analizi.....               | 44 |
| Tablo 4. 8. Koroner yavaş akım üzerine etkili olabilecek faktörlerin çoklu regresyon analizi bulguları .....                                          | 45 |
| Tablo 4. 9. Koroner akım rezervini etkileyebilecek parametrelerin çoklu regresyon analizi .....                                                       | 45 |
| Tablo 4.2.1. Koroner yavaş akım grubunda kol-retina, arteriovenöz geçiş süresi , koroner akım rezervi ile sigara kullanma süresinin korelasyonu ..... | 47 |
| Tablo 4.2.2. Kontrol grubunda kol-retina, arteriovenöz geçiş süresi , koroner akım rezervi ile sigara kullanma süresinin korelasyonu .....            | 48 |
| Tablo 4.3.1. İleri yavaş akım grubu ile hafif-orta yavaş akım grubundaki hastaların verilerinin karşılaştırılması .....                               | 49 |
| Tablo 4. 3. 2. İleri yavaş akım grubu ile hafif-orta yavaş akım grubundaki hastaların ölçümlerinin karşılaştırılması.....                             | 50 |
| Tablo 5. 1. Çeşitli çalışmalardaki koroner yavaş akım klinik karakteristikleri.....                                                                   | 54 |
| Tablo 5.3.9. Kortizolun koroner ve sistemik yavaş akım oluşturabilecek mekanizmaları .....                                                            | 64 |

# 1. GİRİŞ

Mikrodolaşım, dolaşım sisteminin büyük bölümünü oluşturmalarına rağmen kardiovasküler hastalıklardaki rolü büyük damar hastalığına göre daha az bilinmektedir. Bu çoğu zaman mikrovasküler incelemenin girişimsel işlemler ve özel uğraşı gerektirmesi nedeniyledir.

Retina, mikrovasküler dolaşımın direkt olarak gözlenebildiği, belirli zaman aralıklarıyla tekrar incelemenin mümkün olduğu yerdir. Retinal fotografik imaj tekniklerinde bilgisayar desteği ile ufak değişim ve anomaliler saptanabilmektedir.

1972 yılında tanımlanmış bir vasküler hastalık olmasına rağmen Koroner Yavaş Akım (KYA) çoğunlukla kalbe özel bir hastalık olarak düşünülmüş, sistemik hastalık lehine bulgular son yıllarda daha fazla incelenmiştir.

Yine 1972 yılından bu yana vasküler sistem devamlılık gösteren bir yapı olmasına rağmen kolay ve ulaşılabilir olan retinal inceleme KYA hastalarında bu ana kadar değerlendirilmemiştir. Mevcut veriler retinal mikrovasküler bulguların ikna edici biçimde klinik ve subklinik kardiovasküler, serebrovasküler ve metabolik olaylarla bağlantısını göstermiştir (1, 2) . Genetik predispozisyonla değişen biçimde, retinal vasküler görüntüleme kişinin hayat boyunca maruz kaldığı çevresel ve hastalık durumlarının kümülatif mikrosirkülatuar etkisini gösterebilir (2) .

Örneğin , hipertansiyonda sistemik mikrodolaşımda büyük ölçüde ufak arterioller tarafından oluşturulan artmış periferik direnç ayırt edici bir özelliktir. Bununla birlikte esas çözülmemiş konu, arterioller daralmanın mı hipertansiyona neden olduğu, daralmanın hipertansiyona uyum sonucu mu geliştiği, yoksa her iki olayın birlikte mi olduğudur (3). İnternal arterioller lümen çapında özellikle renal preglomerüler yapıda ılımlı bir azalmanın esansiyel hipertansiyon gelişiminde erken dönemde olduğu saptanmıştır. Bu çap değişimi renal arter stenozuna benzer tarzda hemodinamiyi değiştirerek kan basıncını yükseltmektedir. İşte retinal vasküler görüntüleme noninvasif olarak ilk ileriye yönelik klinik delili tanımayı sağlar, daralmış arterioller lümen klinik hipertansiyon gelişiminin öncülüğünü gösterir ve tümüyle bilinen hipertansiyona sekonder cevap değildir (4) .

Ardışık çalışmalarda başlangıçta normotansif bireylerde saptanan retinal arterioller daralma hipertansiyon gelişiminden yıllar öncesinden saptanabilmektedir ki bu mikrovasküler

değişimlerin hipertansiyon oluşum ve gelişiminde primer role sahip olduğunu desteklemektedir (4, 6) .

### **Kardiyolojide Retinovasküler Görüntüleme:**

Retinal vasküler görüntüleme halen kardiovasküler araştırmalarda 3 geniş alanda kullanılmaktadır.

- 1- Klinik kardiovasküler hastalıkların gelişiminde mikrodolaşımın (100-300µm boyutundaki damarlarda) rolü ve patofizyolojisini incelemek (4) .
- 2- Gelecekte yüksek riskli olacağı düşünülen hastalarda risk derecelenmesi (5) .
- 3- Halen inceleme aşamasında olan üçüncü bir olasılık ise yeni terapötik ajanların faz 2 hatta faz 3 çalışmalarında mikrovasküler faydalarını incelemek amacıyla olacaktır (5) .

Kardiovasküler fizyolojideki temel soru mikrovasküler yapıdaki değişimlerin vasküler hastalığa sekonder erken değişimler mi olduğu yoksa mikrovasküler değişimlerin, vasküler hastalığın gelişiminde etiyolojik ve mekanik olarak katkıda bulunan primer etkenler mi olduğudur (6) .

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2. 1. Koroner kan akımı**

Koroner dolaşım kardiyak fonksiyonun sağlanması için kalbe oksijen ve besin sunar , bu sayede vücudun geri kalanının kanla beslenmesi sağlanır. Sistemik metabolik gereksinimler hızlı ve büyük değişkenlikler gösterebilir, bu nedenle kardiyak fonksiyon ve koroner kan akımının hızlı adaptasyonu gerekir (7, 8) .

Miyokardiyal oksijen sunumu ve gereksinimi arasındaki dengesizlik kontraktıl disfonksiyon, aritmiler, infarktüs ve olası ölümle ilişkili olan miyokardiyal iskemiye yol açar. Koroner kan akımı ve farklı bölgelerdeki akım mekaniklerinin bilinmesi bize miyokard iskemisinin klinik prezantasyonlarını anlama olanağı sağlar (7) .

Koroner arterler boyunca olan akım karakteristik olarak sistolik ve diyastolik fazık komponentleri olan pulsatil tarzdadır. İntramural koroner damarların sistolik kompresyonu, daha yüksek itici güce karşın diyastolik akıma kıyasla ortalama sistolik arteriyel akımın azalmış olmasına neden olur. Sistolik akım dalgası hızlı kardiyak döngü boyunca oluşan fazık miyokardiyal kompliansa denk düşen kısa retrograd cevaplara sahiptir. Diyastolik akım miyokardiyal kontraksiyondan sonraki gevşeme fazında olur ve aortik diyastolik basınçla paralel biçimde azalır (7, 8) .

İntramural koroner kan hacmi her kalp atışı sırasında değişir, miyokard kasılmasıyla oluşan hacim değişikliğine uyum sağlayan bir kapasitans döngüsü gibi davranır. Koroner venöz akım, koroner arteriyel fazlı akımın dışındadır, baskın biçimde sistolde oluşur ve diyastol sırasında neredeyse hiç yoktur (7, 9) .

Arteriyel ve venöz pulsatil akım karakteristikleri miyokardın intramiyokardiyal kompliansa göre çalışan bir pompa olduğunu göstermektedir. Rezervuar olarak pompa kapasitesi koroner vaskülatüre giren kan akımına arteriyollerin direnci ile kontrol edilir, çıkış direnci ise intramural kardiyak venler ile ilişkilidir. İntramiyokardiyal kapiller basınç hem arteriyel hemde venöz cevapları etkiler, fakat baskın olarak çıkış direnci ile uyum

içindedir. Koroner kan akımı sadece fazık değildir, aynı zamanda damarın tipi ve miyokarddaki yerleşimine göre değişir (7, 9) .

Miyokardiyal sunum istem dengesinin temelindeki anafikir, herhangi bir oksijen ihtiyacına karşı kalbe iskemi ya da infarktüse neden olacak az perfüzyondan korunacak kadar yeterli sunum sağlanmasıdır (7) .

Miyokardiyal oksijen ihtiyacının üç ana belirleyicisi kalp hızı, miyokardiyal kontraktilite ve miyokardiyal duvar gerilimi ya da stresidir. Miyokardiyal oksijen sunumu koroner arteriyel ve kapiller giriş ile oksijeni taşıyıp miyokardiyal hücrelere verebilecek yeterli hemoglobin ile sağlanır. Bu zincirin herhangi bir halkasındaki bozulma yetersiz miyokardiyal oksijen sunumu ile sonuçlanır (9) .

## **2. 1. 1.Koroner kan akımı ve direncin düzenlenmesi**

Toplam koroner direncin yaklaşık %75'i arteriyel sistemde oluşur. Bu da iletili, prearteriyoller ve arterioller ile intramiyokardiyal kapiller damarlardan oluşur (7, 8) .

**Epikardiyal koroner arterler** tipik olarak 0, 3 ile 5mm çapındadır ve kan akımına yeterli direnç oluşturmazlar. En yüksek kan akımı derecesinde bile insan epikardiyal arterleri boyunca basınç düşüşü ile kendini gösterecek kadar, tetkik edilebilecek bir direnç görülmez. Sistol sırasındaki damar duvarının elastik enerjisi diyastol başında kan kinetik enerjisine çevrilir. Damar duvarının çoğu aortik basınçtaki değişikliklere cevap veren müsküler bir ortam oluşturduğundan ve akım temelli endotele bağımlı mediyatörler, dolaşan vazoaktif maddeler ve nörouyarılar ile koroner tonusu düzenlediğinden damar duvarı hastalığı mevcudiyetinde iletim aktivitesi bozulur (7, 9) .

**Prekapiller arteriyoller** epikardiyal arterleri miyokardiyal kapillerlere bağlayan dirençli arterlerdir ve koroner kan akımının birincil kontrolcüleridir. Prekapiller arteriyoller (100-500  $\mu$ m) toplam koroner direncin yaklaşık %25-35'ini oluştururlar. Prearteriyoller direnç fonksiyonu prekapiller arteriyollerin başlangıcında bir otoregülatuar basınç aralığı yaratmayı sağlar. Bu düzenleyici fonksiyon ayrıca miyojenik otoregülasyon ve shear stres ile ilişkili akıma bağlı vazodilatasyonca düzenlenir (7, 9,10) .

**Distal prekapiller arteriyoler** damarlar koroner kan akımının metabolik düzenlenmesi için ana noktadır. Bu damarlar ( $<100\ \mu\text{m}$  çapta) koroner akım direncinin % 40 -50'sinden sorumludur. Distal arteriyoler tonus nörojenik uyarı ve lokal vazoaaktif ürünler ile kontrol edilir. Bazı durumlarda, vazokonstriktör uyarı lokal olarak salınan miyokardiyal vazodilatör metabolitlerce karşılanamaz ve miyokardiyal iskemiye tetikleyebilecek kadar güçlü olabilir (7, 12, 13) .

**Kapillerler** her milimetre karede 4000 civarında yoğun ağ olarak bulunur ve her miyositi bir kapiller ile komşu hale getirir. Prekapiller sfinkterler miyokardın ihtiyacına göre akımı düzenlediklerinden kapillerler tek biçimli olarak açık değildirler. Bu kapiller yoğunluk ventriküler hipertrofi varlığında azalır. Sol ventriküler hipertrofi, miyokardiyal iskemi veya diyabet gibi bazı durumlar mikrodolaşım direncini bozabilir, artmış oksijen ihtiyacı sırasında en yüksek mutlak koroner akım artışını sekteye uğratabilir. Artmış kapiller direnci ayrıca var olan miyokardiyal oksijen ihtiyacı için beklenen dinlenim kan akımının artışı ile de ilişkili olabilir ve azalmış koroner akım rezervi ile sonuçlanır (11,12, 13) .

En küçük arteriyollerde ( $<30\ \mu\text{m}$ ) metabolik vazodilatasyon ön planda oluşur, orta boy arteriyollerde ( $30-60\ \mu\text{m}$ ) miyojenik kontrol ana noktadır. En geniş arteriyollerin miyojenik dilatasyonu dirençte ek bir düşüşe yol açar. Geniş arterioller ( $100-150\ \mu\text{m}$ ) akım aracılı genişleme yerleridir (7) .

Geniş arteriyollerde artmış akım shear stresi kuvvetlendirir ve akım aracılı dilatasyonu tetikleyerek bu ağın direncini daha da düşürür. Böylece koroner uzunlukları boyunca birbirleri ile iç içe geçmiş biçimde bir seri oluşturarak özelleşmiş düzenleyici elementler içeriyormuş gibi görünmektedir ( 7, 8) .

Koroner vasküler direnç, miyokardiyal metabolizma (metabolik kontrol) , endotelial ve diğer humoral kontrol, otoregülasyon, miyojenik kontrol, ekstravasküler bası güçleri ve nöral kontrol gibi çeşitli iç içe geçmiş kontrol mekanizmalarınca düzenlenir. Bu kontrol mekanizmaları hastalık durumlarında bozulabilir, bu şekilde miyokardiyal iskeminin oluşumuna katkıda bulunabilir (8) .

## **2.1. 2. Endotel Fonksiyonu**

Kan lümeni ile vasküler düz kas hücreleri arasında endotel, kan kökenli sinyalleri ileten, lümendeki mekanik güçleri sezen ve bazı vazoaaktif humoral faktörlerle vasküler tonusu düzenleyen tek katlı hücreler topluluğudur Endotel kaynaklı vazodilatasyon sadece geniş

(iletim) arterlerinde etkili değildir, aynı zamanda, küçük damarları (direnç arterleri) da kontrol etmede önemli bir mekanizmadır. Ateroskleroz direnç damarlarını direkt olarak etkilemesede, koroner risk faktörleri belirgin biçimde endotel kaynaklı vazodilatör uyarıya damar cevabını bozar (8) .

. Endotel, endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF) , nitrik oksit (NO) , prostasiklin, endotel kaynaklı hiperpolarizan (EDHF) gibi potent vazodilatatörler ve endotelin 1 (ET1) gibi vazokonstriktörler salgılar. Endotel çeşitli sistemik, nörohumoral ve mekanik uyarana karşı vazodilatör özellikler sergiler. Uygunsuz yanıt endotel disfonksiyonlu hastalardaki vasküler yanıtı karakterize eder (7, 9, 10) .

Endotel kaynaklı zıt vazoaktif faktörler arasındaki dengesizlik aterosklerotik süreçle zedelenmiş damar segmentlerinde erken dönemlerde başlar. Kardiyovasküler risk faktörleri olan hastalarda sık olan disfonksiyonel endotel koroner kan akımında bozukluğa yol açar, miyokardiyal iskemiye neden olur ve ateroskleroz ile trombozu hızlandırır (11) . Koroner direnç damarlarının bozulmuş endotel kökenli dilatasyonu bazı kardiyak sendrom X olgularından da sorumludur. Örneğin normal kişilerde egzersiz koroner vazodilatasyonu tetiklerken, aterosklerotik koroner arter hastalarında ve stabil anjinada egzersiz tipik olarak stenoz bölgelerinde ve hafifçe düzensiz arter segmentlerinde paradoksik vazokonstriksiyona neden olur (12, 13) .

Endotel kaynaklı dilatasyonun kaybı aterosklerozda anjiyografik olarak tespitinden bile önce olmak üzere erken ortaya çıkar ve ateroskleroz risk faktörleri ile ilişkilidir. Okside düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve küçük yoğun LDL partikülleri NO sentetazı azaltırlar (13) .

### **2. 1.3. Otoregülasyon**

Koroner kan akımının kontrolünde en önemli etken miyokardiyal oksijen sunumunun yükseliş ve düşüşlerinin miyokardın oksijen (enerji) ihtiyacına göre olmasıdır. Sistemik hemodinamide ani değişiklikler kan akımında ani ve geçici değişikliklerle karşılanır ve aktivite durumundaki sabit hale geri döner (7) .

Ana itici güçteki değişikliklere rağmen miyokardiyal perfüzyonun sabit seviyelerde tutulabilmesi yetisine otoregülasyon denir. Otoregülasyon deneysel hayvan ve insan verilerine göre koroner perfüzyonu ortalama aort basıncının 130 ila 40 mmHg lık geniş bir

yelpazesinde görelî olarak sabit bir seviyede tutar. Aortik basınç alt ve üst sınırları geçtiğinde koroner akım dik biçimde düşer ya da yükselir (7, 10) .

Normal çalışan otoregülasyon dinlenim durumunda miyokardiyal iskemiye engeller. Stenoz distalinde azalmış perfüzyon basıncı direnç arterlerinin otoregülatif genişlemesiyle kompanse edilemediğinde iskemi ortaya çıkar (7) .

Kronik hipertansiyon ve sol ventriküler hipertrofi, özellikle de subendokardda, dar otoregülasyon sınırlarına neden olur. Bazı hastalarda subendokardiyal otoregülasyonun tükenmesi belirgin koroner stenoz olmaksızın iskemiye yol açabilir (7, 8) .

#### **2.1.4. Metabolik regülasyon**

Koroner akım, normal kalplerde miyokardiyal oksijen ihtiyacı ile ilgilidir. Çünkü:

- 1- Miyokard oldukça fazla aerobik metabolizmaya bağlıdır.
- 2- Kalbin oksijen depoları yetersizdir.

Nitroz oksit, adenozin ve dipridamol gibi potent vazodilatör ajanlar koroner arteriyollerdeki vasküler düz kasları gevşetebilirler ve otoregülasyonu küntleştirirler (7, 8) .

#### **2.1.5. Nörohumoral kontrol**

Koroner dolaşımın nöral kontrolü; metabolik, otoregülatuar ve endotelial mekanizmaları tamamlar. Epikardiyal arterler ve koroner arteriyoller yaygın adrenerjik ve muskarinik reseptör ikmalî ile sempatik ve parasempatik liflerle innerve edilirler. Asetilkolin ve norepinefrine ek olarak, nonadrenerjik ve nonkolinerjik nörotransmitterlerin adrenerjik ve kolinerjik çıkımı modüle ettiği bulunmuştur. Bu maddeler içinde pürinler (ATP) , aminler (serotonin, dopamin) ve peptidler (nöropeptid Y, kalsitonin geni ile ilişkili peptid, substance P ve Vasoaktif İntestinal Peptid) yer alır. Sempatik sinir uyarımı sırasında salgılanan nöropeptid Y mikrovasküler konstrikسیونla iskemiye neden olur (7,17) .

**Sempatik kontrol:** Adrenerjik sistemin uyarımının etkisi alfa ve beta reseptörlerinin net aktivasyonuna bağlıdır. Normalde alfa aracılı vazokonstriksiyona, beta aracılı dilatasyona neden olur (7) .

Refleks  $\alpha$  adrenerjik vazokonstriksiyon hipotansiyona yanıt olarak karotis baroreseptör refleksi yoluyla ortaya çıkar, sempatik liflerin aktivasyonu ve vagal uyarının kesilmesine yol açar. Sonucunda kan akımı ile oksijen ve miyokardiyal oksijen ihtiyacındaki yükselme  $\alpha$  adrenerjik aracılı vazokonstriksiyon ile karşılanır.  $\alpha$  adrenerjik sistem tarafından ortaya çıkarılan bu kısıtlama, artmış miyokardiyal oksijen ekstraksiyonuna neden olur (15, 18) . İnsanlarda,  $\alpha$  adrenerjik koroner konstriksiyon, soğuk pressör testi ile diğer bir refleks sempatik yol aktive edilerek yada beta blokerler ile potansiyalize edilerek gösterilebilir. Seçici  $\alpha_1$  adrenerjik ve  $\alpha_2$  adrenerjik blokaj koroner vazodilatasyonu ve akım hızını iyileştirir, bu da koroner arter hastalarında adrenerjik sistemin vazodilatör kapasiteyi sınırladığını düşündürmektedir (16, 18) .

$\alpha$  adrenerjik vazokonstriksiyonla bir genetik ilişki gösterilmiş ve  $\alpha_2$  adrenerjik vazokonstriksiyona genetik yatkınlık miyokard infarktüsü ve ani ölüm için bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (16) .

**Parasempatik kontrol:** Miyokardiyal oksijen ihtiyacı sabit tutulduğunda parasempatik sistemin uyarılması epikardiyal arterlerin dilatasyonuna yol açan asetilkolin salınımına neden olur (17) .

#### 2.1.6. Miyokardiyal kontrol ve ekstrasvasküler bası güçleri

Arteriyoller düz kas artmış intralüminal basınca kontraksiyonla cevap verir. Artan direnç kan akımını artan perfüzyon basıncına rağmen normale döndürür. Bu düzenleyici mekanizma miyojenik kontrol olarak bilinir ve bazı damar yataklarında önemlidir. Miyojenik kontrol cevabı direnç arterlerinde bulunsada otoregülasyona katkıları görece olarak düşüktür (7, 13) .

Sistolik sol ventriküler duvar kontraksiyonu intramiyokardiyal damarları basıya uğrattığından sol ventriküle kan akımının çoğu diyastol sırasında oluşur. Pik sistolde, başta intramural ve küçük epikardiyal arterler olmak üzere koroner arterlerde tespit edilebilir bir geri akım mevcuttur (7, 8) .

Ekstrasvasküler sistolik bası gücü iki komponente sahiptir. İlki tamamen subendokardiyuma iletilen ancak epikardiyal kısımda neredeyse sıfıra düşen sol

ventriküler intrakaviter basınçtır. İkincisi ve belki daha önemlisi kalp kasılırken ventriküler duvardan geçen vasküler arteriyollerin bası ve eğilmeye bağlı daralmasıdır. Ekstravasküler bası güçleri koroner tonus arteriyoller vazodilatasyondan sonra düştüğünde ya da egzersizle ilişkili metabolik vazodilatasyon sırasında belirginleşir. Sağ ventrikül tarafından uygulanan bası güçleri sol ventrikülden oldukça az olduğundan sağ ventriküler perfüzyon sistol sırasında azalır ancak kesilmez (7, 19) .

Ekstravasküler bası güçleri subendokardda subepikardiyal tabakadan daha fazladır. Subendokardiyal arteriyoller uzun transmural arterlerden köken aldıklarından basıya özellikle yatkındırlar. Bu nedenle sistolik akım subepikarddan ziyade subendokardda daha çok bozulur (7, 8) .

Subendokard iskemik hasara midmiyokard ve subendokarddan daha duyarlıdır. Epikardiyal bölgenin fazla perfüzyonu otoregülatuar arteriyoller konstriksiyonla önlenir. Endotelin-1 gibi potent vazokonstriktörler ve alfa adrenerjik agonistler veya teofilin gibi adenozin aracılı arteriyoller dilatasyon inhibitörleri arteriyoller konstriksiyona ve kan akımının endokarda yeniden dağılmasına neden olur. Kan akımı belirgin miktarda azalmadıkça, bu önlemler miyokardiyal iskemiye azaltabilir. Miyokardiyal oksijen ihtiyacının azaltılması, (örneğin beta blokerlerle), epikardiyal kan akımını düşürür ve perfüzyon basıncı ile iskemik subendokardiyal alana akımı artırır (7, 19) .

## **2.2. Koroner hiperemi ve koroner akım rezervi (cfr)**

Miyokard kan akımı fizyolojik ve farmakolojik uyarılara cevap olarak bazal seviyeden maksimal akıma artırılabilir. Koroner akım rezervi (Coronary flow reserve –CFR) maksimal akımın bazal akıma oranı olarak tanımlanır. Koroner akım rezervi ‘nin en temel formu geçici miyokardiyal iskemi ile oluşturulan ve maksimal koroner dilatasyonu sağlayarak koroner akımda belirgin bir artışa neden olan reaktif hiperemidir (7) .

Reaktif hiperemi kısmen metabolik düzenleme ile yönetilir ve oksijen gereksinimini yeniden karşılamaya çalışır. Koroner arterler deoksijene kan ile aynı süre perfüze edildiğinde hiperemik cevap daha az belirgin olur, bu adenozin, prostasiklin ve NO gibi hipoksiden farklı faktörlerin hiperemik cevabı uyardığını düşündürmektedir. Maksimal

hiperemide otheregölasyon bozulur ve koroner akım hızı doğrudan itici güçle ilişkili hal alır (7).Maksimal koroner kan akımını oluşturmak için üç tip uyarı kullanılmıştır. 1- Anjiyoplasti sırasında geçici koroner oklüzyon (reaktif hiperemi ) 2-farmakolojik vazodilatörler 3- metabolik stres. Adenozin, dipridamol ve papaverin koroner hiperemiyi sağlamakta kullanılan birincil vazodilatörlerdir. Adenozin katater laboratuvarında en sık kullanılan ajan olarak, intravenöz yada intrakoroner yolla uygulanabilir (7, 20) .

Ekokardiyografik olarak koroner akım rezervi ölçümünde dipridamol kullanılmaktadır.Dipridamol kolaylaştırılmış adenozin transportunu ve yıkımını inhibe ederek intertisyal endojen adenozin seviyesini artırmaktadır. Hücre dışı seviyeleri artan adenozin ise hücre içi siklik adenozinmonofosfat (cAMP) seviyesini artırarak koroner vazodilatasyon oluşturmaktadır(7).

Koroner akım rezervi miyokardiyal perfüzyonun iki komponentini ölçer: Maksimal akım oluşturmak için epikardiyal stenoz direnci ve maksimal direnç

Kateterizasyon laboratuvarında koroner kan akımını ölçmek için iki metod mevcuttur: İntrakoroner doppler akım hızı ve koroner termodilüsyon (7) .

Normal arterli genç hastalarda intravasküler ultrasonla ölçülen normal CFR 3.0 ı geçer. Göğüs ağrısı olan ve kardiyak kateterizasyona girerek anjiyografik olarak normal damarları çıkan hastalarda CFR ortalama 2,7 dir ve kısmen hiperlipidemi, hipertansiyon yada diabetes mellitus gibi komorbid durumlarla ilişkilidir (20,21) .

Kalp hızı, kan basıncı, ve kontraktilite değişiklikleri dinlenim durumundaki bazal akımı yada maksimal akımı veya her ikisini birden değiştirerek CFR ‘yi düşürür. Ortalama arteryel basıncın artması maksimal vazodilatasyonu azaltır bazal akıma göre maksimal akımı daha çok düşürür. Hipertansiyon, diabetes mellitus, kardiyomyopati, sol ventrikül hipertrofisi, geçirilmiş miyokard infarktüsü (MI), yaş gibi hasta ile ilgili faktörlerde sonucuetkilemektedir(22,23,24).

Koroner akım rezervi , ana iki koroner akım direncine cevabın toplamı olduğundan anormal bir değer artmış epikardiyal direnç yada mikrovasküler dolaşım bozukluğunu ayırt edemez. Stenoz varlığında direnç seviyesini saptamak için bazal akımlar aynı

varsayılarak stenozlu koroner arterde maksimal akım normal koroner arterdeki akıma oranlanarak görelı CFR hesaplanabilir (25) .

Yapılmış nispeten geniş katılımlı bir çalışmada çeşitli hasta gruplarına göre CFR değerleri şöyle bulunmuştur : Normal Hasta : 3,3 Sendrom X: 2,2 Hipertansiyon : 2,4 Hipertrofik Kardiyomiyopati : 2,2Aort Stenozu: 2,1 Aort Yetmezliği: 2,5 Dilate Kardiyomiyopati : 1, 9 MI'dan 3ay sonraki ölçümlerde 1,9 olarak saptanmıştır (25) .

### 2.3. KORONER YAVAŞ AKIM

Anjinal yakınmalarla koroner anjiyografi uygulanan hastaların yaklaşık %15 inde normal koroner arterler saptanır. Bazen koroner arterler içinde kontrast maddenin yavaş ilerleyişı saptanır. Nedeni halen net olarak saptanamamıştır. Anjiyografik olarak koroner akımın değerlendirilmesi, önceleri koroner arterlerin tamamen dolması için geçen sürenin kaç kalp atımı kadar olduğuna bakılarak yapılırdı(26). 1985'te TIMI çalışma grubunun oluşturduğu TIMI akım derecelendirilmesi trombolitik yapılan hastalarda sorumlu arterdeki akımı değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır (27).

**Tanım:** Koroner Yavaş Akım (KYA) anjiyografik olarak normal veya normale yakın koroner arter (<%40 daralma) lerde en az bir major epikardiyal arterde anjioplasti gibi iskemik provokatif manevralar olmadan Trombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 2 akım saptanması olarak tanımlanmıştır (28) .

İlk kez 1972 de Tambe tarafından göğüs ağrısı ile başvuran 6 hastada tanımlanmıştır.

Tambe'nin ilk tarifinde yavaş akım kalp hızı, aortik basınç veya anjiyografi sırasında miyokardiyal kontraktilite ile ilgili bulunmadığından bu duruma mikrovasküler direncin neden olabileceği ileri sürülmüştür (29) .

**Sıklık:** Koroner anjiyografi uygulanan hastalarda %1 sıklıkla koroner yavaş akım saptanmıştır (30,35) . TIMI –III A çalışmasında unstabil anjına şikayeti ile başvuranlarda ise %4 sıklıkta saptanmıştır(31). Bazı çalışmalarda ise görsel olarak %7 sıklıkta bildirilmiştir (32) .

### 2.3. 1. Koroner Yavaş Akım Değerlendirme Yöntemleri

#### 1- TIMI (Trombolysis in Myocardial Infarction) akım dereceleme yöntemi:

Koroner kan akımını değerlendirmede Trombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) akım dereceleme şeması yaygın olarak kullanılır. Kontrast maddenin hız ve pasajı tamamlaması TIMI 0-1-2-3 olarak değerlendirilir (27) .

**Tablo 2.3.1.** TIMI akım dereceleme yöntemi

|        |                                                              |
|--------|--------------------------------------------------------------|
| TIMI 0 | Antegrad kan akımı yok                                       |
| TIMI 1 | Distale geçiş var ama tam dolmuyor ve kontrast asılı kalıyor |
| TIMI 2 | Distali tam dolduruyor, ancak doluş ve yıkanma hızı düşük    |
| TIMI 3 | Distali tam dolduruyor, doluş ve yıkanma hızı normal         |

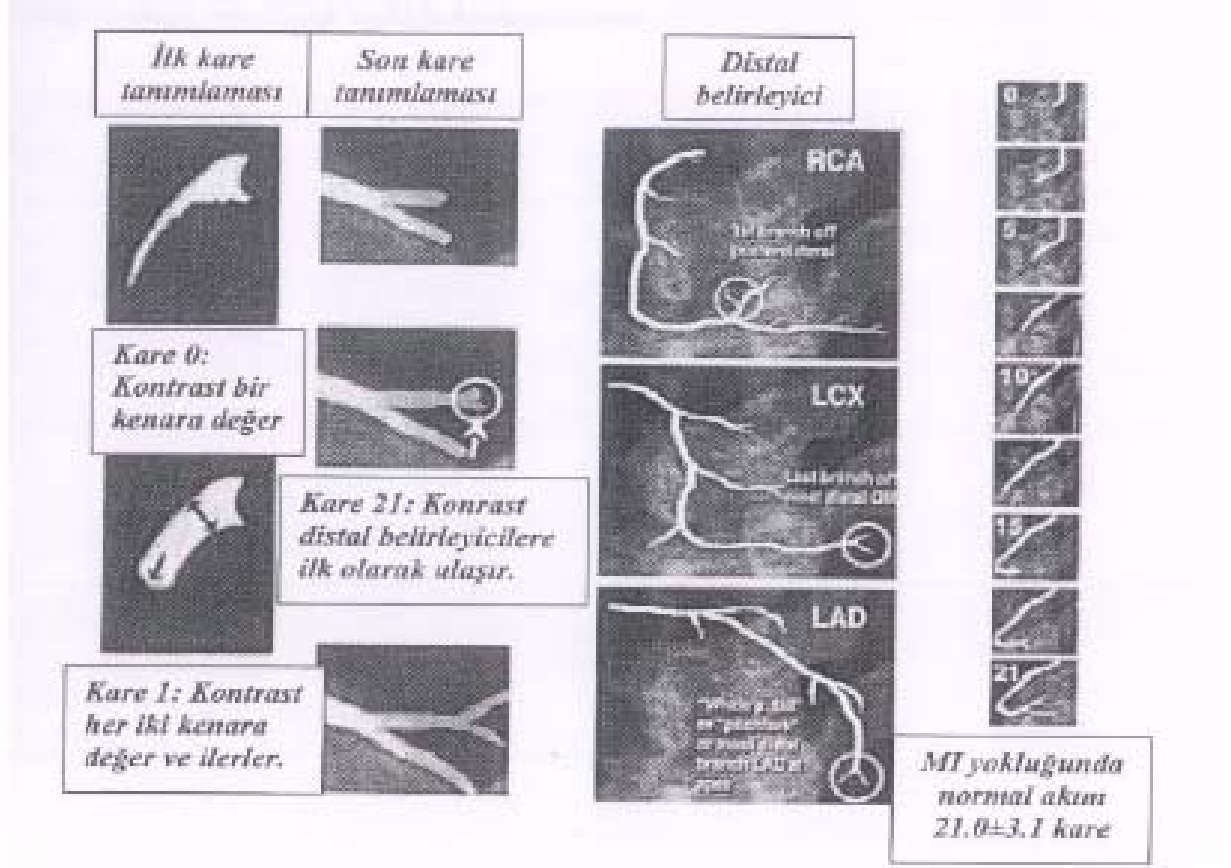
Bu yöntem reperfüzyon stratejilerinin etkinliklerini karşılaştırmakta ve akut koroner sendromlarında kötü gidiş riski daha yüksek olan hastaların belirlenmesinde yararlı olsada, gözlemciler arasında belirgin değerlendirme farklılıkları ve kalitatif bir yöntem olduğundan TIMI kare sayımı (TFC) geliştirilmiştir ve kantitatif olduğundan daha değerli bir yöntemdir.

#### 2- TIMI kare sayımı (TFC) yöntemi

Bu yöntemde kontrastın standartlaştırılmış distal işaret noktalarına ulaşması için gereken görüntü kareleri sayılır. Opak maddenin koroner arter ostiyumuna verildiği ve koroner arterin görüldüğü kare ilk, opak maddenin distal noktayı ilk görüntülemesi için gerekli kare ise son kare olarak kabul edilir. Sol ön inen arter için (LAD) distal bifurkasyon, sirkumfleks (Cx) için distal bifurkasyon sonu ve sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arterin ilk yan dalı distal nokta olarak alınır. İlk ve son kare arasındaki fark kare sayısı olarak değerlendirilir. Resim 2.1

Sol ön inen arterde proksimalden distal çatala olan mesafe diğer koroner arterlere göre daha uzun olduğundan ve LAD TIMI kare sayısı RCA ve Cx'in TIMI kare sayısından anlamlı şekilde yüksek çıktığından, standardize edilebilmesi için bir sabitle düzeltilmesi gereği üzerine LAD kare sayısı Cx ve RCA'den elde edilen kare sayılarının ortalamasına

bölünmüş ve 1. 7 sabit katsayısı bulunmuştur. LAD TIMI kare sayısının 1, 7 e bölünmesi sonrası elde edilen değere düzeltilmiş TIMI kare sayısı adı verilir (CTFC).

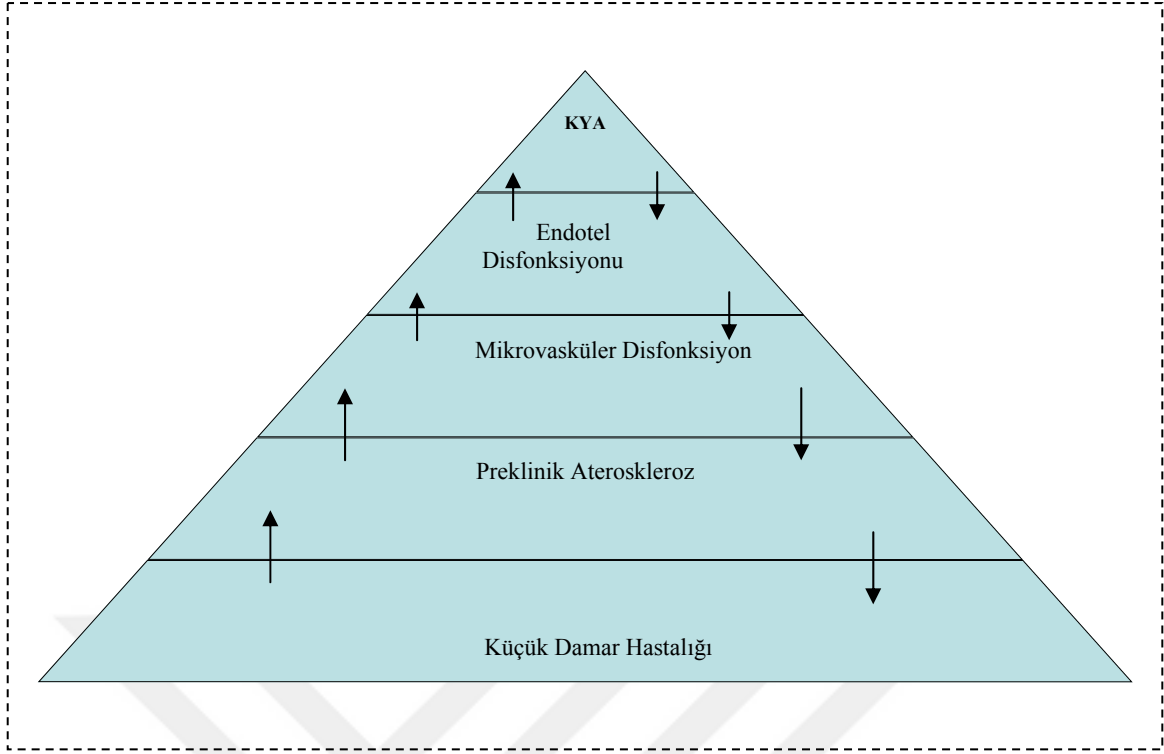


**Resim 2.1.** TIMI kare sayısı ile ilk ve son ölçüm yerlerinin belirlenmesi

Koroner arterlerin dolması için gereken ve koroner arter uzunluğuna göre düzeltilmiş normal kare sayıları olarak, LAD için  $36 \pm 1$ , Cx için  $22.2 \pm 4.0$  ve RCA için  $20.4 \pm 3$  ortalama referans değerleri elde edilmiştir (32).

Belirli damarlarda bu yönteme göre tanımlanmış normal aralıklardan 2 standart sapmadan daha uzamış akım yavaş akım olarak değerlendirilir. Koroner damar çapları normal akımlı hastalara göre artmış saptanabilir.

Yapılan bir retrospektif çalışmada anjina veya benzeri şikayeti olan hastalarda bu yöntemle %25 e kadar yavaş akım saptanmıştır (33).



**Şekil 2.1.**Koroner yavaş akımın muhtemel nedenleri

Nedeni tam olarak açıklanamamakla beraber muhtemel nedenleri olarak endotel disfonksiyonu, mikrovasküler disfonksiyon, preklinik ateroskleroz ve küçük damar hastalığı suçlanmaktadır (Şekil 2.1).

### **2.3. 2. Patoloji**

Mangieri ve arkadaşları koroner yavaş akım hastalarında sol ventrikül endomiyokardiyal biopsi örneklerinde lümen çapında daralma yaratan damar duvarlarında kalınlaşma, mitokondriyal anomaliler ve glikojen içeriğinde azalma saptamışlardır. Aynı zamanda anjiyografi sırasında dipridamol ile kontrast madde ilerleyişinin normalleştiği saptanıp ufak koroner arterlerde artmış dinlenme tonusunun bunun nedeni olabileceği bunun da vazodilatatörler ile eski durumuna dönebileceği ifade edilmiştir (28) .

Mosseri ve arkadaşları anjinası mevcut olup koroner arterleri normal bulunan 6 hastada histolojik olarak ufak koroner arterlerde miyofibril hipertrofisi, hiperplastik fibromusküler kalınlaşma, endotel hücrelerinde lümende daralma yaratacak tarzda şişme ve dejenerasyon saptamışlardır (39) .

### **2.3.3. Klinik Özellikler**

Tıkalıcı koroner arter hastalarında olduğu gibi bu hastalar, efor anjinası ,stabil olmayan anjina pectoris (USAP) ve Non-Q MI, Q dalgalı MI şeklinde kliniğe başvurabilirler. Yavaş akım, bazen kateterizasyon işlemi esnasında refleks yollarla oluşabilir. Bu hastalar, genelde, verilen antiiskemik tedaviye iyi yanıt verirler. Hastaların %84'ünde 2 yıl içinde göğüs ağrısı tekrarlar ancak bu hastalarda, QT dispersiyonu anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen kardiyak mortalitenin düşük olduğu görülmüştür (32, 37,40, 41, 42, 43) .

Yapılan bir çalışmada KYA hastalarında hipertansiyon %58, sigara içimi %80, aile öyküsü %45, dislipidemi %45, DM %22 oranında saptanmıştır (44) .

### **2.3.4. Koroner yavaş akım ve kardiyak sendrom X**

Göğüs ağrısı ile başvuran ve koroner anjiyografisi normal olarak saptanan hastaların bir kısmında tipik anjina şikayetleri mevcut olup efor testi pozitif olarak saptanır ki bu hastalar kardiyak sendrom X olarak tanımlanır.

Tipik anjina veya istirahat göğüs ağrısı ile başvuran efor testi pozitif veya negatif olabilen ve koroner anjiyografisinde TIMI akım derecelendirme veya TIMI kare sayımına göre yavaş akım saptanan hastalar ile kardiyak sendrom X arasında yapılan araştırmalar sonrası belirgin farklılıklar saptanmıştır.

Leone ve arkadaşları(45) koroner yavaş akımın kardiyak sendrom X ten tamamen farklı olan özellikleri nedeniyle ayrı bir sendrom olarak algılanması gerektiğini, ana farklılıkları ise şöyle tarif etmişlerdir (Tablo 2.3.4).

**Tablo 2.3 4. Koroner yavaş akım ve kardiyak sendrom X farklılıkları**

| <b>Koroner Yavaş Akım</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <b>Kardiyak X Sendromu</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Damar duvarında lümen daralması ile birlikte daralma<br>Trombosit agregasyonunda şüpheli artış<br><br>Artmış dinlenim direnci<br>Vazodilatörlere cevap korunmuş<br>Genç erkek sigara içen hastalar sıklıkta daha fazla<br>Klinik başvuru : anstabil anjina<br><br>Prognoz: Tekrarlayan göğüs ağrısı, bazen ciddi sonlanım | Yapısal anomali bilinmiyor, kapillerlerde seyreklik ?<br>Trombosit ve kırmızı kan hücre agregasyonunda, viskozitede artma<br>Dinlenim direnci normal<br>Vazodilatörlere yanıt azalmış<br>Postmenapozal kadınlar sıklıkta<br><br>Klinik başvuru: stabil anjina<br>Major kardiyak olaylar açısından iyi huylu, hayat kalitesi sıklıkla ciddi biçimde azalmış<br>Spontan veya provoke anjina da iskemiye yansıtan ST segment depresyonları (38) |

**2.3. 5. Sekonder Koroner Yavaş Akım**

Primer (idiyopatik) olarak tanımlanan durumdan farklı olarak sekonder form olarak akut koroner sendromlarda saptanan veya uygulanan trombolitik tedaviye bağlı embolizasyon sonrası, girişim sonrası, ani intrakaviter basınç artması sonrası, spazm sonrası, hava embolisi veya bağ dokusu hastalıklarında saptanabilen yavaş akımlar vardır (45) .Tablo 2.3.5

**Tablo 2.3.5. Sekonder koroner yavaş akım mekanizmaları**

|                            |                                           |
|----------------------------|-------------------------------------------|
| Koroner ektazi:            | Azalmış koroner akım hızı                 |
| Koroner spazm:             | Artmış epikardiyal direnç                 |
| Koroner stenoz:            | Artmış epikardiyal direnç                 |
| Emboli:                    | Mikrovasküler tıkanma                     |
| Akut Miyokard enfarktüsü:  | Reperfüzyon hasarı, azalmış reoloji?      |
| Konnektif doku hastalığı:  | Azalmış reoloji                           |
| Miyokardiyal disfonksiyon: | Artmış basınç kuvveti                     |
| Kardiyak kapak hastalığı:  | Artmış sol ventrikül end-distolik basıncı |

### 2.3.6. Atak sıklığı

Akut koroner sendrom sıklığının fazla olduğunu ve önceleri kardiyak sendrom X içinde yer alan yavaş akım fenomeninin farklı bir fenomen olarak (Kardiyak Y sendromu) tanımlanması gerektiğini belirtmişlerdir (45) .

Beltmare ve arkadaşları yavaş akımlı hastalara anjiyografi sonucunun hastalara normal olarak iletilmesinin yanlış olduğunu çünkü KYA hastalarının %80 den fazlasında tekrarlayan göğüs ağrıları ve üçte birinde akut göğüs ağrısı ile başvurma saptamışlardır (46).

Koroner yavaş akım hastalarında normal koroner akım saptanan hastalara göre EKG ve egzersiz testi anomalileri daha sık saptanmıştır (40). Miyokardiyal perfüzyon sintigrafisinde %28-75 arasında perfüzyon anomalileri saptanmıştır (48). Bazen hastalar akut miyokard infarktüsü bulguları gösterebilirler (48) .

### 2.3.7. Aritmi ve KYA

Bazı çalışmalarda KYA da QT dispersiyonunda artma ve ventriküler aritmi ile birlikteliği bildirilmiştir. Koroner yavaş akım hastalarında anjiyografi sırasında büyük damarlarda vazospazm olmadan ST elevasyon atakları saptandığı bildirilmiştir. Beata ve arkadaşları ST elevasyonu sonrası paroksizmal atriyal taşikardi atağı gelişen daha sonra semptomatik bradikardi nedeniyle kalıcı pace-maker implante edilen bir vaka sunmuşlardır (48, 63) .

Köşüş ve arkadaşları, 29 koroner yavaş akım ve 21 normal koroner akım hastası üzerinde yaptıkları kalp hızı değişkenliği ve QT dispersiyonu çalışmasında koroner yavaş akımı grubundaki QTc dispersiyonunu ( $104\pm38$  ms) kontrol grubunun QT dispersiyonundan ( $71\pm7$  ms) anlamlı derecede daha yüksek saptamışlardır( $p=0.001$ ). Koroner yavaş akım grubunda TIMI kare sayısı ile kalp hızı değişkenliği arasında bir korelasyon saptayamamışlardır. Koroner yavaş kan akımı olan olgularda artmış adrenerjik aktivitenin bu tabloya neden olabileceği tezini destekleyecek şekilde kalp hızı değişkenliği ve QT parametrelerini bozulmuş saptamışlardır. Azalmış kalp hızı değişkenliği ve artmış miyokardiyal repolarizasyon heterojenitesinin bu hastalarda ani kardiyak ölüm için artmış riskin göstergesi olabileceğini ifade etmişlerdir (49) .

Yeni gelişen sol dal bloğu ve göğüs ağrısı ile başvuran hastada KYA birlikteliği saptanmıştır (50) .

Saya ve arkadaşları, göğüs ağrısı ile başvuran ve üç koroner arterinde de belirgin koroner yavaş akım saptanan bir hastada (TFC LAD: 82, RCA: 58, CX: 52) Holter izleminde 10 atımlık 2 kez sürekli olmayan VT atağı saptamışlar, QTc 80msn olarak ölçülmüş oral dipridamol tedavisiyle takipte yavaş akımın düzeldiğini bildirmişlerdir. 60msn üzerinde uzamış QT dispersiyonunun ventrikül aritmi sıklığını artırdığı ve kötü prognozla bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir (65) .

### **2.3.8. Koroner yavaş akım'ı açıklamaya yönelik yapılan çalışmaların değerlendirilmesi**

#### **2.3. 8. 1. Küçük damar disfonksiyonu**

İlk tanımlandığından beri patogeneze sorumlu tutulmuştur. Mosseri ve arkadaşları, sağ ventrikül biyopsisi ile miyokardiyal hipertrofi ve yamalı fibrosis saptamışlardır. Biyopsi örneği alınan hastaların çoğunda birlikte diğer hastalıkların var olması nedeniyle ve bu hastalıklarında bu patolojik değişimlerden sorumlu olabileceği düşünülmüştür. Mangieri ve arkadaşları ise başka kardiyak ve sistemik hastalığı olmayan 10 hastada biyopsi örnekleri ile hücre ödemi nedeniyle endotel kalınlaşması, kapiller hasar, küçük damarlarda azalmış luminal çap azalması olmak üzere mikrovasküler değişimleri saptamışlardır (39, 37) .

400µm den ufak arterlerin koroner direncin ana kaynağı olduğu , primer olarak miyokard dolaşımını düzenlemesi ve koroner vasküler direncin endotelin metabolik ihtiyacına göre ayarlandığı bilinmektedir.Vazomotor tonusu kontrol etmek amacıyla endotelin vazokonstriktör ve vazodilatör mediatörler salgıladığı ve bu dengenin bozulmasının akımda yavaşlamaya neden olduğu bildirilmiştir (52) .

#### **2.3.8. 2. Vazokonstriktör ve vazodilatör faktörler arasındaki dengesizlik**

Koroner yavaş akım hastalarında kontrol grubuna göre , ET 1 (Endotelin 1)seviyesinde yükseklik , NO (Nitröz oksit) seviyesinde düşüklük saptanmıştır. Endotelin ve /veya

neuropeptid Y' in intrakoronar infüzyonlarıyla insan ve köpeklerde yavaş akım oluşturulmuştur (52, 55).

Hızlı atriyal uyarı ile KYA hastalarında koroner sinüs ET-1 seviyeleri daha yüksek olarak saptanmış ve düzeltilmiş TFC (TIMI frame sayısı ) ile bağlantılı bulunmuştur (52) .

Yavaş akım hastalarında kontrol grubuna göre glikoz toleransının daha çok bozulduğu, metabolik sendrom oranının daha fazla olduğu saptanmıştır. Viseral yağlanmanın artmış serbest yağ asidi seviyelerine neden olarak vazodilatasyon ve vazokonstriksiyon ajanları arasındaki dengeyi bozup endotel disfonksiyonuna neden olabildiği belirtilmiştir(66) .

#### **2.3.8.3.Kan akım dinamikleri**

Karakteristik olarak ektazik ve anevrizmatik dilate koroner arterlerde de yavaş akım saptanması nedeniyle direncin akımın geçtiği yerin boyutlarına ve sıvı viskozitesine göre değişimi de patogeneze sorumlu tutulmuştur (52) .

Hiperlipidemi ve yüksek fibrinojen seviyelerinde oluşan artmış kan viskozitesinin koroner kan akımı rezervinde azalma yarattığı ve yavaş akım oluşturabileceği saptanmıştır (53) .

#### **2.3.8.4. İnflamasyon**

İnflamasyon tetikleyicileri ve yolları çok ve değişkendir. Turhan ve arkadaşları, İntersellüler adezyon molekülü (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), E-Selektin 'i yavaş akımda endotel aktivasyon ve inflamasyonundan sorumlu muhtemel indikatörler arasında göstermişlerdir (54) .

#### **2.3.8.5. Trombosit fonksiyon bozukluğu**

Trombosit agregasyonunun KYA hastalarında kontrol grubuna göre belirgin yüksek olduğu saptanmıştır (57) .Yapılan bir çalışmada sağlıklı kronik sigara içenlerde endotel ve düz kas mikrovasküler disfonksiyonun erken bulgusu olarak, ciltte postiskemik kan geri akımı azalmış olarak saptanmıştır. Van Lierde ve arkadaşları ise KYA 'ı olan bir hastada ektazik koroner arterler ve normal koroner arter rezervi saptayıp her hastada mikrosirkülasyonda bir bozukluk olmayıp trombozis gibi faktörlerinde bu duruma yol açabileceği fikrini ortaya atmışlardır (58). Sigara içenlerde artmış plazma viskozitesi ve

fibrinojen seviyeleri de mikrovasküler dolaşım bozukluğuna katkıda bulunur. Koroner yavaş akım patogenezinde hemoreolojik değişimler de sorumlu tutulmuştur (59) .

#### **2.3.8.6. Küçük koronerlerin tıkalı hastalığı**

Bu hipoteze göre KYA bazı hastalarda aterosklerozun erken döneminin bir formu olabilir. Ateroskleroz iyi bilinmektedir ki anjiyografik olarak normal gözüken arterlerde de mevcut olabilir. İntravasküler ultrasound (IVUS) çalışmalarında bu gösterilmiştir. Bir çalışmada yavaş akımlı hastaların çoğunda epikardiyal arterlerde intimal kalınlaşma ve yaygın masif kalsifikasyonlar saptanmıştır (76) .Epikardiyal arterlerde direncin göstergesi olan Fraksiyonel Flow Reserve (FFR) distal ve proksimal basınç oranıdır. Koroner yavaş akımda yapılan FFR çalışmasında distal koroner arter basıncında belirgin düşmeyle birlikte FFR değerinde azalma saptanmış, düşük FFR nin yaygın ateroskleroza bağlı olabileceği bildirilmiştir(76,77).

#### **2.3.9. Vazodilatasyona yanıt**

Aterosklerozun erken dönemlerinde anjiyografik olarak dökümente bulguların olmadığı dönemlerde risk faktörü olan hastalarda koroner direnç arteriollerinde endotel vasodilatör fonksiyonun aterosklerotik plak gelişiminden önce bozulduğu farmakolojik ve fiziksel stres cevaplarının yavaş akıma benzer biçimde bozulduğu saptanmıştır (38, 51) .

Leone ve arkadaşları ise, invazif termodilüsyon yöntemiyle koroner yavaş akım hastalarında koroner akım rezervini yükselmiş olarak saptamışlardır. Dinlenim halinde artmış koroner direnç saptanmasına rağmen vazodilatör uyarılara yanıtı normalden fazla olarak saptamışlardır (45) . Koroner yavaş akım hastalarında, kardiyak sendrom X ten farklı olarak vazodilatörlere koroner arter cevabının normal olması nedeniyle koroner akım rezervini korunmuş olarak kabul etmişlerdir (45, 51) .

Oral dipridamol tedavisi ile KYA hastalarında akımın normalleştiği gösterilmiştir fakat bunun geçici bir düzelme olduğu daha sonra tekrarlayan anjiyografilerde yavaş akımın devam ettiği araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (34,51, 56) .

Erdoğan ve arkadaşları dipridamol ile stres uygulayarak transtorasik doppler ekokardiyografi ile saptanan koroner akım rezervinde (CFR) azalma saptamışlar, CFR'nin epikardiyak arter ve mikrovasküler dolaşımı birlikte değerlendirmekte faydalı olduğunu henüz stenoz gelişmeyen aterosklerozun erken devresi olabileceğini bildirmişlerdir (60).

Fineschi ve arkadaşları, sekiz KYA hastasında papaverin verilerek yapılan intrakoroner termodilüsyon metodu ile istirahatte mikrovasküler direnci (ortalama geçiş zamanı  $\times$  distal basınç) artmış saptamışlar, papaverine vazodilatöre cevap olarak CFR yi normal saptamışlardır. Ancak bu çalışmada hastaların düzeltilmiş TIMI frame sayıları  $36 \pm 13$  olarak nispeten düşük gözükmetedir(45, 51).

Beltrame ve arkadaşları ise 12 KYA hastasında kontrol (NKA) grubuna göre istirahat halinde koroner sinüs oksijen saturasyonunun düşük olduğunu ( $23\% \pm 4$  vs  $31\% \pm 4$  :  $p < 0.01$ ) bunun artmış koroner vazomotor tonusunu gösterdiğini ifade etmişler, atrial uyarıya koroner vazodilatör cevabı ise normal saptamışlar, fakat bazı hastaların soğuk ve asetilkolin uyarısına anormal vazomotor yanıt verdiğini saptamışlardır( 46,64).

Vazodilatatörlere yanıt konusunda çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir. Bunun nedeni olarak CFR ölçümünün ana kısıtlılıkları olan istirahat kan akımı ve hiperemik kan akımını taşikardi, kan basıncı değişiklikleri, miyokardiyal kontraktilite değişiklikleri gibi birçok faktörün değiştirebilmesidir. Sigara, diabet, hipertansiyon gibi risk faktörleri yokluğunda bile yavaş akım hastalarında endotel bağımlı akım aracılı dilatasyonun brakial arterlerde bozulduğu (36, 70), yüksek homosistein seviyelerinin endotel disfonksiyonuna neden olduğu, mibefradil gibi kalsiyum T kanal blokerlerinin yavaş akımı düzelttiği saptanmıştır (71) .

### **2.3.10. Sistemik hastalık olarak koroner yavaş akım**

Endotelin vasküler tonus, trombosit aktivitesi, lökosit adezyonu, vasküler düz kas proliferasyonu üzerine bütünleştirici rolüne ait artan veriler mevcuttur. Bunlar sonuçta ateroskleroz gelişimine neden olmaktadır. . Endotel sadece yerleşik kardiovasküler

hastalık patofizyolojisinde değil aynı zamanda aterosklerozisin daha erken dönemlerinin başlamasında da hayati öneme sahiptir (66, 67) .

#### **2.3.10.1 Akım aracılı dilatasyon (FMD)**

Endotel fonksiyonunu değerlendirmede brakial arterde FMD (akım aracılı dilatasyon) yaygın olarak kullanılan basit ve girişimsel olmayan yöntemdir. Anderson ve arkadaşları asetilkoline koroner arterde endotel bağımlı vazomotor cevap ile brakial arterde FMD arasında yakın ilişki saptamışlar ve endotel disfonksiyonunun koroner ve periferik vasküler yapıyı birlikte etkileyen generalize bir olay olduğunu kanıtlamışlardır (67, 68) .

Sigara, diabetes mellitus, hiperlipidemi gibi kardiyak risk faktörleri yokluğunda KYA hastalarında brakial arterde akım aracılı dilatasyon (FMD) yavaş akım grubunda normal akıma göre ( $3,48 \pm 0,10$  % vs  $9,11 \pm 0,10$  %,  $p < 0,001$ ) belirgin az olarak saptanmış ve ortalama düzeltilmiş TIMI kare sayısı, FMD ile ters olarak ( $r = -0,29$ ,  $p < 0,01$ ) ilişkili bulunmuştur (36) .

#### **2.3.10. 2. Karotis intima-media ölçümü**

Son zamanlarda KYA hastalarında bazal ve zirve egzersiz endotelin-1(ET-1) konsantrasyonunun daha yüksek olduğu, nitrik oksit (NO) plasma konsantrasyonunun daha düşük olduğu saptanmıştır (67,70) . Buna paralel olarak azalmış NO bioaktivitesi yanında azalmış FMD saptanmış ve bunun antioksidan özelliği nedeniyle nebirolol tarafından geri döndürülebildiği bildirilmiştir (69) .

Koroner yavaş akım hastalarında plazma homosistein ve bir nitrik oksit sentetaz inhibitörü olan asimetrik dimetilarginin (ADMA) seviyesinin arttığı ve bunun endotel fonksiyonuna olumsuz etki yaptığı ifade edilmiştir (71,72). Endotel disfonksiyonun iki göstergesi olan adiponektin ve paraoksonase aktivitesinin KYA patogenezinin sorumlu olabileceği bildirilmiştir (73,74) .

Karotis intima-media (IM) ölçümü erken genel ve koroner aterosklerosis 'in non-invasif ve kantitatif değerlendirilmesinde kullanılır. Çeşitli çalışmalarda karotis IM ölçümünün KYA da belirgin şekilde arttığı saptanmıştır ve bu artışa homosistein seviyelerinde artma eşlik etmiştir (75) .

Çamsarı ve arkadaşları IVUS çalışmasında koroner intima-media kalınlığı ve karotis IM arasında belirgin benzerlik saptamışlardır(76). Pekdemir ve arkadaşları koroner yavaş akım hastalarında koroner arterlerde fraksiyonel akım rezervinde (FFR) düşüklük ( $1.0$  vs.  $0.83 \pm 0.13$ ,  $p < 0.001$ ) saptamışlar ve bunun IVUS yöntemi ile gözlemledikleri diffüz aterosklerotik hastalık nedeniyle oluşan artmış direnç nedeniyle oluşabileceğini belirtmişlerdir(77).

Cin ve arkadaşları da yine IVUS çalışması ile koroner yavaş akım hastalarında normal koroner arter hastalarına göre koroner arterlerde diffüz intimal kalınlık ve yaygın kalsifikasyon ve aterom plakları saptamışlardır(78). Bunun tersine subklinik aterosklerosis in diğer öngörücüsü olarak aortik gerilebilirlik ve bası KYA hastalarında daha düşük saptanmıştır (79, 80, 81) .

## **2.4. Mikrodolaşımın önemi**

Arteriyel kan damarları geleneksel olarak hedef organ olarak görülmemesine rağmen kardiovasküler olaylara neden olan aterosklerotik olayın gelişim yeridir(82). Semptomlar gelişip, ileti arterlerinde aterosklerozun klinik belirtileri saptandığında hastalık süreci genellikle ileri dönemdedir. Aşkar hastalığı olanlar gelecek için artmış riske sahiptirler, hastaların bir kısmı ise aterosklerotik hastalığın ilk bulgusu olarak %50'e kadar sıklıkla miyokard infarktüsü veya ani kardiyak ölümle başvurabilirler (83, 84) .

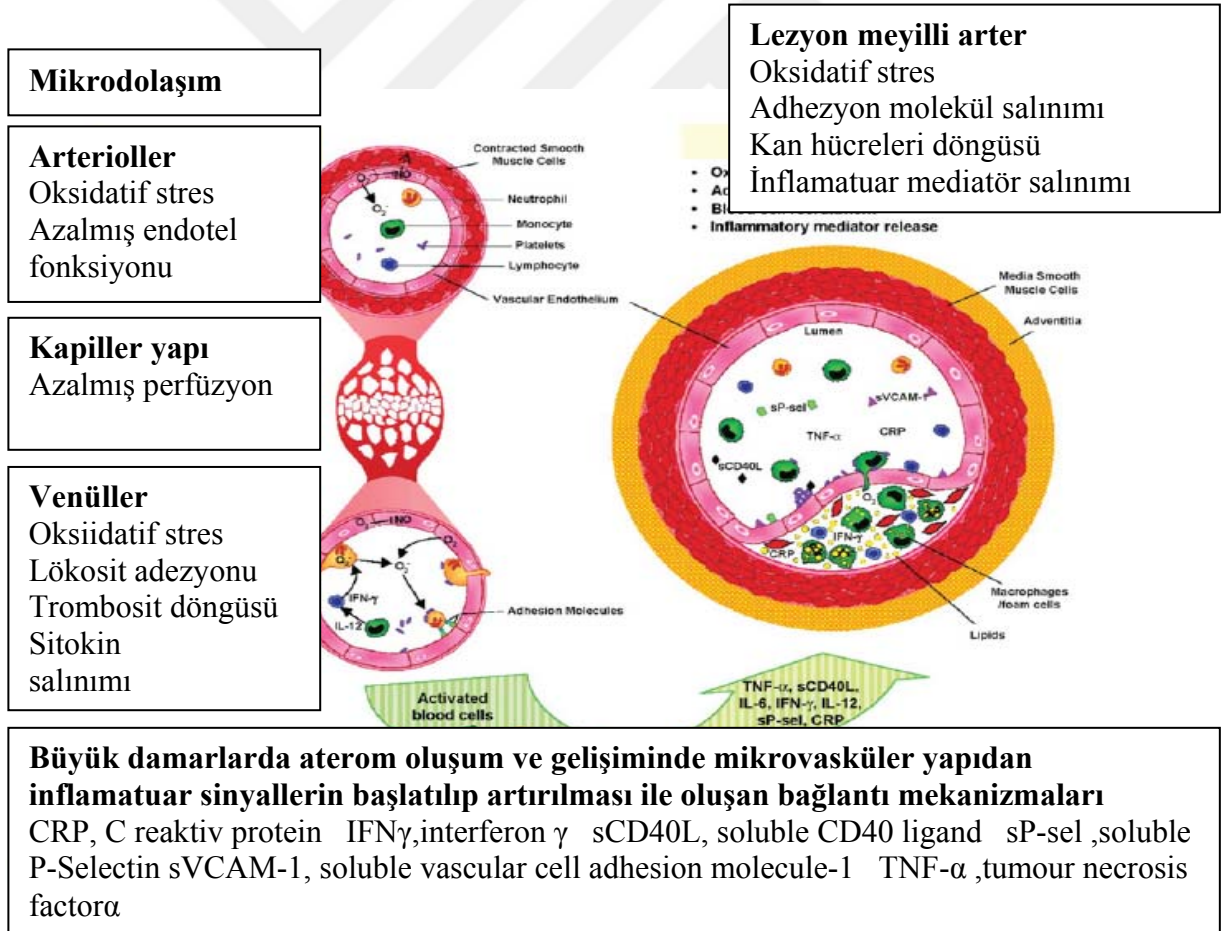
Subklinik arterial vasküler hastalığı olan semptomsuz bireylerin taranması birçok klinisyen tarafından şiddetle önerilmektedir. Bilinen risk faktörü değerlendirmesi dışında yeni geçerli bilgiler altında risk sınıflaması yapılabilecek ve yeni tedavi yaklaşımları ile gelecekteki kardiovasküler komplikasyonlar ertelenebilecektir.

Ateroskleroz belli damar bölümlerini daha fazla tercih etmesine rağmen, arter yapı ve fonksiyonu üzerine etkileri tüm vasküler sistem üzerinde görülür. Mikrodolaşımda başlayan endotel aktivasyonu ile karakterize inflamatuvar yanıt büyük damarlarda aterosklerotik olay gelişimini uyarmakta önemli role sahiptir (85, 86) (Resim 2.4).

Büyük damarlara ilişkin yapılan çalışmalarda karotis intima -media kalınlığı, kompians, pulse wave velosite gibi prognostik faktörler saptanırken, hedef organ hasarının

öncülüğünü yapan mikrodolaşıma ait yapı ve fonksiyon yönünden bilgilere katkı sağlamamıştır. Vasküler direncin en büyük kontrol yeri olan ve daha küçük damarlar olan arteriol ve kapillerden oluşan ve vasküler yatağın çoğunluğunu oluşturan bu yapının endotel yapısında büyük çoğunluğunu oluşturması nedeniyle kardiovasküler hastalıkların özellikle inflamasyon olmak üzere en erken belirtilerinin görüldüğü yerler olması gerekir ve artan sıklıkla birçok klinisyen tarafından böyle görülmektedir (87) .

Mikrodolaşım direncinin değişimi organ akım rezervini sınırlamakta ve ventrikül-damar eşleşmesi üzerine zararlı etkilerde bulunmaktadır. Artmış pulsatil stres özellikle duyarlı organlar olan beyin, göz ve böbrek üzerinde mikrovasküler yataklarda hasar yaratabilmektedir. Bu organlarda saptanmış mikrovasküler disfonksiyonlar sadece bu organlardaki daha ileri tahribatı önceden tahmin etmekle kalmaz aynı zamanda gelecekteki makrovasküler olaylar için artmış riski öngörmektedir (88) .



**Resim 2. 4.** Mikrodolaşımın aterom oluşumuna katkısı (J. Physiol. 562. 647-53 2005)

Endotel disfonksiyonunu değerlendirmekte kullanılan FMD (akım aracılı dilatasyon) brakial arterdeki dilatasyondan ziyade mikrodolaşımdan gelen sinyallere bağlı olarak dilatasyon olduğundan mikrodolaşımı indirekt olarak yansıtır.

Mikrodolaşım aterosklerotik plak ve büyük damar segmentlerindeki dejeneratif değişimlerden farklı olarak yapı ve fonksiyon olarak terapötik müdahalelerden haftalar içinde etkilendiğinden ilaç tedavisine yanıt izlenmesinde de özel bir yere sahiptir (89, 90) .

## **2.5. Retinal mikrodolaşım ve kardiovasküler risk faktörleri**

Hiperglisemi, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara, kuvvetli aile öyküsü gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri nin yarattığı tahribat çoğu zaman mevcut teknikler ile klinik olarak geç dönemde saptanır Hızlanmış hastalık oluşumunun bir parçası olan erken inflamasyon, endotel disfonksiyonu ve vasküler yapıdaki değişimler retinal mikrodolaşıma yapısal ve fonksiyonel değişimler olarak erken dönemde yansıyabilir. Böylece bireyleri risk faktörlerinin kümülatif etkisinden önce, pre-klinik dönemde değerlendirmek erken teşhis ve tedavi de oldukça önemlidir (91) .

Sistemik hipertansiyonda retinal generalize arterioller daralma bilinen bir bulgudur. Düşük arter/ven oranı gelecekte hipertansiyon gelişeceğinin öngörücüsüdür. Yapılan çalışmalarda retinal venüler dilatasyonun kardiovasküler hastalıkları tahmin etmede bağımsız rolü olabileceği saptanmıştır (91).Zayıf glukoz toleransı veya diabetiklerin birinci derece akrabalarında mikrovasküler disfonksiyon saptanmıştır (92) .

Retinopati varlığı, risk faktörlerinden bağımsız olarak artmış kardiovasküler riski gösterir. Retinopati varlığı ile koroner arter kalsiyum varlığı arasında bağımsız ilişki kurulması mikro ve makrovasküler hastalığın temelinde ortak patofizyolojik olay olduğunu göstermektedir (92).Cheung ve arkadaşları daha düşük retinal arter kalibrasyonunun, geleneksel risk faktörleri ve koroner aterosklerotik hastalıktan bağımsız olarak LV konsantrik remodeling ile ilişkili olduğunu saptamışlar ve mikrovasküler hastalığın kardiyak remodeling olayına katkıda bulunduğu hipotezini desteklemiştir (93) .

## 2.6. Sigara ve koroner yavaş akım

Erbay ve arkadaşları normal koroner arter saptanan 41 sigara içen ve içmeyen hasta arasında yaptıkları çalışmada TIMI kare sayısını sigara içenlerde içmeyenlere göre üç koroner arterde de belirgin fazla saptamışlardır. (LAD düzeltilmiş, ( 39 +/- 13 vs 22 +/- 8 ) ,RCA (35 +/- 13 vs 24 +/- 11) ,CX (37 +/- 13 vs 25 +/- 8 ) (P < 0. 001 ) )

Beltrame ve arkadaşları (64) , Cin ve arkadaşları (77) , Tanrıverdi ve arkadaşları (75) , Nurkelam ve arkadaşları (72) , Yılmaz ve arkadaşları (80) , Yazıcı ve arkadaşları (44) nın yaptıkları çalışmalarda , KYA hastalarında sigara içme oranının %27 ile %47, 7 arasında değiştiği görülmektedir (Tablo 2.6.1).

**Tablo 2.6. 1.** Çeşitli çalışmalarda koroner yavaş akım ve normal koroner arter hastalarında sigara içme oranları

| KYA                        | NKA/KYA    | (Sigara) NKA | (Sigara) |
|----------------------------|------------|--------------|----------|
| Beltrame ve ark. (47 /47)  | 4 (%9)     | 15 (%32)     |          |
| Cin ve ark. (14/19)        | 3 (%21,4)  | 7 (%36, 8)   |          |
| Tanrıverdi ve ark. (44/44) | 15 (%34,1) | 21 (%47, 7)  |          |
| Nurkelam ve ark. (21/35)   | 9 (%43)    | 15 (%44)     |          |
| Yılmaz ve ark. (85/85)     | 23 (%27)   | 23 (%27)     |          |
| Yazıcı ve ark. (44/51)     | 11 (%27)   | 16 ( %32)    |          |

Yukarıdaki çalışmaların gösterdiği gibi koroner yavaş akım ile sigara içimi arasında yakın ilişki saptanmış olması nedeniyle sigara içiminin ayrı olarak değerlendirilmesi uygundur.

### 2.6. 1. Sigara içiminin damarlar üzerindeki etkileri

Sigara içiminin etkilerinin mekanizmaları net olarak açıklanamamaktadır. Sigara büyük iletim damarlarında, orta müsküler damarlarda, direnç damarlarında, çeşitli boy venlerde yapı ve fonksiyonlarda değişimler yaratmaktadır (94).İleti damarlarında endotel disfonksiyonu sonunda intima-media oranında artma, akım aracılı dilatasyonda azalma yaratır.Elastik özelliklerde bozulma sonunda arter duvarı sertliğinde artma oluşturur. Kan, plazma viskozitesinde ve hematokritte artma oluşturur (94, 95).Kronik süreçte daha belirgin olan sistolik ve diyastolik basınçta artma, damar dirençlerinde artma, barorefleks

aktivitede azalma, periferik kan akımında azalma, oluşturur(96).Küçük ve direnç arterlerinde endotel bağımlı dilatasyonda azalma yaratır. Endotelin seviyelerinde artma, NO seviyelerinde azalma yaratır(97) .

Venlerde endotel kalınlığında artma, dilatasyonda bozulma, tromboza eğilim, bradikinin ve endotel bağımlı vazodilatör yanıtta azalma saptanmıştır(98). Ateroskleroz oluşum mediatörleri arasında olan C-reaktif protein, TNF  $\alpha$ , interlökin 6, fibrinojen seviyeleri sigara içenlerde artmıştır. EDRF, TXA2, cGMP, tPA seviyelerinde bozulma saptanmıştır(99).Lipid profiline olumsuz etki olarak LDL ve trigliserid seviyelerinde artış, HDL seviyesinde azalma yaratır ve ateroskleroz gelişimine bu yollarda katkıda bulunur. Okside olmuş LDL seviyeleri de sigara içenlerde belirgin artmış bulunmuştur (100, 101).

Sigara'nın KYA oluşumuna bahsedilen mekanizmalarla etkin şekilde katkı yapabildiği görülmektedir.

## **2.7. Retinal mikrodolaşım**

Retinal dolaşım internal karotis sisteminin dalı olan oftalmik arterden çıkan retinal ve koroidal sistem olarak iki ayrı sistemden oluşur. Retinal dolaşım anastomoz içermeyen end-arterial sistemdir. Normal retinada arterio venöz şant olmamasına rağmen terminal arteriol ve venler periferde büyük kapiller kanallar ile bağlantı kurarlar.

Retinal arterioller ortalama olarak 200 $\mu$ m çapındadırlar ve yaklaşık her biri 5 $\mu$ m çapında kapillerlerden oluşan kapiller ağ oluşturur. Yüzeysel kapiller ağ sinir lifleri tabakasında, derin kapiller ağ iç nükleer tabakada bulunur.

Ana retinal arterin tüm dallarının elektron mikroskopisi ile ekvator'a kadar arterioller yapıda olduğu gösterilmiştir.Diğer organlardaki aynı boyuttaki damarlardan kas tabakasının daha zayıf ve internal elastik laminasının olmaması ayırt edici özelliğidir. Kapiller duvarları ise endotel hücreleri, intramural perisit ve bazal laminadan oluşur (102). Sempatik sinirler koroidde vasküler yapıları innerve eder fakat retinal damarlara ulaşmazlar. Bununla birlikte retinada  $\alpha$  ve  $\beta$  reseptörler de saptanmıştır. Retinanın vasküler adaptasyonu beyinde dahil olmak üzere diğer organlardan daha fazla bulunan

perisitler tarafından sağlanır. Nöral aktivitedeki değişimlere cevap olarak kan akımının vasküler otoregülasyonu için gerekli olan miyojenik mekanizmayı perisit ve düz kas hücreleri sağlar. Kan akımı otoregülasyonu kabaca, perfüzyon basıncındaki değişimlere rağmen kan akımını relatif olarak sabit tutmak için dokunun intrinsik kabiliyetini gösterir. Bu tür lokal olayların araştırılmasında, dokunun nöral ve hormonal etkilerden arındırılmış olması gerekir ki retina bu bakımdan ideal dokudur (103).

İzometrik egzersiz, kalp hızı, kan basıncı ve sempatik sinir aktivitesini artırır. Retinal kan akımı okuler perfüzyon basıncı temel değerlerin %34-60 üstüne çıkmadıkça büyük miktarda değişmez. Egzersiz sırasında oftalmik ve brakial arter basınçları paralel olarak artar, retinal damarlar innerve olmadığından akım düzenlenmesi vasküler direncin lokal otodüzenlenmesi ile başılır (103). Kan akımı üzerine birçok metabolik etken saptanmıştır: NO, prostasiklin (relaxan) , ET-1, angiotensin II, endotelinler, laktat, adenozin, kan gazları: hiperoksia, hipoksia, hiperkapni vs (103) .

## **2.8. Koroner yavaş akım sistemik bir hastalık olabilir**

Koroner yavaş akımda yapılan çeşitli çalışmalarda endotel nitroz oksit seviyesinde azalma, endotelin I, homosistein, intrasellüler adezyon molekülü (ICAM), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM), E-Selektin seviyesinde, trombosit agregasyonunda, plazma viskozitesinde, fibrinojen seviyesinde artma, brakial arterde akım aracılı dilatasyonun bozulması gibi sistemik dolaşımda değişik oranlarda etki gösterebilecek faktörlerin saptanması bu hastalığın sistemik dolaşımda da bulgu yaratabileceğini düşündürmektedir.

Fakat şimdiye kadar yapılmış bu çalışmaların hiçbirisi hastalığın özü olan akım yavaşlamasına direkt yönelik çalışmalar değildir.

Koroner yavaş akımın önceleri ifade edildiği gibi pek masum bir durum olmadığı, tekrarlayan koroner anjiyografilerde saptanabildiği, tekrarlayan anjinal yakınmalar yaratabildiği, hatta miyokard enfarktüsü şüphesiyle anjiyografi yapılan hastalarda saptanabilmesi önceden saptanabilmesinin gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda gözlenebilir, çabuk bir yöntem olan Fundus Floresein Anjiyografi (FFA) yöntemi düşünülmüştür . Bu yöntem ile :1-Antekubital ven ile retina arası dolaşım süresini

ve retinal arteriovenöz dolaşım süresini ölçmemiz mümkün olacaktır. 2- Sistemik hastalıkların retinal bulguları olabileceğinden ve retina kümülatif mikrovasküler etkiyi gösterebileceğinden varsa retinal bulgu saptanabilecektir.

Fundus Floresein anjiografi ile dolaşım sürelerinde uzama saptanması durumunda ilerde koroner yavaş akım olasılığını saptamanın belkide en kolay yolu venöz girişimle kısa sürede yapılan kol-retina dolaşım süresinin incelenmesi yoluyla olması muhtemeldir. İlerde retinal lazer flowmetre yönteminin sık kullanılmasıyla daha kesin ve daha sıklıkla dolaşım yavaşlamasının retinada tanımlanması ile belkide koroner yavaş akım olasılığının önceden belli bir oranda saptanması mümkün olabilecektir.

Sistemik etkili risk faktörleri nedeniyle gelişen aterosklerozun vücudun değişik vasküler segmentlerinde belli oranda yaygın tutulum gösterdiği bilinmektedir.

Sigara, hipertansiyon gibi ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunan aynı sistemik etkili risk faktörlerinin sıklıkla eşlik ettiği, koroner yavaş akım, oksijen ihtiyacı en fazla olan organlarından biri olan kalpte, göğüs ağrısı şeklinde bulgu vermektedir . Diğer organlarında sistemik etkili faktörler nedeniyle akım yavaşlamasından farklı şiddette etkilenmeleri ve farkında olmadığımız semptom yada bulgulara neden olma olasılığı düşünülebilir.

**Hipotez: Koroner yavaş akım izole bir hastalık değil,sistemik yavaş akımın kalpte bulgu gösteren bölümüdür. Koroner yavaş akımlı hastalarda retinal dolaşımda da yavaş akım izlenir.**

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hastalar

Çalışma Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik kurulunun B.30.2.BŞK.0.05.05.01/138 nolu kararı doğrultusunda onay almıştır.

Çalışma Mayıs 2008- Mayıs 2010 arasında Başkent Üniversitesi Ankara ve Adana Hastanelerinde karalı anjina veya anstabil anjina pektoris (USAP) yakınmaları ile başvurmuş risk faktörleri taşıyan çalışmaya uygunluk kriterlerini taşıyan hastalara uygulandı. Bunların 31 inde koroner anjiografide koroner yavaş akım (KYA), 29 unda normal koroner akım (NKA) saptanmıştı. Hastalar bilgilendirildi, Fundus Floresein Anjiografi (FFA) ve Koroner Flow reserve (Koroner Akım Rezervi) (CFR) ölçümü için onayları alındı.

Tüm hastalardan ayrıntılı öykü alındı ve daha sonra fizik incelemeleri yapıldı. Biokimyasal verileri kaydedildi, vücut kitle indeksleri ölçüldü, kan basıncı, nabız ölçümleri yapıldı, kardiovasküler risk faktörleri, kullandıkları ilaçlar sorgulandı, FFA öncesi allerji öyküsü, CFR öncesi astım, AV blok varlığı yönünden değerlendirildi, görmeleri ve tansiyon okuler ölçümleri alındı. Hastaların koroner anjiogramlarında TIMI frame ölçümleri yapıldı, FFA çekimleri yapıldı. Her iki gruptan 20 hastanın CFR ölçümleri yapıldı.

Sistolik kan basıncı 140 mmHg'nın diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nın üzerinde olanlar ya da antihipertansif kullanım hikâyesi olanlar hipertansif olarak kabul edildi. Açlık LDL seviyesi 130 mg/dl'nin üzerinde olanlar ya da statin kullanım öyküsü olanlar hiperkolesterolemik, açlık trigliserid düzeyi 150 mg/dl'nin üzerinde olanlar ya da trigliserid düşürücü ilaç kullanım öyküsü olanlar hipertrigliseridemik olarak belirlendi ve hiperlipidemi grubu olarak alındı.

### **3. 1.1. Çalışmaya alınmama kriterleri**

Kardiyomiyopati, kalp yetmezliği, koroner arter stenozu, sol ventrikül hipertrofisi, dilatasyonu, atriyal fibrilasyon ,valvüler veya doğuştan kalp hastalığı, aktif bağ dokusu hastalığı, diabetes mellitus, belirgin tiroid fonksiyon bozukluğu, semptomatik aritmi ve dal bloğu olanlar, kronik karaciğer ve kronik böbrek yetmezliği olarak belirlendi.

### **3. 2. TIMI kare sayısı ölçümü**

Tanı konan tüm hastalarda Ankara Başkent Üniversitesi Hastanesinde Siemens Bicom, Adana Başkent Üniversitesi Hastanesinde Siemens Hicor anjiyografi cihazı ile rutin çekimlere ek olarak özellikle LAD ve Sol CX'i değerlendirmek amacıyla kaudal yönelimli sağ anterior oblik, RCA'yı değerlendirmek amacıyla kranial yönelimli sol anterior oblik pozisyonunda çekimler yapıldı.

Tüm hastalara standart pozlarda kardiyak anjiyografi cihazıyla koroner anjiyografi(KAG) yapıldı. Hastalara sağ veya sol femoral yaklaşımla, Judkins tekniği ile 6 veya 7 French (F) kateterler kullanılarak selektif KAG yapıldı. Opak madde olarak Iohexol kullanıldı Her bir poz için ortalama 6-8 ml opak maddenin manuel olarak enjekte edilmesiyle koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda kranial ve kaudal açılındırmalar kullanılarak, 25 kare/saniye hızında görüntülendi. Herhangi bir şüphe oluşturmayacak ve koroner arterlerin en distal kesimine dek görülecek şekilde görüntüler alındı. Şüpheli lezyonlarda standart pozlar dışında çeşitli pozlar alınarak lezyonun olmadığı gösterildi. Anjiyografiler farklı iki araştırmacı tarafından üç kez değerlendirildi. Farklı sonuç çıkması durumunda ortalama değer alındı.

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

mesafe diğer koroner arterlere göre daha uzun olduğundan LAD TIMI kare sayısı RCA ve Cx'in TIMI kare sayısından anlamlı şekilde yüksek çıktığından düzeltilmiş TIMI kare sayısını bulmak amacıyla LAD kare sayıları 1,7'e bölündü. Ortalama TIMI sayısı için LAD, CX, RCA TIMI sayıları toplanıp 3 'e bölündü. Koroner arterlerin dolması için gereken ve koroner arter uzunluğuna göre düzeltilmiş normal kare sayıları olarak, LAD için  $36 \pm 1$ , Cx için  $22.2 \pm 4.0$  ve RCA için  $20.4 \pm 3$  ortalama referans değerleri elde edilmiştir. Çalışmamızda bu referans ortalama değerlerin 2 standart sapması üzeri alındı ve LAD için 38, Cx için 30 ve RCA için 26 değerlerinin üzeri KYA olarak kabul edildi. Gibson un tarif ettiği biçimde 30 frame esas alındığından bulunan değerler 1,2 ile çarpılarak alındı (105) .

### **3. 3. Fundus floresein anjiyografi uygulaması**

İntraoküler basıncı pnömotik tonometre ile 20-21 mmHg altında olan hastalara midriatik uygulamasından sonra anjiyografi uygulaması öncesi antekubital venden intravenöz katater takıldı. . Nabız ve tansiyon arteriel ölçümü yapıldı. Fundus fotoğrafı ve kırmızıdan yoksun ışıqla Topcon İmage Net 2000 TRC-50 IX Retinal kamera ile retinal fotoğraflar alındı. 5 ml %10 fluorescein sodium/70 kg enjekte edilir edilmez videotimer başlatıldı. 1-2 sn de hızlı enjeksiyonla retinada yoğun konsantrasyona ulaşılmaya çalışıldı. Retinaya ilk gelişten geç venöz safhaya kadar 1sn aralıklarla kayıtlar alındı. Bu ortalama 30 sn sürdü. Daha sonra 2-3 dk ara verildikten sonra geç faz fotoğrafları alındı.

Retina dolaşım parametreleri olarak kol-retina zamanı ve arteriovenöz geçiş zamanı ölçülmesi planlandı. Videofloresein anjiyogramlar bilgisayar ortamında büyütülerek görsel olarak iki araştırmacı tarafından üç kez analiz edildi.

#### **3.3.1. Kol-Retina zamanı (Arm-Retina Time) (Kol-Ret)**

Kubital venden boyanın verilmesi ile retinal arterde ilk gözükmesi arasındaki süredir. Makrodolaşımın tahmininde kullanılır. Ölçüm yeri olarak optik disk kenarı alınmıştır. Farklı yaş gruplarında değişmekle beraber 15 sn üzeri uzamış olarak kabul edilir. (103, 104)

### **3.3.2. Retinal arteriovenöz geçiş zamanı (Arteriovenous Passage time -AVP)**

Retinal mikrodolaşımın en kısa zamanı olarak bilinir, erken arteriovenöz safha ile aynıdır. Optik disk kenarı veya 2 optik disk öteden retinal artere boyanın gelişı ile aynı noktadaki bitişik ven de boyanın ilk ortaya çıkışı arasındaki süredir.

Çalışmamızda retinal temporal bölgeden ortalama iki optik disk uzaklığından ölçümler alındı. AVP in kan basıncı ve nabızdan fazla etkilenmediğı kabul edilmektedir. Farklı ölçüm metotlarında farklı sonuçlar bildirilmiş olmakla beraber ortalama süresi 1, 75±0, 5 sn olarak kabul edilmiştir(104).

### **3.4. CFR (Koroner Flow Reserve-Koroner Akım Rezervi) ölçümü**

Acuson Sequia C 256 (Mountain View, CA, USA) cihazı ve 3V2 transtorasik prob kullanılarak, lateral dekübitis durumunda ölçümler alınmıştır. Transtorasik olarak CFR ölçümünde dipridamol kullanılmıştır. Temel koroner akım hızı saptandıktan sonra dipridamol 0, 56 mg/kg/dk hızında 4 dakikada intravenöz olarak verildi. Zirve vazodilatör aktivite ilaç verildikten sonraki 2-4 dak. içinde ölçüldü. Bazal ve hiperemik durumdaki en yüksek akımlar bulunmaya çalışıldı. CFR maksimal vazodilatasyon sırasındaki diyastolik akım hızının zemin diyastolik akım hızına oranı olarak alındı. Sağlıklı kişilerde 2-2,5 üstü normal kabul edilmiştir.

#### **3.4.1. Görüntü Sağlama**

Distal LAD primer olarak uzun aks kesitinde sağlandı, daha sonra prob laterale indirildi. Proximal LAD modifiye parasternal kısa aks ta aort kapak kesiti ile birlikte elde edildi, mid-papiller kas seviyesinde LAD septal dalları görüntülendi. Renk gain 'i optimal aralığa ayarlandı. Akustik pencere sol lateral dekubitis pozisyonunda midklavukuler çizgi civarındaydı.

Kol retina zamanı oldukça uzun olan 3 hastaya karotis stenozunu bertaraf etmek için karotis USG yapıldı. Normal olarak saptandı.

### 3.5. Verilerin istatistiksel analizi

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testiyle araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testi ile ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann Whitney U testi ile incelendi. Sürekli değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olup olmadığı Pearson veya Spearman Korelasyon testiyle değerlendirildi.

Yavaş koroner akım üzerinde etkili olabileceği düşünülen risk faktörlerinin istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olup olmadığı Tek Değişkenli Lojistik Regresyon analiziyle değerlendirildi. Her bir değişkene ait Odds Oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda  $p < 0,25$  olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak kabul edildi. Daha sonra yavaş koroner akım üzerinde en fazla belirleyiciliğe sahip olan risk faktörlerini belirlemek amacıyla Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon analizi kullanıldı.

Tek değişkenli istatistiksel değerlendirmelere göre Kol-retina, AVP, toplam süre ve CFR'deki değişim üzerinde etkili olan faktörlerle klinik olarak etkili olabileceği düşünülen (tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda  $p < 0,25$  olarak saptanan etkenler) değişkenler aday risk faktörleri olarak kabul edilerek Çoklu Değişkenli Doğrusal Regresyon yöntemi kullanılarak Kol-Retina, AVP, toplam süre ve CFR'deki değişim üzerinde en fazla belirleyiciliği olan faktörler tespit edildi. Her bir değişkene ait Regresyon Katsayısı ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Kol-Retina, AVP, toplam süre değişkenleri normal dağılmadığından Doğrusal Regresyon analizlerinde logaritmik dönüşüm yapıldı.

$p < 0,05$  için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

### 4. 1. Hasta temel bulguları

Normal ve koroner yavaş akım hastalarının yaş, cins, vücut kitle indeksi ,hipertansiyon, hiperlipidemi süreleri, sigara kullanma durumları, hemoglobin değerleri,EKG ,efor testi,ek hastalık,aile hikayesi ,göğüs ağrısı,troponin pozitifliği,ilaç kullanma durumları,hastaneye başvuru şekilleri Tablo 4.1 de verilmiştir.

**Tablo 4. 1.** Temel klinik karakteristikler

| Karakteristik            | Kontrol Grubu<br>(29)<br>N(%) | Yavaş Akım Grubu<br>(31)<br>N(%) | P-değeri      |
|--------------------------|-------------------------------|----------------------------------|---------------|
| Cinsiyet(E) %            | 21 (%72, 4)                   | 24 (%77, 4)                      |               |
| (K) %                    | 8 (%27, 5)                    | 7 (%22, 5)                       | 0, 887        |
| Yaş                      | 49, 86                        | 52, 19                           | 0, 245        |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) | 28, 12                        | 29, 04                           | 0, 318        |
| Hipertansiyon            | 6 (%55, 1)                    | 9 (%29)                          | 0, 233        |
| Hiperlipidemi            | 13 (%48, 1)                   | 14 (%51, 9)                      | 0, 326        |
| Sigara                   | 16 (%42, 1)                   | 22 (%57,9)                       | 0, 205        |
| EKG bulgusu              | 4 (%13, 7)                    | 9 (%29)                          | 0, 213        |
| Efor testi ( + )         | 8 (%27, 5)                    | 9 (%29)                          | 1, 000        |
| İstirahat g. ağrısı      | 11 (%32, 4)                   | 23 (%67, 6)                      | <b>0, 003</b> |
| Efor anjinası            | 23 (%48, 9)                   | 24 (%51, 1)                      | 0, 948        |
| Ek hastalık              | 4 (%13, 7)                    | 9 (%29)                          | 0, 213        |
| Aile hikayesi            | 3 (%10, 3)                    | 13 (%81, 3)                      | <b>0, 008</b> |
| Troponin (+)             | 0                             | 3 (%9, 6)                        | 0, 238        |
| Tekrarlayan g. ağrısı    | 15 (%51, 7)                   | 25 (%80, 6)                      | <b>0, 028</b> |
| Sigara kullanımı(yıl)    | 14, 2                         | 21, 1                            | <b>0, 025</b> |
| Beta bloker kullanımı    | 7 (%24, 1)                    | 9 (%29)                          | 0, 774        |
| ACEİ/ARB kullanımı       | 6 (%20, 6)                    | 7 (%22, 5)                       | 1. 000        |
| Statin kullanımı         | 3 (%10, 3)                    | 7 (%22, 5)                       | 0, 302        |
| ASA kullanımı            | 9 (%31)                       | 21 (%67, 7)                      | <b>0, 009</b> |
| Acil başvuru             | 0 (%0)                        | 8 (%25, 8)                       | <b>0, 005</b> |

E:Erkek K:Kadın VKİ:Vücut kitle indexi ACEİ:Anjiotensin konverting enzim inhibitörü ARB:anjiotensin reseptör blokeri ASA: Asetil salisilik asit

Hastaların LAD, CX, RCA TIMI kare ölçümleri, ortalama TIMI kare sayıları, kol-retina süresi (Kol-ret) , göz içi arteriovenöz dolaşım süresi olan arteriovenöz passage time (AVP) , toplam dolaşım süreleri ve koroner flow reserve (CFR) ölçümleri ise Tablo 4.2 ve Tablo 4.3 de verilmiştir.

NKA (Normal koroner arter) grubunun 21' i erkek (%72,4), 8'i kadın (%27,5) idi.

KYA (Koroner yavaş akım ) grubunun 24'i erkek (%77, 4) 7'si kadın (%22, 5) idi.

Normal koroner arter grubunun ortalama yaşı  $49,8 \pm 7,88$  ,koroner yavaş akım grubunun ortalama yaşı  $52,19 \pm 6,94$  idi.

Vücut Kitle İndeksi(VKİ) NKA grubunda  $28,1 \pm 3,03$  KYA grubunda  $29,04 \pm 3,41$  idi.

Koroner yavaş akım, 31 hastanın 13'sinde sadece LAD'de (%41,9), 10 unda LAD ve CX (%32,2) de, 6'sında LAD, CX, RCA üçünde birden (%19,3), 1'inde Cx'de ( %3,2), 1'inde RCA'de (%3,2) saptandı.

Koroner yavaş akım grubunda TIMI kare sayısı ortalama değerleri, LAD arter için  $48,19 \pm 11,3$ , Cx arter için  $39, 3 \pm 15,03$  , RCA arter için  $24,71 \pm 9,55$  olarak bulundu.

Toplam ortalama TIMI değeri her 3 arterin düzeltilmiş TIMI değerlerinin toplamının 3'e bölünmesi ile saptandı. Ortalama TIMI sayısı KYA grubunda  $37,3 \pm 10,94$  NKA grubunda  $15,45 \pm 3,54$  olarak saptandı.

**Tablo 4.2** Normal koroner akım hasta temel veri ve ölçümleri

| CİNS<br>(E/K) | YAŞ<br>yıl | HT-<br>yıl | HL-<br>yıl | SİGA-<br>yıl | HB<br>mg/<br>dl | LAD | CX | RCA | ORT<br>TIMI | KOLR<br>sn | AVP<br>sn | TOP<br>sn | CFR<br>cm/sn |
|---------------|------------|------------|------------|--------------|-----------------|-----|----|-----|-------------|------------|-----------|-----------|--------------|
| E             | 53         | 10         | 1          | 30           | 13,6            | 22  | 18 | 16  | 18,6        | 16         | 1,8       | 17,8      | 2,07         |
| E             | 59         | 10         | 0          | 10           | 15,5            | 25  | 16 | 14  | 18,3        | 12,3       | 1,5       | 13,8      | 1,97         |
| K             | 53         | 10         | 0          | 0            | 13,5            | 22  | 15 | 12  | 16,3        | 21         | 2         | 23        |              |
| E             | 56         | 7          | 0          | 0            | 11,7            | 24  | 18 | 12  | 18          | 13         | 1,5       | 14,5      |              |
| E             | 35         | 5          | 0          | 5            | 13,6            | 28  | 20 | 18  | 22          | 14,4       | 1,9       | 16,3      |              |
| K             | 55         | 3          | 1          | 0            | 14,8            | 32  | 26 | 20  | 26          | 13         | 2         | 15        | 2,14         |
| E             | 46         | 0          | 1          | 15           | 13,2            | 26  | 20 | 10  | 18,6        | 10,2       | 1,6       | 11,8      | 1,93         |
| K             | 48         | 5          | 5          | 0            | 14,1            | 30  | 26 | 18  | 24,6        | 11,1       | 2         | 13,1      | 1,92         |
| E             | 63         | 5          | 2          | 0            | 12,4            | 28  | 19 | 14  | 20,3        | 9          | 1,7       | 10,7      | 2,27         |
| K             | 52         | 7          | 0          | 0            | 12,9            | 20  | 15 | 10  | 15          | 16,1       | 2,2       | 18,3      | 2,8          |
| K             | 47         | 8          | 0          | 0            | 12,4            | 18  | 12 | 12  | 14          | 16,2       | 3,7       | 19,9      | 2,44         |
| E             | 52         | 0          | 0          | 35           | 13,9            | 18  | 18 | 16  | 17,3        | 12         | 1,5       | 13,5      | 2,32         |
| E             | 52         | 0          | 1          | 0            | 15,4            | 20  | 16 | 12  | 16          | 16,7       | 3,9       | 20,6      |              |
| E             | 43         | 0          | 1          | 0            | 12              | 18  | 12 | 18  | 16          | 12,5       | 1,4       | 13,9      |              |
| E             | 42         | 0          | 0          | 0            | 12,6            | 18  | 16 | 12  | 16          | 12,1       | 1,1       | 13,2      |              |
| E             | 49         | 2          | 1          | 5            | 12,9            | 14  | 14 | 10  | 12,6        | 12         | 1,6       | 13,6      | 2,48         |
| K             | 62         | 0          | 2          | 0            | 13,4            | 21  | 24 | 24  | 23          | 20         | 2,1       | 22,1      | 2,1          |
| E             | 43         | 0          | 0          | 20           | 14,6            | 26  | 18 | 16  | 20          | 17         | 2,5       | 19,5      | 2,2          |
| E             | 48         | 0          | 1          | 15           | 14,8            | 18  | 16 | 18  | 17          | 14         | 2         | 16        | 2,09         |
| E             | 31         | 0          | 0          | 10           | 14              | 30  | 20 | 18  | 22,6        | 12         | 1,8       | 13,8      | 2,4          |
| E             | 64         | 10         | 0          | 10           | 15,5            | 32  | 24 | 16  | 24          | 10         | 1,8       | 11,8      | 2,6          |
| E             | 48         | 0          | 1          | 10           | 12              | 26  | 22 | 16  | 21,3        | 15         | 2         | 17        | 2,58         |
| E             | 47         | 0          | 1          | 8            | 14              | 22  | 20 | 12  | 18          | 16,2       | 3,5       | 19,7      | 2            |
| E             | 58         | 4          | 0          | 5            | 16,2            | 26  | 16 | 14  | 18,6        | 15,8       | 2,1       | 17,9      |              |
| E             | 38         | 0          | 0          | 10           | 11,7            | 20  | 16 | 18  | 18          | 16,2       | 1,5       | 17,7      |              |
| E             | 55         | 1          | 1          | 30           | 14              | 30  | 24 | 20  | 24,6        | 17,2       | 3         | 20,2      |              |
| E             | 52         | 0          | 0          | 0            | 10,2            | 28  | 20 | 18  | 22          | 17,4       | 2         | 19,4      | 2,11         |
| K             | 45         | 1          | 1          | 10           | 12              | 32  | 24 | 20  | 25,3        | 10         | 1,8       | 11,8      | 2,06         |
| K             | 50         | 5          | 0          | 0            | 13              | 26  | 20 | 14  | 20          | 10,9       | 2         | 12,9      | 2,2          |

HT : Hipertansiyon-yıl

ORT TIMI : Ortalama TIMI

Sığa : Sigara-yıl

TOP : Toplam süre :Kol retina +AVP(sn)

AVP : Retinal arterio-venöz geçiş zamanı (sn)

CFR: Koroner flow rezervi(cm/sn)

HL : Hiperlipidemi-yıl

KOLR: Kol retina zamanı.(sn)

Hb : Hemogloblin (mg/dl )

LAD,CX,RCA TIMI kare sayısı olarak verilmiştir.

**Tablo 4.3 . Koroner yavaş akım hastaları temel veri ve ölçümleri**

| CİNS<br>E/K | YAŞ<br>yıl | HT<br>yıl | HL<br>yıl | SİGA<br>yıl | Hb<br>mg/dl | LAD | CX | RCA | ORT<br>TIMI | KOL<br>R sn | AVP<br>sn | TOP<br>sn | CFR<br>cm/s |
|-------------|------------|-----------|-----------|-------------|-------------|-----|----|-----|-------------|-------------|-----------|-----------|-------------|
| E           | 43         | 0         | 1         | 15          | 15,9        | 45  | 32 | 24  | 33,6        | 23,5        | 2,7       | 26,2      | 1,9         |
| E           | 59         | 10        | 1         | 0           | 15          | 42  | 30 | 24  | 32          | 13          | 1,7       | 14,7      | 1,6         |
| E           | 48         | 0         | 1         | 25          | 15,7        | 44  | 28 | 24  | 32          | 14,9        | 2,1       | 17        | 2,06        |
| E           | 54         | 0         | 0         | 15          | 15,1        | 42  | 28 | 20  | 30          | 10,1        | 1,5       | 11,6      |             |
| K           | 60         | 5         | 1         | 0           | 13          | 42  | 26 | 22  | 30          | 16          | 2,5       | 18,5      |             |
| E           | 62         | 0         | 1         | 30          | 15,5        | 48  | 28 | 24  | 33,3        | 26          | 2,9       | 28,9      |             |
| K           | 54         | 0         | 1         | 10          | 13          | 48  | 38 | 24  | 36,6        | 15          | 2,5       | 17,5      |             |
| E           | 61         | 0         | 0         | 0           | 13,2        | 34  | 28 | 30  | 30,6        | 24,5        | 2,9       | 27,4      | 2,02        |
| E           | 53         | 0         | 0         | 5           | 13,7        | 42  | 24 | 18  | 28          | 10,4        | 2,8       | 13,2      | 1,8         |
| K           | 53         | 5         | 0         | 30          | 11,7        | 44  | 26 | 20  | 30          | 14,2        | 1,8       | 16        | 2,3         |
| E           | 46         | 0         | 0         | 30          | 17,2        | 46  | 24 | 16  | 28,6        | 23          | 1,8       | 24,8      | 1,7         |
| E           | 51         | 0         | 0         | 30          | 15,1        | 44  | 30 | 22  | 32          | 17,2        | 2,7       | 19,9      | 1,8         |
| E           | 45         | 0         | 0         | 20          | 14,1        | 42  | 32 | 18  | 30,6        | 22,3        | 3,5       | 25,8      |             |
| E           | 52         | 0         | 0         | 0           | 15,9        | 40  | 26 | 18  | 28          | 15          | 2         | 17        | 1,75        |
| K           | 59         | 0         | 0         | 5           | 13,4        | 40  | 28 | 20  | 29,3        | 18,7        | 1,2       | 19,9      |             |
| E           | 64         | 0         | 0         | 40          | 14,6        | 44  | 26 | 20  | 30          | 17          | 2,3       | 19,3      | 1,7         |
| E           | 49         | 0         | 1         | 15          | 16          | 34  | 42 | 20  | 32          | 18          | 2,5       | 20,5      | 1,6         |
| K           | 54         | 0         | 1         | 0           | 16          | 44  | 32 | 18  | 31,3        | 16,2        | 2,3       | 18,5      | 1,7         |
| K           | 50         | 0         | 1         | 0           | 13,4        | 44  | 28 | 16  | 29,3        | 16,5        | 2,5       | 19        | 2,06        |
| E           | 50         | 0         | 0         | 20          | 15,7        | 48  | 32 | 14  | 31,3        | 15,7        | 3,7       | 19,4      | 2,1         |
| E           | 54         | 20        | 5         | 20          | 13          | 64  | 74 | 34  | 57,3        | 37,1        | 4,1       | 41,2      | 1,9         |
| E           | 44         | 5         | 0         | 15          | 15          | 57  | 57 | 28  | 47,3        | 23,5        | 2         | 25,5      |             |
| E           | 53         | 0         | 1         | 0           | 16          | 50  | 62 | 31  | 47,6        | 22,3        | 2,7       | 25        | 2,18        |
| E           | 55         | 0         | 1         | 10          | 15          | 53  | 50 | 24  | 42,3        | 20,6        | 2,2       | 22,8      |             |
| K           | 62         | 15        | 1         | 0           | 13          | 46  | 48 | 24  | 39,3        | 16,1        | 1,9       | 18        | 1,9         |
| E           | 57         | 5         | 0         | 35          | 14          | 77  | 67 | 38  | 60,6        | 25,2        | 4,4       | 29,6      | 2,06        |
| E           | 40         | 0         | 0         | 20          | 16          | 42  | 46 | 24  | 37,3        | 14,2        | 2,6       | 16,8      |             |
| E           | 42         | 0         | 0         | 15          | 15          | 47  | 40 | 18  | 35          | 13,4        | 2,9       | 16,3      | 1,6         |
| E           | 60         | 5         | 1         | 40          | 14          | 47  | 53 | 24  | 41,3        | 21,7        | 4,8       | 26,5      |             |
| E           | 38         | 0         | 0         | 20          | 16          | 70  | 48 | 54  | 57,3        | 26,8        | 2,3       | 29,1      |             |
| E           | 46         | 2         | 0         | 0           | 13,9        | 84  | 72 | 55  | 70,3        | 21,8        | 4,3       | 26,1      | 2,1         |

HT : Hipertansiyon-yıl

CFR: Koroner flow rezervi(cm/sn)

ORT TIMI : Ortalama TIMI

HL: Hiperlipidemi-yıl

TOP : Toplam süre ,Kol retina +AVP(sn)

Sıga: Sigara-yıl

Hb : Hemoglobin (mg/dl )

KOLR: Kol retina zamanı.(sn)

AVP : Retinal arterio-venöz geçiş zamanı (sn)

LAD,CX,RCA TIMI kare sayısı olarak verilmiştir.

TIMI kare sayısına göre, koroner yavaş akımın belirgin olduğu koroner artere göre sınıflama yapıldığında, 20 hastada LAD'de, 7 hastada Cx'de, 2 hastada LAD ve CX te, 1 hastada RCA'da koroner yavaş akım daha belirgindi.

**Her iki grubun temel klinik karakteristiklerinin karşılaştırılması** Tablo 4.4 te verilmiştir.

**Tablo 4.4.** Koroner yavaş akım ve normal koroner arter grubu arasında temel karakteristiklerin karşılaştırılması

|                                          | Grup          | N  | Ortalama | Std. sapma | P              |
|------------------------------------------|---------------|----|----------|------------|----------------|
| Yaş(yıl)                                 | K. Yavaş Akım | 31 | 52, 19   | 6, 94      | 0, 245         |
|                                          | Kontrol       | 29 | 49, 86   | 7, 88      |                |
| Boy(m)                                   | K. Yavaş Akım | 31 | 1, 67    | 0, 07      | 0, 598         |
|                                          | Kontrol       | 29 | 1, 66    | 0, 06      |                |
| Kilo(kg)                                 | K. Yavaş Akım | 31 | 80, 68   | 8, 51      | 0, 062         |
|                                          | Kontrol       | 29 | 76, 79   | 8, 28      |                |
| Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> ) | K. Yavaş Akım | 31 | 29, 04   | 3, 41      | 0, 318         |
|                                          | Kontrol       | 29 | 28, 12   | 3, 03      |                |
| Hipertansiyon süresi(yıl)                | K. Yavaş Akım | 9  | 8, 67    | 5, 45      | 0, 233         |
|                                          | Kontrol       | 16 | 5, 81    | 3, 19      |                |
| Hiperlipidemi(yıl)                       | K. Yavaş Akım | 14 | 1, 29    | 1, 07      | 0, 326         |
|                                          | Kontrol       | 14 | 1, 43    | 1, 09      |                |
| Sigara kullanma süresi(yıl)              | K. Yavaş Akım | 22 | 21, 14   | 10, 23     | <b>0, 025*</b> |
|                                          | Kontrol       | 16 | 14, 25   | 9, 54      |                |
| Hemoglobin(mg/dl)                        | K. Yavaş Akım | 31 | 14, 65   | 1, 29      | <b>0, 002*</b> |
|                                          | Kontrol       | 29 | 13, 44   | 1, 38      |                |
| Trombosit( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )   | K. Yavaş Akım | 31 | 237, 06  | 48, 32     | 0, 520         |
|                                          | Kontrol       | 29 | 250, 38  | 53, 58     |                |
| LDL (mg/dl)                              | K. Yavaş Akım | 31 | 127, 23  | 28, 41     | 0, 063         |
|                                          | Kontrol       | 29 | 112, 52  | 18, 46     |                |
| Trigliserid (mg/dl)                      | K. Yavaş Akım | 31 | 168, 94  | 84, 73     | 0, 280         |
|                                          | Kontrol       | 29 | 183, 93  | 74, 67     |                |

\*p<0. 05

**Her iki grubun maksimum ve minimum dolaşım süreleri ve TIMI kare sayısı** değerleri Tablo 4.5 de verilmiştir.

**Tablo 4. 5.** Dolaşım süreleri ve ortalama TIMI sayısı (İleri yavaş akım: en az iki koroner arterde TIMI kare sayısı 40 üzerinde olanlar)

|                            | KYA tümü                | Hafif KYA        | İleri KYA        | Kontrol               |
|----------------------------|-------------------------|------------------|------------------|-----------------------|
| Kol-Retina süresi (sn)     | <b>10, 1sn-37, 1sn</b>  | 10, 1sn-24, 5 sn | 13, 4 sn-37, 1sn | <b>9sn-21 sn</b>      |
| AVP süresi (sn)            | <b>1, 2sn-4, 8sn</b>    | 1, 2 sn-3, 7 sn  | 1, 9 sn-4, 8 sn  | <b>1, 1 sn-3, 9sn</b> |
| Toplam dolaşım süresi (sn) | <b>11, 6 sn-41, 2sn</b> | 11, 6sn-28, 9 sn | 16, 3 sn-41, 2sn | <b>10, 7sn-23 sn</b>  |
| Ortalama TIMI kare sayısı  | <b>28-70, 3</b>         | 28-40            | 34, 3-70, 3      | <b>14-25, 3</b>       |

KYA:Koroner yavaş akım AVP: Retinal arteriovenöz passage(geçiş) zamanı

Yavaş akım grubunda 9 hastada ortalama 8, 6 yıl , kontrol grubunda 16 hastada ortalama 5, 8 yıl süreyle hipertansiyon mevcuttu .

Yavaş akım grubunda 7 kadın hastanın 5 inde hipertansiyon (%71,4) , 3 ünde sigara (%42,8) öyküsü vardı .Kadın hastalarda kol-retina süresi (14,2sn- 18,7sn) retinal arteriovenöz geçiş süresi (1, 2-2, 5 sn) arasında değişmişti.

Yavaş akım grubunda 24 erkek hastanın 6 sında hipertansiyon (%25) , 18 inde sigara (%75) öyküsü vardı Erkek hastalarda kol-retina süresi (10, 1sn-37, 1sn) retinal arteriovenöz geçiş süresi (1,7-4, 8 sn) arasında değişmişti

Kontrol grubunda 8 kadın hastanın 7sinde hipertansiyon (%87,5),1inde sigara (%12, 5) öyküsü vardı. Kadın hastalarda kol-retina süresi (10-21sn) retinal arteriovenöz geçiş süresi (1,8-3, 7sn) arasında değişmişti.

Kontrol grubunda 21 erkek hastanın 6 sında hipertansiyon (%28, 5) 14 inde sigara (%66, 6) öyküsü vardı Erkek hastalarda kol-retina süresi (9-17,4sn) retinal arteriovenöz geçiş süresi (1, 1-3, 9sn) arasında değişmişti

Koroner yavaş akım grubunda hemoglobin değerleri  $14,6 \pm 1,29$  mg/dl ,NKA grubunda  $13,44 \pm 1,38$  olarak ölçülmüş ve anlamlı farklılık saptanmıştır( $p < 0, 002$ ). Sigara kullanımı yavaş akım grubunda 22 hastada ortalama 21 yıl, kontrol grubunda 16 hastada ortalama 14 yıl süreyle saptandı. Sigara kullanma süresi olarak her iki grup arasında anlamlı farklılık saptandı( $p = 0, 025$ ).

Koroner yavaş akım grubundaki hastaların ve kontrol grubundaki hastaların yaş, boy, kilo, beden kitle indeksi, hipertansiyonlu olma süresi ve hiperlipidemi bulunma süreleri, trombosit, LDL, trigliserid değerlerine göre anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p > 0.05$ ).

**Her iki grubun TIMI değerleri, dolaşım süreleri ve koroner akım rezervi açısından karşılaştırılması:**

Koroner yavaş akım grubu hastaları ile kontrol grubundaki hastaların LAD, CX, RCA, Ort. TIMI, kol-retina, retinal arteriovenöz geçiş süresi ve koroner akım rezervi ölçümleri arasında anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0.001$ ) (Tablo 4.6).

**Tablo 4.6.** Koroner TIMI, kol-retina, retinal arteriovenöz geçiş süresi, koroner akım rezervi değerlerinin iki grupta karşılaştırılması

|                     | Grup    | N  | Ortalama         | Std. sapma | P       |
|---------------------|---------|----|------------------|------------|---------|
| LAD TIMI            | KYA     | 31 | 48, 19           | 11, 31     | 0, 000* |
|                     | Kontrol | 29 | 24, 14           | 5, 06      |         |
| CX TIMI             | KYA     | 31 | 39, 13           | 15, 03     | 0, 000* |
|                     | Kontrol | 29 | 18, 79           | 3, 89      |         |
| RCA TIMI            | KYA     | 31 | 24, 71           | 9, 55      | 0, 000* |
|                     | Kontrol | 29 | 15, 45           | 3, 54      |         |
| ORT TIMI            | KYA     | 31 | 37, 32           | 10, 94     | 0, 000* |
|                     | Kontrol | 29 | 19, 45           | 3, 55      |         |
| KOL-RET(sn)         | KYA     | 31 | <b>19, 02 sn</b> | 5, 69      | 0, 000* |
|                     | Kontrol | 29 | <b>14, 11 sn</b> | 3, 06      |         |
| AVP(sn)             | KYA     | 31 | <b>2, 64 sn</b>  | 0, 86      | 0, 001* |
|                     | Kontrol | 29 | <b>2, 05 sn</b>  | 0, 67      |         |
| CFR(cm/sn)          | KYA     | 20 | <b>1, 88</b>     | 0, 22      | 0, 000* |
|                     | Kontrol | 20 | <b>2, 21</b>     | 0, 27      |         |
| TOPLAM DOLAŞIM (sn) | KYA     | 31 | 21, 67 sn        | 6, 13      | 0, 000* |
|                     | Kontrol | 29 | 16, 16 sn        | 3, 42      |         |

Kol-ret: Kol-retina süresi AVP: Retinal arter-ven geçiş süresi CFR: (Koroner flow reserve).

Koroner yavaş akım grubunda kol-retina süresi ortalama olarak  $19,02 \pm 5,69$  sn olarak saptanmış olup normal koroner arter grubunda  $14,11 \pm 3,06$  sn olarak saptandı ( $p < 0,0001$ ) Koroner yavaş akım grubunda retinal arteriovenöz geçiş süresi ortalama olarak  $2,64 \pm 0,86$  sn olarak saptanmış olup normal koroner arter grubunda  $2,05 \pm 0,67$  sn olarak saptandı ( $p < 0,001$ ). Koroner yavaş akım grubunda koroner akım rezervi ortalama olarak  $1,88 \pm 0,$

22 olarak saptanmış olup normal koroner arter grubunda 2, 21±0, 27 olarak saptanmış olup fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p< 0, 0001) (Tablo 4. 6).

#### **Dolaşım sürelerini etkileyebilecek faktörlerin korelasyon analizi**

Sürekli değişkenlerin (yaş, LAD, HDL gibi) kol-retina, retinal arteriovenöz geçiş süresi ve kol-ret+ retinal arteriovenöz geçiş süresi ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon olup olmadığı Pearson veya Spearman'ın korelasyon testleriyle değerlendirildi. Burada tüm olgular içerisinde (n=60) kol-ret, retinal arteriovenöz geçiş süresi ve kol-ret + retinal arteriovenöz geçiş süresi ölçümleriyle LAD, RCA, CX ve ortalama TIMI arasında korelasyon olup olmadığı araştırılmış test istatistiği sonucunda anlamlı korelasyon saptanmıştır(Tablo 4.7).

**Tablo4.7.**Kol-retina, retinal arteriovenöz geçiş süresi , toplam dolaşım sürelerine etkileyebilecek faktörlerin korelasyon analizi

| FAKTÖR                                        | KOL-RET(sn) |       | AVP(sn) |       | TOPLAM(sn) |        |
|-----------------------------------------------|-------------|-------|---------|-------|------------|--------|
|                                               | r           | p     | r       | p     | r          | p      |
| YAŞ (yıl)                                     | 0, 071      | 0,591 | 0, 037  | 0,779 | 0, 078     | 0, 552 |
| VKİ(kg/m <sup>2</sup> )                       | 0, 191      | 0,144 | -, 082  | 0,534 | 0, 140     | 0, 285 |
| LDL(mg/dl)                                    | 0, 191      | 0,144 | 0, 191  | 0,143 | 0, 190     | 0, 146 |
| HDL(mg/dl)                                    | -, 163      | , 212 | -, 267  | , 040 | -, 187     | , 152  |
| TRİGLİSERİD(mg/dl)                            | -, 102      | , 436 | , 087   | , 508 | -, 077     | , 558  |
| LAD                                           | , 577       | , 000 | , 492   | , 000 | , 598      | , 000  |
| CX                                            | , 620       | , 000 | , 543   | , 000 | , 645      | , 000  |
| RCA                                           | , 600       | , 000 | , 393   | , 002 | , 605      | , 000  |
| ORT TIMI                                      | , 633       | , 000 | , 517   | , 000 | , 653      | , 000  |
| HEMOGLOBİN(mg/dl)                             | , 200       | , 125 | , 168   | , 200 | , 207      | , 112  |
| TROMBOSİT(×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) | -, 214      | , 100 | -, 191  | , 144 | -, 223     | , 086  |

r : Spearsman korelasyon katsayısı

#### **Regresyon Analizi:**

Koroner yavaş akımı öngörmeye en fazla etkiye sahip olan risk faktörlerini tespit etmek amacıyla Çoklu Değişkenli Lojistik Regresyon analizi yapıldı. Buna göre; diğer değişkenlerin etkileri sabit bırakıldığında yavaş koroner akım üzerinde en fazla sırasıyla; istirahat göğüs ağrısı pozitifliği, (p=0,004 OR: 19,145) , hipertansiyon olmaması (p=0,018 OR: 0, 06) , hemoglobin yüksekliği (p=0 019 OR: 2,38) ve ileri yaşın (p=0, 04 OR: 1, 156 ) etkili olduğu görüldü(Tablo 4. 8).

**Tablo 4. 8.** Koroner yavaş akım üzerine etkili olabilecek faktörlerin çoklu değişkenli logistik regresyon analizi bulguları

| FAKTÖR                 | Odds Oranı | %95 Güven Aralığı | p             |
|------------------------|------------|-------------------|---------------|
| Yaş (yıl)              | 1, 156     | 1, 007-1, 328     | <b>0, 040</b> |
| Cinsiyet(E/K)          | 0, 118     | 0, 012-1, 194     | 0, 070        |
| Hipertansiyon          | 0, 068     | 0, 007-0, 627     | <b>0, 018</b> |
| İstirahat göğüs ağrısı | 19, 145    | 2, 523-145, 254   | <b>0, 004</b> |
| Hemoglobin(mg/dl)      | 2, 380     | 1, 155-4, 905     | <b>0, 019</b> |
| LDL(mg/dl)             | 1, 026     | 1, 026-0, 989     | 0, 169        |
| HDL(mg/dl)             | 0, 989     | 0, 989-0, 880     | 0, 852        |

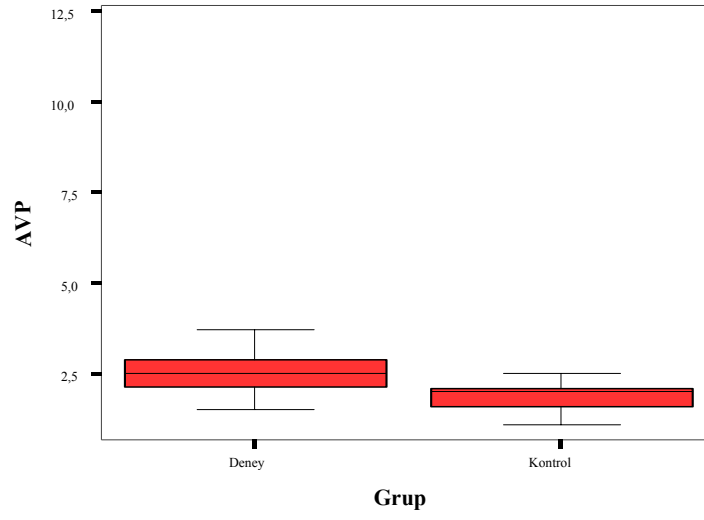
Koroner akım rezervine (CFR) yönelik olası bütün risk faktörlerine göre düzeltme yapıldığında koroner akım rezervi üzerinde sadece hemoglobinin etkili olduğu ve hemoglobin arttıkça koroner akım rezervi düzeyi azalmaya devam etmekteydi. (Tablo 4. 9)

**Tablo 4. 9.** Koroner akım rezervini etkileyebilecek parametrelerin çoklu regresyon analizi

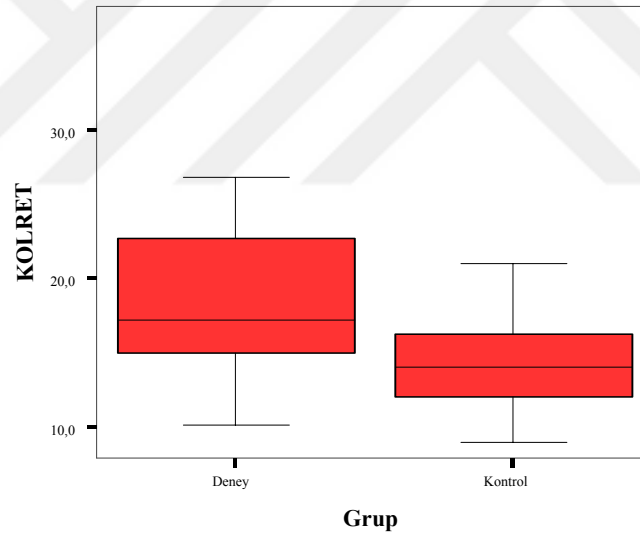
| Pearson korr. kats                             | r      | p             |
|------------------------------------------------|--------|---------------|
| YAŞ (yıl)                                      | -, 059 | 0, 720        |
| VÜCUD KİTLE İNDEKSİ(kg/m <sup>2</sup> )        | -, 133 | 0, 414        |
| HEMOGLOBİN(mg/dl)                              | -, 465 | <b>0, 002</b> |
| TROMBOSİT (×10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> ) | , 223  | 0, 166        |
| LDL(mg/dl)                                     | -, 218 | 0, 177        |
| HDL(mg/dl)                                     | -, 309 | 0, 052        |
| TRİGLİSERİD(mg/dl)                             | -, 002 | 0, 988        |
| LAD                                            | -, 396 | <b>0, 011</b> |
| CX                                             | -, 298 | 0, 062        |
| RCA                                            | -, 217 | 0, 179        |
| ORT. TIMI                                      | -, 335 | <b>0, 034</b> |

#### Grafikler:

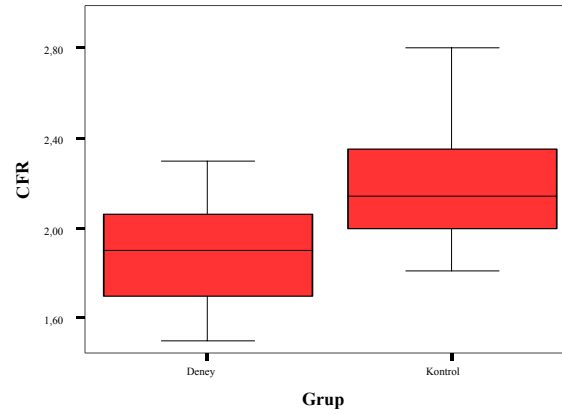
Koroner yavaş akım grubu (deney ) ile normal koroner arter grubu arasında (kontrol ) grubu arasında, retinal artriovenöz geçiş süresi, kol-retina, koroner akım rezervi ölçümleri arasındaki farklar grafiksel olarak Şekil 4. 1- 4. 2- 4. 3de gösterilmiştir.



**Şekil 4.1.** Koroner yavaş akım (deney) grubu ve kontrol grubu arasında retinal arteriovenöz geçiş sürelerinin karşılaştırılması



**Şekil 4.2.** Koroner yavaş akım (deney) grubu ve kontrol grubu arasında kol-retina sürelerinin karşılaştırılması



**Şekil 4.3.**Koroner yavaş akım (deney) grubu ve kontrol grubu arasında koroner akım rezervi ölçümlerinin karşılaştırılması

#### 4.2. Sigara kullanma süreleri açısından grup içi korelasyon analizi

Koroner yavaş akım grubunda ve normal koroner arter grubunda sigara kullanan hastaların sigara kullanma süreleri ile kol-retina,arteriovenöz geçiş süresi ve koroner akım rezervi ölçümleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı spearman'ın korelasyon katsayısı ile hesaplanmıştır.

**Tablo 4.2.1.** Koroner yavaş akım grubunda kol-retina, arteriovenöz geçiş süresi , koroner akım rezervi ile sigara kullanma süresinin korelasyonu

| KYA GRUBU | KOL-RET(sn)<br>(22) |   | SİGARA KULLANMA SÜRESİ |
|-----------|---------------------|---|------------------------|
|           |                     | r | <b>0, 259</b>          |
|           |                     | p | 0,224                  |
|           | AVP(sn)<br>(22)     | r | 0,036                  |
|           |                     | p | 0,873                  |
|           | CFR(cm/sn)<br>(12)  | r | -0,092                 |
|           |                     | p | 0,682                  |

r: spearman'ın korelasyon katsayısı

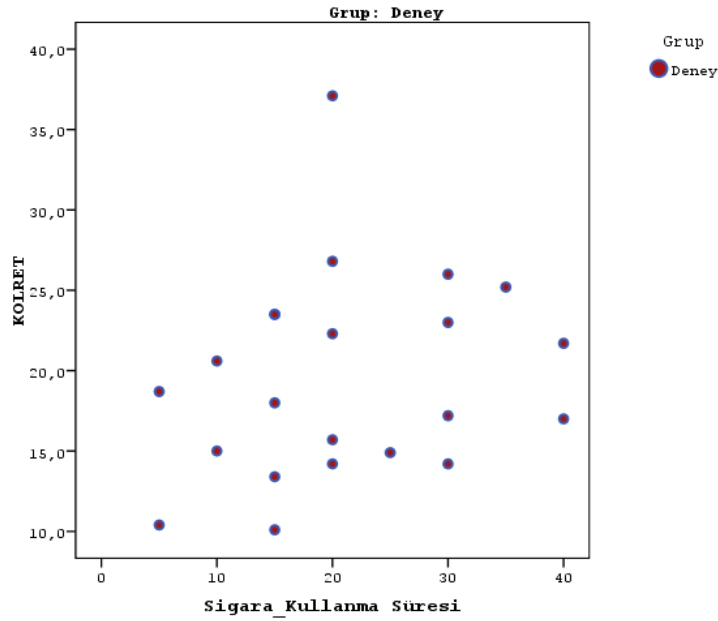
Kol -retina süresiyle sigara içimi arasında koroner yavaş akım grubunda kendi içinde istatistiksel anlama ulaşmayan pozitif yönlü (r:0,259) düzeyde ilişki saptanmıştır. Arteriovenöz geçiş süresi ve koroner akım rezervi ile sigara kullanma süresi arasında

anlamli ilişki saptanamamıştır. (Tablo 4.2.1) Benzer veriler kontrol grubunda da saptanmıştır( $r:0,135$ ).

**Tablo 4.2.2.** Kontrol grubunda kol-retina, arteriovenöz geçiş süresi , koroner akım rezervi ile sigara kullanma süresinin korelasyonu

| NKA GRUBU | KOL-RET (sn)<br>(16) |   | SİĞARA KULLANMA SÜRESİ |
|-----------|----------------------|---|------------------------|
|           |                      | r | <b>0,135</b>           |
|           |                      | p | 0,619                  |
|           | AVP(sn)<br>(16)      | r | -0,085                 |
|           |                      | p | 0,754                  |
|           | CFR(cm/sn)<br>(14)   | r | -0,002                 |
|           |                      | p | 0,993                  |

r: spearman'ın korelasyon katsayısı



**Şekil 4. 4.** Koroner yavaş akım (deney) grubunda sigara kullanma süresi ile kol-retina sürelerinin karşılaştırılması

#### 4. 3. İleri yavaş akım grubu ile hafif-orta yavaş akım grubundaki hastaların ölçümlerinin karşılaştırılması

Her iki damarda TIMI değerleri 40' ın üzerinde olup yavaş akım saptanan hastalar ileri yavaş akım olarak tanımlanmış ve bu grup ile buna uymayan grup arasında istatistiksel karşılaştırma yapılmıştır.

**Tablo 4.3.1.** İleri yavaş akım grubu ile hafif-orta yavaş akım grubundaki hastaların verilerinin karşılaştırılması

|                                         | Grup                   | N  | Ortalama | Std. sapma | P      |
|-----------------------------------------|------------------------|----|----------|------------|--------|
| Yaş(yıl)                                | KYA (İleri yavaş)      | 11 | 50, 09   | 8, 38      | 0,385  |
|                                         | KYA (Hafif-Orta yavaş) | 20 | 53, 35   | 5, 91      |        |
| Boy(m)                                  | KYA (İleri yavaş)      | 11 | 1, 71    | 0, 06      | 0,030* |
|                                         | KYA (Hafif-Orta yavaş) | 20 | 1, 65    | 0, 07      |        |
| Kilo(kg)                                | KYA (İleri yavaş)      | 11 | 83, 00   | 5, 04      | 0, 125 |
|                                         | KYA (Hafif-Orta yavaş) | 20 | 79, 40   | 9, 80      |        |
| Vücut kütle indeksi(kg/m <sup>2</sup> ) | KYA (İleri yavaş)      | 11 | 28, 62   | 2, 82      | 0, 549 |
|                                         | KYA (Hafif-Orta yavaş) | 20 | 29, 28   | 3, 75      |        |
| Hipertansiyon süresi (yıl)              | KYA (İleri yavaş)      | 5  | 10, 00   | 7, 07      | 0, 788 |
|                                         | KYA (Hafif-Orta yavaş) | 4  | 7, 00    | 2, 45      |        |
| Hiperlipidemi süresi(yıl)               | KYA (İleri yavaş)      | 5  | 1, 80    | 1, 79      | 0, 180 |
|                                         | KYA (Hafif-Orta yavaş) | 9  | 1, 00    | 0, 00      |        |
| Sigara kullanma süresi (yıl)            | KYA (İleri yavaş)      | 8  | 21, 88   | 10, 33     | 0, 835 |
|                                         | KYA (Hafif-Orta yavaş) | 14 | 20, 71   | 10, 54     |        |
| Hemogloblin (mg/dl)                     | KYA (İleri yavaş)      | 11 | 14, 63   | 1, 13      | 0, 917 |
|                                         | KYA (Hafif-Orta yavaş) | 20 | 14, 66   | 1, 40      |        |
| Trombosit( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )  | KYA (İleri yavaş)      | 11 | 233, 09  | 46, 45     | 0, 665 |
|                                         | KYA (Hafif-Orta yavaş) | 20 | 239, 25  | 50, 37     |        |
| LDL (mg/dl)                             | KYA (İleri yavaş)      | 11 | 132, 55  | 30, 93     | 0, 695 |
|                                         | KYA (Hafif-Orta yavaş) | 20 | 124, 30  | 27, 30     |        |
| Trigliserid (mg/dl)                     | KYA (İleri yavaş)      | 11 | 180, 82  | 81, 94     | 0, 312 |
|                                         | KYA (Hafif-Orta yavaş) | 20 | 162, 40  | 87, 61     |        |

\*p<0. 05

Koroner yavaş akım grubunu kendi içinde ileri yavaş akım (2 damarda birden TIMI >40 ) grup ile hafif-orta yavaş akım saptanan grup arasında yaş, kilo, vücut-kitle indeksi, hipertansiyon süresi, hiperlipidemi süresi, sigara kullanma süreleri , hemogloblin,

trombosit, LDL kolesterol, trigliserid düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanamamıştır. Tablo 4.3.1

**Tablo 4.3.2.** İleri yavaş akım grubu ile hafif-orta yavaş akım grubundaki hastaların ölçümlerinin karşılaştırılması

|             | Grup                     | N  | Ortalama | Std. sapma | P     |
|-------------|--------------------------|----|----------|------------|-------|
| KOLRET (sn) | KYA (İleri yavaş)        | 11 | 22, 06sn | 6, 60      | 0,076 |
|             | KYA (Hafif-orta yavaş)   | 20 | 17, 34sn | 4, 45      |       |
| AVP(sn)     | KYA (İleri yavaş)        | 11 | 3, 11 sn | 1, 08      | 0,104 |
|             | KYA(Hafif-orta-yavaş)    | 20 | 2, 39 sn | 0, 62      |       |
| CFR         | KYA (İleri yavaş)        | 6  | 1, 89    | 0, 25      | 0,803 |
|             | KYA (Hafif –orta- yavaş) | 14 | 1, 87    | 0, 20      |       |

\*p<0. 05 Kolret:Kol retina süresi AVP:Retinal arteriovenöz geçiş süresi CFR:Koroner akım rezervi

Koroner yavaş akım grubunda kendi içinde hafif yavaş ile ileri yavaş grubu arasında LAD, CX, RCA arterleri ortalama TIMI değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmıştır.(p< 0,001) Yavaş akım grubunda, yavaş akım dereceleri ( hafif-orta ile ileri) grupları arasında akım şiddetinin (TIMI) , kol-retina, retinal arteriovenöz geçiş süresi ve kol-ret+ retinal arteriovenöz geçiş süresi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmamıştır. Gruplar arasında koroner akım rezervi ölçümleri arasında da anlamlı bir ilişki saptanamamıştır. Tablo 4.3.2.

Çalışmamızda 31 koroner yavaş akım hastasının 9 tanesi acil servise başvurmuş idi (%29). Üç damarında da yavaş akım saptanan ileri koroner yavaş akım grubunda ise 11 hastadan 6 tanesi acil servise başvurmuştu (%54,5) hafif-orta yavaş akım grubunda ise 20 hastanın 3'ü (%15) acil servise başvurmuştu.

Koroner yavaş akım grubunda aile öyküsü normal koroner arter grubuna göre daha fazla saptandı. (13 vs 3, p<0,008) .

Koroner yavaş akım grubunda asetilsalisilik asit kullanımı normal koroner arter grubuna göre daha sık olarak saptandı. (21 vs 9 p<0, 009) .

Üç hastada (%9, 6) minimal troponin yüksekliği saptadık, 24 hastada (%80,6) tekrarlayan birden fazla anjinal yakınmalar saptadık. Diğer çalışmalarda ve çalışmamızda da saptanan en sık ekg değişimi non spesifik ST-T değişimidir. Bir hastada AVNRT ,bir hastada RBB saptandı.

Miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi hastaların çoğunda uygulanmamıştı. Uygulanan 2 hastada da birinde posterior da diğerinde anterior bölge distalinde iskemi saptanmıştı. Ekokardiyografik olarak KYA da üç hasta minimal sol ventrikül hipertrofisi dışında normal idi.

#### **4. 4. Ek hastalık**

Koroner yavaş akım grubunda : 1 hastada AVNRT ,1 hastada Miyotonik Distrofi ,1 hastada alkol alım öyküsü, 2 hastada Familial Mediterranean Fever –Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF), 2 hastada Erektile Disfonksiyon, 1 hastada kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) saptanmıştır. Normal koroner arter grubunda ise Depresyon, Hipotiroidi, Sjögren Sendromu saptanmıştır.

#### **4. 5. Retina bulguları**

Normal koroner arter grubunda herhangi retinal bulgu saptanamamıştır.

Koroner yavaş akım grubunda ise: 5 hastada makula lezyonları saptanmıştır.

1 hastada noktasal tarzda fluoresein kaçağı,

1 hastada kistoid makula ödemi benzeri görünüm (bilateral)

1 hastada multipl noktasal hiperfluoresein alanları saptandı,

1 hastada makula çevresinde pigment epitel defekti tarzında görünüm

1 hastada makula çevresinde bilateral yaygın hipo ve hiperfluoresein alanlar saptanmıştır.

Bu görünümünün 3'ünün kronik santral seröz retinopatiyi (SSR) düşündüren bulgular olması nedeniyle bu hastaların geçmişte SSR geçirdikleri büyük ihtimal dahilindedir.

Hiçbir hastada belirgin hipertansif retinopati bulgusu saptanamamıştır.

#### **4. 6. Koroidal dolaşım bulguları**

Retinal artere floresein ulaştıktan 1-2 sn sonra koroidal damarlar lobuler olarak dolarlar. Erken arteriovenöz fazda dolma tamamlanmazsa fizyolojik dolma zamanında uzama olarak tanımlanır ve kabaca bu retinal arter dolumundan 3- 3, 5 sn sonrasına tekabül eder. NKA grubunda 3 hastada (1 hastada sjögren sendromu, 2 hastada hipertansiyon mevcut idi. ) Koroner yavaş akım grubunda 5 hastada (3 hastada ek olarak hipertansiyon mevcut idi. ) görsel olarak dolma zamanında uzama saptandı.



## 5.TARTIŞMA

Koroner yavaş akımla ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen koroner yavaş akımın sistemik yavaş akımla birlikteliği şu ana kadar incelenmemiştir. Bu çalışmada koroner yavaş akım hastalarında ilk kez makrovasküler dolaşım zamanının göstergesi olan kol-retina süresi ile vücudun başka bir yerinde mikrovasküler dolaşım göstergesi olarak göz içi dolaşım süresi kontrollere göre belirgin uzun olarak saptanmıştır. Verilerimiz koroner yavaş akımın sistemik yavaş akımın bir parçası olduğunu göstermektedir.

Yavaş koroner akımı belirleyen parametrelerin sırasıyla; istirahat göğüs ağrısı varlığı, ( $p<0,004$  OR: 19,145) , hemoglobin yüksekliği ( $p<0,019$  OR: 2,38) ve ileri yaşın ( $p<0,04$  OR: 1,156 ) olduğu görülmüştür.

### 5.1. Klinik karakteristikler

Hastalarımıza mevcut parametreler diğer çalışmalarla karşılaştırılmıştır.

1-Lipid parametreleri açısından diğer çalışmalar incelendiğinde: Sezgin ve arkadaşları, Yazıcı ve arkadaşları, Nurkelam ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalarda HDL, LDL, ve trigliserid düzeyleri açısından koroner yavaş akım ile normal koroner arter grubu arasında farklılık saptamamışlardır (35, 106, 107). Yılmaz ve arkadaşları, 51 erkek, 37 kadın koroner yavaş akımlı hasta üzerinde yaptıkları araştırmada kontrol grubuna göre total kolesterol, LDL, VKİ 'ni belirgin olarak yüksek saptamışlar, koroner yavaş akım grubunun daha semptomatik ve hastaneye başvurularının daha sık olduğunu saptamışlardır(108). Koroner yavaş akım hastalarında metabolik sendrom sıklığını daha fazla saptamışlardır. Binak ve arkadaşları, koroner yavaş akım hastalarında bozulmuş glukoz toleransının daha sık olduğunu, Turhan ve arkadaşları ise yine metabolik sendrom sıklığını daha sık saptamışlardır(109,110).

Çalışmamızda ise her iki grup arasında LDL, HDL, trigliserid düzeyleri ve VKİ açısından farklılık saptanmamıştır. Koroner yavaş akım grubunun VKİ  $29,04 \text{ kg/m}^2$ , normal koroner arter grubunun  $28,12 \text{ kg/m}^2$  olmak üzere her iki grup da normalin üzerinde kiloya sahipti.

2. Diğer klinik parametreler açısından incelendiğinde:

Pravin ve arkadaşları, 49 koroner yavaş akım ile 51 normal koroner arter grubu arasında yaptıkları çalışmada klasik anjina semptomlarını koroner yavaş akım grubunda %82, normal koroner arter grubunda %32 oranında saptamışlardır( $p<0,01$ ). Pozitif egzersiz test oranını ise koroner yavaş akım grubunda %71, normal koroner arter grubunda %42 oranında saptamışlardır ( $p<0,01$ )(111).

Beltrame ve arkadaşları, 47 koroner yavaş akım ve kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada, koroner yavaş akım hastalarının daha sıklıkla sigara içicisi olduklarını (32 vs %9  $p<0,01$ ), istirahat göğüs ağrısının daha sık olduğunu (74 vs 21 %  $p<0,001$ ) ve yoğun bakım ünitelerine yatışın daha fazla olduğunu (66 vs 17%  $p<0,01$ ) saptamışlardır. 3 hastada (%6) miyokard infarktüsünü düşündüren EKG ve kardiyak enzim değişiklikleri saptamışlardır(112).

Beltrame ve arkadaşları, aynı çalışmada istirahat EKG değişimlerinin koroner yavaş akım grubunda daha sık olduğunu (49 vs 21  $p<0,01$ ) saptamışlardır. Koroner yavaş akımı %85 oranında sadece LAD arterinde, %17 oranında sadece CX arterinde, %45 oranında sadece RCA arterinde saptamışlardır. Hastaların %75 'i akut koroner sendrom tanısıyla koroner anjiyografiye alınmıştır. 5 hastada (%8) ST elevasyonu ve MI ile uyumlu kreatinin kinaz artışı saptamışlardır. 1 hastada ventriküler taşikardi saptamışlardır. Hastaların %36 'sında anormal ST/T değişimleri saptamışlardır. Hastaların 21 ay takibi sonrasında %84'ünde göğüs ağrısında tekrarlama saptamışlardır (112).

Bu çalışmadaki TIMI kare sayılarının ise oldukça yüksek olduğu görülmektedir. (RCA:  $58\pm30$  CX:  $50\pm24$  LAD:  $69\pm35$ ).

Çeşitli çalışmalarda değişik oranda klinik karakteristikler saptanmasına rağmen sigara içen orta yaş erkeklerde sıklıkla saptandığı, birlikte değişik oranlarda hipertansiyon(HT) ve hiperlipidemi(HL) bulunabildiği gözükmemektedir. Bu çalışmalarda VKİ (Vücut Kitle İndeksleri) ortalama  $26-29 \text{ kg/m}^2$  arasında değişim göstermiştir.

Özellikle yurdumuzda yapılan koroner yavaş akım çalışmalarında klinik karakteristikler Tablo 5.1 da gösterilmiştir.

**Tablo 5. 1.** Çeşitli çalışmalardaki koroner yavaş akım klinik karakteristikleri

| Çalışma                   | Sigara % | Erkek % | HT % | HL % | Aile öy. % | Diabet % |
|---------------------------|----------|---------|------|------|------------|----------|
| Nurkelam ve arkadaşları   | %41      | %83     | %38  | %15  | -          | %17      |
| Yazıcı ve arkadaşları     | %65      | %55     | %10  | -    | %24        | -        |
| Yılmaz ve arkadaşları     | %27      | %35     | %36  | -    | -          | -        |
| Tanrıverdi ve arkadaşları | %47      | %50     | %65  | %52  | %12        | -        |
| Cin ve arkadaşları        | %36      | %57     | %42  | -    | %15        | -        |
| Beltrame ve arkadaşları   | %32      | %68     | %38  | %15  | %41        | %11      |
| Çalışmamız                | %56      | %77     | %36  | %51  | %81        | Alınmadı |

Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşan parametrelere bakıldığında Koroner yavaş akım grubunda :

- 1-Aile öyküsü daha fazla,
- 2-İstirahat göğüs ağrısı daha fazla,
- 3-Asetil salisilik asit kullanımı daha fazla,
- 4-Hemoglobin(Hg) miktarı daha fazla
- 5-Sigara kullanma süresi daha fazla olarak saptanmıştır.

Uzun süre sigara içmenin sonucu olarak hemoglobin(Hg) düzeyi artmaktadır. Yüksek hücre içi Hg konsantrasyonunun artan eritrosit kütlesi ve viskoziteyle birlikte homeostatik NO difüzyon bariyerleri ve shear-stres kaynaklı NO oluşumuna üstün geldiği, NO kullanımını artırdığı ve endotel fonksiyonunu bozduğu ifade edilmiştir(113).Çalışmamızdaki Hg farklılığının (14, 6 mg/dl vs 13, 4 mg/dl  $p<0,002$ ) böyle bir sonucu olduğu düşünülebilir.

Çalışmamızda koroner akım rezervi ile hemoglobin arasında ters korelasyon saptandı( $r = -0,465$   $p<0,02$ ). Buna yüksek Hg düzeyinin endotel fonksiyonunu bozması neden olmuş olabilir.

## 5.2. Koroner flow reserve -Koroner akım rezervi

Koroner akım rezervini(CFR) ölçmede kullanılan dipridamol'un adenozin seviyesini artırdığı bilinmektedir.Adenozinin ise sempatik gangliyonlarda nikotinin sempatomimetik

etkisini artırdığı gösterilmiştir. Özellikle sigara içen hastalarda yapılan koroner akım rezervi çalışmasında bu yüzden dipridamole yeterli yanıt alınmamış olabilir ( 114) .

Çalışmamızın koroner akım rezervi kolunu kıyaslayabileceğimiz tek çalışma Erdoğan ve arkadaşlarının çalışmasıdır (60) . 20 Koroner yavaş akım ve 15 normal koroner arter hastasında ekokardiyografiyi kullanarak dipridamol verilmesi sonrası hiperemik ve bazal koroner arter diyastolik hızlarının oranını (CFR) koroner yavaş akım grubunda  $1,99 \pm 0,38$  kontrol grubunda ise  $2,99 \pm 0,47$  ( $p < 0,0001$ ) olarak saptamışlardır. Her iki grupta lipid parametreleri ve Hg düzeyleri arasında farklılık saptamamışlardır. Düzeltilmiş TFC(TIMI kare sayısı) değerleri ile koroner akım rezervi arasında kuvvetli ilişki saptamışlardır ( $p < 0,001$  r: -0,74). Çalışmamızda da ortalama TIMI değerleri ve Hg değerleri ile koroner akım rezervi arasında ters yönlü zayıf ilişki saptanmıştır. ( $p < 0,03$  r: -0,33 ve Hg için  $p < 0,02$  r: -0,46) Erdoğan'ın çalışmasında sigara içen hastalar çalışmaya alınmamışlardır, çalışmamızda ise hastaların %57 'sinde en azı 5 yıl olmak üzere uzun süreli sigara içme öyküsü vardı.Koroner akım rezervinin düşük çıkması Erdoğan ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumludur, koroner akım rezervi nin hemodinamik koşullardan etkilenmesi, az hasta sayıları, uygulamadaki farklı koşullar, hastaların koroner arter tonuslarının sempatik etkilenimlerinin farklı zamanlarda değişebilmesi sonuçların farklı çıkmasının nedeni olabilir.

Mangieri ve arkadaşları ise koroner yavaş akımda dipridamol infüzyonundan sonra TIMI kare sayısının normalleştiğini buna 200µ dan küçük damarlarda mevcut olan direncin dipridamol tarafından azaltılmasına bağlamışlar fakat dipridamolun epikardiyal koroner arter çapına etkisi olmadığını belirtmişlerdir (28).

### **5. 3. Santral seröz koroidoretinopati (Santral seröz retinopati)**

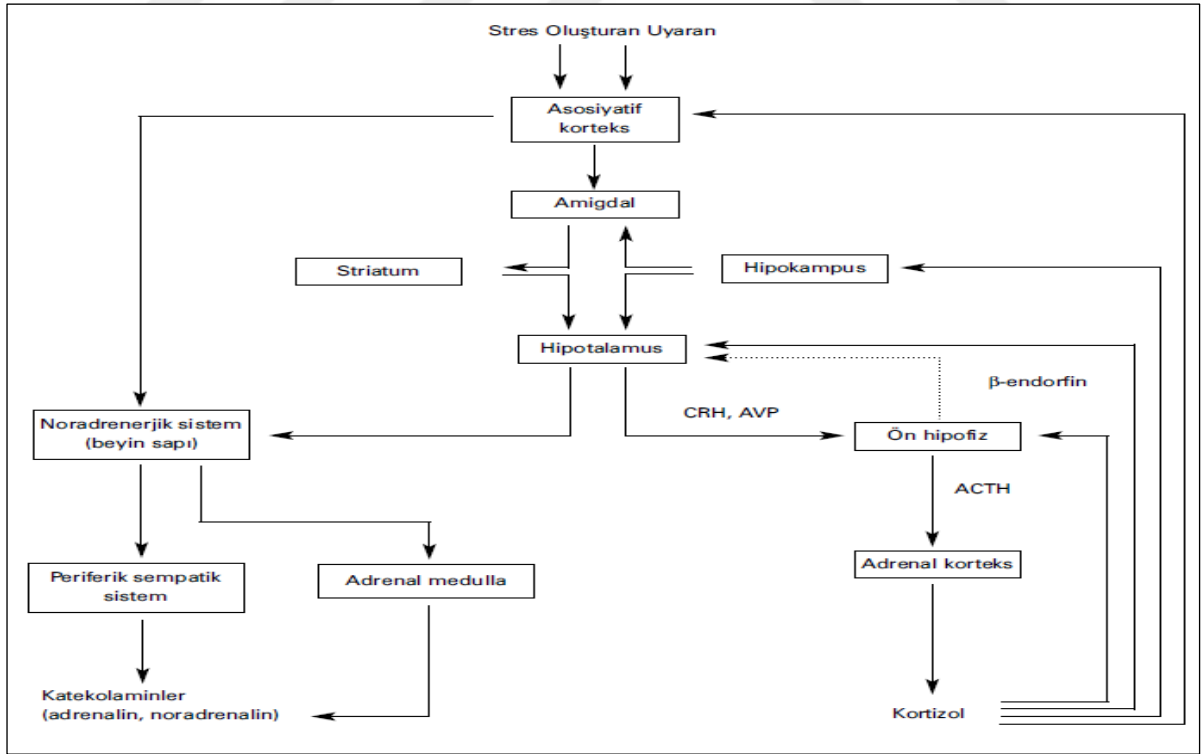
Makula lezyonları saptanan 5 hastadan, 4 hastada anamnezde görme azalması saptandı. FFA da bir hastada noktasal tarzda floresein kaçağı, bir hastada pigment epitel defekti tarzında görünüm, bir hastada bilateral kistoid makula ödemi benzeri görünüm, bir hastada multipl noktasal hiperfloresein alanları saptandı, bir hastada bilateral makula çevresinde geçirilmiş santral seröz retinopati(SSR) ile uyumlu yaygın hipo ve hiperfloresein alanlar saptanmış ve bu görünümlerin 3 'ü kronik santral seröz retinopati ile uyumlu idi. Bu 3 hastanın görmeleri 2-3/10 azalmış iken diğer iki hastanın görmeleri tamdı

Santral seröz koroidoretinopati (SSR) nedeni tam olarak belirlenememiş, seröz sıvının makula altına koriokapillaristen sızıntı yapması sonucu oluşan büyük çoğunluğu kendiliğinden düzelen, bir kısım hastada tekrarlayan ataklarla seyreden görmede bulanıklaşma, mikropsi, metamorfopsi yapan kronik seyirli primer olarak koroid hastalığıdır(115,116,117).

Tip A karakterine sahip sigara içen 30-60 yaş erkekler de aşırı sempatik aktivite, semptomimetik ilaç kullanımı, glukokortikoid ilaç kullanımı sonucu geliştiği bildirilmiştir. Hipertansiyon, gebelik durumunda da saptanmıştır. (115,116,117)

Literatürde nazal ve cilt yoluyla verilim dahil olmak üzere dışarıdan verilen glukokortikoid preparatları ile oluşan santral seröz retinopati vakaları oldukça fazla bildirilmiştir. Bu hastalarda serum kortizol seviyesi kontrol grubuna göre artmış olarak saptanmıştır(118,119).

Kortizol ve sempatik sistem birlikte çalışır ve stres oluşturuıcı etken sırasında birlikte aktive olurlar (Şekil 5. 3. 1).



Şekil 5. 3. 1. Strese cevap sırasında santral ve periferik sistemlerin etkilenmesi

Santral seröz koroidoretinopatinin görülme sıklığı ABD de yapılmış bir çalışmada erkeklerde 100. 000 de 9, 9 kadınlarda 1, 7 olarak bildirilmiş, fakat kafkas ırkında daha sık görüldüğü ifade edilmiştir (120).

Santral seröz retinopatili hastaların %80'inde görme 3-6 ayda düzelmekte %20-30 hastada tekrarlayan ataklar görülmektedir (121). Tam düzelme olmayan hastalar ise kronik santral seröz retinopati sürecine girmektedir. Kronik santral seröz retinopatide, FFA da yaşa bağımlı makula dejenerasyonu ile karışabilir, anamnezde görmede azalma saptanması bu hastalarda değerlidir. Kronik hastalarda FFA görünümüleri değişkendir. Makula çevresinde sigara dumanı tarzında, noktasal tarzda, kistoid makula ödemine benzer görünüm, pencere defekti tarzı görünüm, kronik makula dekolmanı veya tam düzelen hastalarda hafif pigment değişimi dışında bulgu olmayabilir (118).

Koroner yavaş akım ile santral seröz retinopati oldukça benzer risk grubundaki hastalarda görülmektedir. Santral seröz retinopati ataklarla seyretmektedir (118,119,121). Koroner yavaş akıma bağlı göğüs ağrılarında ise zamanla tekrarlama saptanabilmektedir. Santral seröz retinopati , koroner yavaş akım hastalarına benzer tarzda iyi bir klinik seyir göstermektedir. Koroner yavaş akım ve santral seröz retinopati 'nin özellikle sigara içenlerde ortak FFA bulguları olarak bazı hastalarda kol retina zamanında uzama ve koroid dolaşımında fizyolojik uzama saptanmıştır. Literatürde de santral seröz retinopatili hastalarda benzer bulgular saptanmıştır (116).

Koroner yavaş akımda çalışma sonucu bazı hastalarda eşlik eden göz bulgusu da santral seröz retinopati olarak gözükmektedir. SSR'nin %80-90'ı 3-6 ay içinde iyileştiğinden akut dönemde kesin teşhis sağlayan kendine özgü bulgular olan FFA'nın ileri dönemlerinde noktasal sızıntının artması, smokestack (tüten baca) bulgusu saptanmamış olabilir. Önemli bir nokta ise yüksek iyileşme oranı nedeniyle 30 hastanın sadece 3 tanesinde görme azalması ve kronik dönem bulgularının gözlenmesi, görme azalması yapmadan, sekel bırakmadan iyileşen hasta sayısının daha fazla olması ihtimal dahilindedir.

Stres yükü fazla olan koroner hastalığa meyilli hastalarda fazla görüldüğü ifade edilmesine rağmen literatürde bu hastalarda yapılmış koroner anjiyografik bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda 30 hastanın 3'ünde kronik dönem bulgularının saptanması nedeniyle belkide SSR nin en sık birlikte görüldüğü hastalığın sigara ve stresin oldukça yaygın ve ortak faktörler olması nedeniyle koroner yavaş akım olma olasılığı fazladır. Bu bulguların rastlantısal olarak saptanmış olma olasılığını ekarte etmek ve bu görüşü kesin olarak ifade edebilmek amacıyla geniş hasta serilerinde bu çalışmanın yapılması gerekmektedir.

#### **5.4. Dolaşım sürelerine kortizol ve sempatik sistem üzerinden etki edebilecek faktörlerin tartışılması**

Retinal bulgu olarak üç hastada Kronik Santral Seröz Retinopati (SSR) bulgularının saptanması, bu hastalığın sempatik sistem etkisindeki koroid dokusunda gözlenmesi ve patogenezinde **kortizol ve sempatik sistem** hiperaktivasyonunun olması nedeniyle koroner yavaş akım patogenezinde de birlikte bulunduğu hastalıkların bilinen endotel disfonksiyonu, ateroskleroz oluşturunca etkileri yanında ayrıca bu yönden ek katkıları olup olamayacağı tartışılacaktır.

Çalışmalarda küçük damar direncinde anormal yükselme ve mikrovasküler tonusta artma koroner yavaş akımın sebebi olarak ortaya atılmıştır. Koroner arter tonusunu düzenlemede sempatik uyarım büyük role sahiptir

##### **5.4.1 Sempatik Sistem**

Yazıcı ve arkadaşları, normal koroner akımlı hastalara göre koroner yavaş akımlı hastalarda daha yüksek adrenalin ve noradrenalin seviyeleri saptamışlardır. Koroner yavaş akım grubunda plazma noradrenalin (127.9 ng/ml'ye karşın 79.3 ng/ml) ve adrenalin (63.9 ng/ml'ye karşın 44.7 ng/ml) düzeyleri kontrollere göre daha yüksek saptanmıştır ( $p < 0.001$ ).

TIMI kare sayısının adrenalin ve noradrenalin seviyeleri ile pozitif olarak ilişkili olduğu gösterilmiş ve adrenerjik aşırı aktivitenin patogeneizde rol alabileceği belirtilmiştir (123).

Koroner yavaş akım grubundaki hastaların %57,9 u sigara içmekte idi. Sigara içenlerde kalp hızı değişkenliği üzerinde yapılan çalışmalarda ağır içicilerde vagal düzenlemenin özellikle parasempatik manevralarda küntleştiği saptanmıştır (124).

Nikotinin intrakardiyak sempatik sinirlere direkt etkisi saptanmıştır (125). $\alpha$  adrenoreseptör aracılı vazokonstriksiyon(126), vasopressin salınımı ve muhtemelen endotel fonksiyonu üzerine direkt etkiside buna katkı sağlar. Plazma norepinefrin seviyeleri artar. Bu kısmen nikotinin sempatik sinir uçlarından katekolamin salınımını artırmasına bağlanmıştır (126, 127) .

İki koroner yavaş akım hastamızda Familial Mediterranean Fever(FMF)(Ailevi Akdeniz Ateşi) mevcut idi. Bu hastalıkta klinik olarak gizli anormal kardiovasküler reaktivite saptanmış bunun otonomik değişimlerde ortaya çıkabileceği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (128). Rozenbaum ve arkadaşları, 25 FMF ve 25 sağlıklı kişiyi eğik masa testi yöntemiyle vazodepresyon, kardiyoinhibitör reaksiyonlar, ortostatik taşikardi ve postural taşikardi açısından karşılaştırmışlar. Supin ve tilt ölçümlerinde diyastolik kan basınçları kontrol grubuna göre oldukça yüksek saptanmış, tilt'e cevap ta kalp hızı kontrol grubuna göre belirgin artış göstermiş, %17 hastada patolojik sonuçlar saptanmıştır. Klinik olarak belirgin olmayan FMF te anormal kardiovasküler reaktivite saptanmıştır (129) .

Buna karşın Nussinovitch ve arkadaşları, 34 FMF ve kontrol grubu üzerinde HRV (Kalp hızı değişkenliği) açısından fark saptamamışlardır(130).FMF te ataklar dışında da endotelde subklinik inflamasyon hali mevcuttur(131) .

Bir hastamızda Miyotonik Distrofi (MD) saptanmıştır. Miyotonik Distrofi de kaslarda vasküler adrenerjik reseptör özelliklerinde fonksiyonel değişimler saptanmış bunun bu hastalıktaki yaygın hücre membranı defektinin diğer bir göstergesi olabileceği saptanmıştır(132).

İki hastamızda ek olarak anamnezlerinde ve dosya incelemelerinde erektil disfonksiyon(ED) saptanmıştır. Chen ve arkadaşları nonorganik erektil disfonksiyonda kardiyak sempatik. uyarımda artma ve parasempatik aktivitede azalma saptamışlardır(133). Nurkalem ve arkadaşları 45-60 yaş arasında uluslararası erektil fonksiyon endeksi anketi kullanarak normal koroner arterleri olan hastalarda 23 hastanın 8 inde erektil disfonksiyon saptarken (%35) yavaş akım hastalarında 29 hastanın 13 ünde (%45) erektil disfonksiyon saptamışlardır (134). Jackson ve arkadaşları, erektil disfonksiyon ve vasküler hastalıkların aynı risk faktörlerini taşıdıklarını, erektil

disfonksiyonun koroner ateroskleroz sonuçlarının belirmesinden 2-3 yıl önceden belirgin hale geldiği saptanmıştır. Asemptomatik erkeklerde vasküler hastalığın sessiz göstergesi olarak kabul edilebileceğini ifade etmişlerdir (135).

Koroid dolaşımının kontrolü genel dolaşımda olduğu gibi otonomik, özellikle sempatik sistem kontrolü altındadır. Servikal sempatik zincirin uyarılması koroid akımını azaltır, sempatektomi ise artırır. Koroidde otoregülasyonu düşündüren bulgular saptanmamıştır. Retinal dolaşımın kontrolü ise metabolik ihtiyaçlara uygun olarak otoregülasyonla sağlanır. Sinir sisteminin kontrolü retinada yok denecek kadar azdır (115).

Santral seröz retinopati patogeneğinde suçlanan glukokortikoidler de adrenerjik reseptör gen ekspresyonunu direkt etkileyip katekolaminlerin tüm etkilerine katkı yapmaktadır(119). Deney hayvanlarında tekrarlayan epinefrin verilmesiyle deneysel olarak SSR oluşturulmuştur(136,137). HRV (Kalp hızı değişkenliği)'nin istirahat sempatik ve parasempatik tonusun göstergesi olarak ve değişik uyarıcılara karşı sempatik ve parasempatik reaktivite olarak kan basıncı ve kalp hızı değişiminin kullanıldığı bir çalışmada SSR de parasempatik aktivitede azalma ve sempatik aktivitede belirgin artma saptanmıştır (143).

Üç damarındada ileri yavaş akım saptanan bir hastamızda ilk kez saptanan "efor ve yorgunlukla efor anjinasıyla birlikte, bulanık görme, su damlası veya kalın cam arkasından bakıyorum" tarzında görmede azalma olup dinlenmekle görmede düzelme" tarzında ifade edilen kardiak anjina tarifine uyduğu için göz anjinası ! olarak isim verilmesi uygun olabilen bir durum saptanmıştır. Bu hastada koroid dolaşımının fizyolojik uzama göstergesi olarak erken arteriovenöz fazda yamalı tarzda koroid dolaşımı saptanmıştır. Hastaya tedavi olarak diltiazem 30 mg 2x1 olarak verildiğinde görme semptomlarının da düzeldiği saptanmıştır. Hastanın 21,8 sn olan kol-retina süresi 2 ay diltiazem kullanımı sonrası 15,8 sn'e düşmüştür.

#### **5.4.2. Kortizol**

Sigara içiminin nikotin dozuyla orantılı olarak santral mekanizma ile adrenal korteks'ten plazma kortizol seviyesini artırdığı (138) ve yoksunluk semptomlarının bir kısmının düşen

kortizol seviyeleri nedeniyle oluştuğu saptanmıştır. ACTH intramusküler enjeksiyonları sigarayı bırakmada yardımcı olarak kullanılmıştır (139).

Retinal bulgu nedeniyle patogeneze katkısını olası dűřündűđűműz kortizolűn, ۆzellikle kortizole duyarlılıđı artmıř olanlarda olmak űzere vaskűler dűz kas hűcrelerinde glukokortikoid reseptűrlerin artırılması,  $\alpha$  adrenerjik vazokonstriktűrlerin etkilerinin artırılması, mineralokortikoid reseptűr aktivasyonu ile su tutulumu, anjiotensin II reseptűrlerinin , anjiotensin II nin vazokonstriksiyon etkisinin artırılması bařta olmak űzere kısmen vaskűler dűz kas hipertrofisi ve endotelin seviyelerinin artımı sonucu koroner yavař akım hastalarında gűrűlebilen hipertansiyona etkin bićimde katkıda bulunma ihtimali dűřűnűlebilir(147,149).

Johansson ve arkadaşları 15 miyotonik distrofi (MD) ve 13 kontrol hastasında yaptıkları çalıřmada miyotonik distrofi hastaların ortalama tűkrűk kortizol seviyelerini %33 oranında fazla saptamıřlardır(140). Aynı arařtırmacı bařka bir çalıřmasında 22 erkek MD li hastasında kortizondan aktif form olan kortizol'a dűnűřűmű sađlayan 11beta-hidroksisteroid dehidrogenaz tip 1 aktivitesini ve ACTH'a cevap olarak adrenokortikal aktiviteyi artmıř saptamıřlardır (141).

Kobori ve arkadaşları ,ortalama yařları  $49 \pm 4.5$  olan 103 erektil disfonksiyon(ED) hastasında kortizol 'un globuline bađlanmayan aktif formunun ve tűkrűk'ten salgılanan serbest formunun International Index of Erectile Function (IIEF ) skoru ile ters orantılı olarak belirgin arttıđını saptamıřlardır ( $p < 0, 05$ ) Kortizol'un seksűel fonksiyon deđerlendirmesinde yararlı bir gűsterge olabileceđini belirtmiřlerdir (142).

Molekűler seviyede glukokortikoid reseptűr gen polimorfizmi kortizole yanıtta hipo veya hiperfonksiyona neden olup farklı bireysel duyarlılık yaratır. Kortizole reseptűr dűzeyinde duyarlılıđı fazla olanlarda , kortizolűn vaskűler etkilerinin artması sonucu koroner yavař akım ve santral serűz retinopati geleiřim ihtimali dűřűnűlebilir.

#### **5.4.2.1. Kortizolun vaskűler etkileri**

Retina kűműlatif mikrovaskűler durumu yansıtabilmektedir.Koroner yavař akım grubunda ű hastada saptanmıř olan santral serűz retinopatinin oluřumunda glukokortikoidlerin etkisi bilinmektedir. Koroner yavař akımın glukokortikoid ۆzellikle en

etkin formu olan kortizolun direkt etkisiyle ve ek olarak kortizol katkısı ile oluşan sempatik uyarımın vasküler tonus artışı yaratarak oluşumu ihtimalini araştırmak amacıyla kortizolun vasküler etkilerinin gözden geçirilmesi gerekmektedir.

Beltrame ve arkadaşları 10 koroner yavaş akım hastasına 50 mg mibefradil oral olarak verdikten 30 dk sonra tekrar koroner anjiyografi uygulamışlar, 18 damarda mevcut olan TIMI 2 akım sadece 5 damara düşmüş ve düzeltilmiş TFC sayıları  $36 \pm 7$  den  $25 \pm 6$  ya ( $\%28 \pm 18$ ) düşmüştür ( $p < 0,0001$ ). TIMI 3 akım olan damarlarda ise belirgin etki saptayamamışlardır. Bunu mibefradilin damarlar üzerindeki T tipi kalsiyum kanal blokaj etkisine bağlamışlardır(144).

Gomora ve arkadaşları ise %95 inde sadece T tipi kalsiyum kanalları mevcut olan sığır adrenal zona fasikülata hücrelerinde mibefradilin ACTH bağımlı kortizol sekresyonunu azalttığını saptamışlardır(145).

Kestrel ve arkadaşları sığır koroner endotel hücre kültürlerinde kortizol'un glukokortikoid reseptör aktivasyonu ile endotel NO sentetaz proteinlerini downregüle ederek ve hücre içi kalsiyum mobilizasyonunu inhibe ederek, NO salınımı azalttığını ve koroner arter kontraksiyonunu artırıp, koroner kan akımında azaltma yarattığını saptamışlar ve bunun 11  $\beta$  hidroksi dehidrogenaz üzerinden olabileceğini ifade etmişlerdir (146).

Kortizol bilinen sistemik etkileri ile yavaş akım hastalarında da gözlenebilen hipertansiyon, obezite, glikoz intoleransı, dislipidemiye eğilim yaratır. Glukokortikoidler vasküler düz kas hücrelerinde noradrenalin vasıtasıyla kontraktiliteyi artırır, proliferasyon ve migrasyonu inhibe eder. Endotel hücrelerinde endotel bağımlı vazodilatasyonu ve anjiogenesi azaltır. Makrofajlar üzerinde sitokinleri artırır veya azaltır, apoptozisi artırır, apoptotik nötrofillerin fagositozunu azaltır (147) .

11  $\beta$  hidroksi dehidrogenaz 1 (11 $\beta$ -OHS1) enzimi ise birçok dokuda olduğu gibi koroner vasküler düz kas hücrelerinde de bulunur ve inaktif form olan kortizonu kortizol 'e çevirir ve plazma kortizolundan bağımsız olarak dokularda kortizol etkisini artırır(151). Dolayısıyla hastalarda plazma kortizolu normal saptansa bile 11  $\beta$  hidroksi dehidrogenaz 1 (11 $\beta$ -OHS1) enzimi aktivitesi ölçülmeden kortizol aktivitesi ekarte edilemez. Belki de bir doku enzimi olması nedeniyle en etkili yöntem miyokardiyal biyopsi yoluyla enzim aktivitesini saptamak olabilir.

Aynı şekilde kortizol 5  $\alpha$  redüktaz ve 5  $\beta$  redüktaz enzimi ile inaktif idrar metabolitlerine parçalanarak atıldığından bu enzimlerin aktivitelerinin azlığı kortizol seviyesini artıracaktır. Nitekim 5 $\alpha$  redüktaz aynı zamanda testosteronun daha aktif form olan dihidroksitestesterona dönüşümünü sağladığından aktivite azlığı durumunda hem kortizol seviyesini artırıp hemde dihidrotestesteron azlığı yaratıp bazı hastalarda görülebilen erektil disfonksiyona katkıda bulunmuş olabilir.

Kortizol seviyesini artırabilecek yukarıda incelenen hastalıkları olanlarda koroner yavaş akımın sadece bir kısım hastada geliştiği bilinmektedir. Sistemik ve lokal etkileri olan kortizolun metabolizmasında özellikle 11  $\beta$  hidroksi dehidrogenaz 1 aktivitesinde artma olmak üzere, 11  $\beta$  hidroksi dehidrogenaz 2 aktivitesinde azalma, 5 $\alpha$  redüktaz veya 5 $\beta$  redüktaz aktivitelerinde azalma sonucu kortizol etkilerinde artış görülebilecektir.

Kortizol'un stenoza oluşumunu engelleyip yavaş akım oluşturabilecek özellikleri nedeniyle SSR'nin tesadüfen saptanmış olma olasılığı azalmaktadır.

Her ne kadar geniş hasta serilerinde benzer çalışmanın yapılması sonucu ifade edilmesi gereksede bu çalışmanın sonunda özellikle kol-retina süresi 20 sn üzerine olan 30-60 yaş, sigara içen ve aralıklı göğüs ağrısı tarifleyen erkek hastalarda koroner yavaş akım varlığından kuşkulandırılabilir.

**Tablo 5.3.9.** Kortizolun koroner ve sistemik yavaş akım oluşturabilecek mekanizmaları (147,148 ,149,150,151)

| ETKİ                                                                                                                                               | SONUÇ                                                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 1-Vasküler tonus artışı<br>(Norepinefrin,<br>11 $\beta$ OHSD,<br>AnjiotensinII,<br>Endotelin,<br>Mineralokortikoid reseptörlere etki aracılığıyla) | Kan akımına direnç                                                      |
| 2-Endotel NO sentezinde azalma (endotel disfonksiyonu)                                                                                             | Vazodilatasyonda, periferik arterlerde akım aracılı dilatasyonda azalma |
| 3-Antiproliferatif (vasküler düz kas hücre proliferasyonu inhibisyonu)                                                                             | Stenoza, restenoza engelleme                                            |
| 4-Antiinflamatuvar                                                                                                                                 | Aterosklerotik plak oluşumunu engelleme                                 |
| 5-Tip I ve III kollajen sentezine etki ?                                                                                                           | Birlikte görülebilen ektazi                                             |

Kortizol etkisi bakımından yukardaki etkilerden 1 ve 2 nolu etkilerin aşırı olması koroner yavaş akıma, 3 ve 4 nolu etkilerin az olması koroner arterde stenoz gelişmesine , 1,2,3,4 no lu faktörlerin dengede olması ise normal koroner arter veya sendrom X oluşumuna katkıda bulunması düşünülebilir.

Sonuç olarak çalışmamızda koroner yavaş akım hastalarında floresein boyası kullanılarak sistemik dolaşımın bir bölümü olan kol-retina süresinde ve başka bir organ olarak gözün retinal arteriovenöz dolaşımında normal koroner arter grubuna göre uzama saptanmıştır. Bu hastalığın sistemik dolaşımda da etki yapabileceğini göstermiştir. Koroner akım rezervinde kontrol grubuna göre azalma saptanmıştır. Retinal bulgu olarak saptanan santral seröz retinopati nedeniyle hastalık patogeneğinde kortizol ve sempatik sistemin etkin olabileceğini ve bunun mikrovasküler direncin ve yaygın vasküler tonus artışının nedeni olabileceği veya katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.

## **ÖNERİLER**

Santral seröz retinopati ile birlikte bulunmasının saptanması nedeniyle, daha geniş hasta serilerinde, koroner yavaş akım saptananlarda çalışmanın devam ettirilmesi, santral seröz retinopatili hastalarda da koroner anjiyografi yapılarak bunun teyit edilmesi, hangi sıklıkta bulunduğu en sık sebebi olup olmadığının saptanması çalışılması gereken konudur ve literatüre katkı yapacaktır.

## **ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI**

Koroner akım rezervi çalışması sırasında LAD ‘nin değişik damar segmentlerinde çalışılmış olması, anlık hemodinamik değişimlerin olması, koroner artere tam paralel imaj sağlamanın her zaman mümkün olamaması, çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Fundus floresein anjiyografi çalışmasında bir kısım hastada birer saniyelik fotografik imajların bazen hasta uyumsuzluğu bazen istem dışı nedenlerle sağlanamamış olması, daha kısa süreli çekimlerin yapılamamış olması nedeniyle dansitometrik değil, görsel değerlendirme yapılması ve hasta sayısının azlığı bu çalışmanın kısıtlılığıdır.

## SONUÇ

1- Bu çalışma ile ilk kez fundus floresein anjiografi yöntemi kullanılarak kol-retina (makrodolaşım) ve göz içinde en kısa mikrodolaşım süresi olan retinal arteriovenöz geçiş süresinde uzama saptandığından koroner yavaş akımın sistemik olarak dolaşımında, en azından bir bölümünde, yavaşlama yaptığı ve sistemik yavaş akımın bir parçası olabileceği saptanmıştır.

2- İlk kez santral seröz retinopatinin birlikte bulunduğu durum olarak koroner yavaş akım saptanmıştır. Koroner yavaş akım hastalarının geçici görme bulanıklığı konusunda sorgulanmaları gerektiği ortaya çıkmaktadır. Görme bulanıklığı tarif edenlerde santral seröz retinopati açısından fundus floresein anjiografi ile tetkik edilmeleri gerekmektedir. Göz hekimleri açısından da, santral seröz retinopati tanısı konan, 35 yaş üstü sigara içen, kol-retina süresi özellikle 20 sn üzerinde saptanan erkek hastalarda koroner yavaş akım yönünden göğüs ağrısı sorgulanmalıdır.

3-Koroner yavaş akımın saptanan retinal bulgu nedeniyle kortizol metabolizması disfonksiyonu sonucu oluşabileceği düşünülmüştür.

## KAYNAKLAR

- 1-Nguyen TT, Wong TY. Retinal vascular manifestations of metabolic disorders. Trends Endocrinol Metab. 2006;17: 262–268.
- 2-Touyz RM. Vascular remodeling, retinal arteries, and hypertension. Hypertension. 2007;50: 603– 604
- 3-Mulvany MJ. Are vascular abnormalities a primary cause or secondary consequence of hypertension? Hypertension. 1991;18 : 52–57.
- 4-Stolk RP, Vingerling JR, Cruickshank JK, Hughes AD, Stanton A, Juming L, Patel A, Thom SA, Grobbee DE. Rationale and design of the AdRem study: evaluating the effects of blood pressure lowering and intensive glucose control on vascular retinal disorders in patients with type 2 diabetes mellitus. Contemp Clin Trials. 2007;28: 6 –17.
- 5-Gerald Liew, Jie Jin Wang, Paul Mitchell and Tien Y. Wong Retinal Vascular Imaging: A New Tool in Microvascular Disease Research Circ Cardiovasc Imaging 2008;1:156-161
- 6-Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HA. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? Circulation. 2001;104: 735–740.
- 7-Braunwald ,Zipes, Libby A Textbook of cardiovascular medicine Heart Disease 6. th edition Harcourt International edition
- 8- Valentin F, R.Wayne A, O'Rourke RA, Robert R, Spencer B , Prystowsky E, Nash I Hurst's The Heart, 10th Edition Mc Graw-Hill
- 9-Chilian, William M. Coronary Microcirculation in Health and Disease: Summary of an NHLBI Workshop. Current Perspectives Circulation. 1997; 95 : 522-528
- 10-Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. Circulation. 2002 ;105 : 546-9
- 11-MateoAO, Artinano AA. Highlights on endothelins: a review Pharmacol Res. 1997 ;36 : 339-51.
- 12-Verma S, Anderson TJ: Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. Circulation 2002;105: 546-549,
- 13-Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Circulation. 2001; 104: 2673-2678.
- 14-Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, Nour KR, Quyyumi AA. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. Circulation. 2002; 106: 653-658.

- 15-Heusch G, Baumgart D, Camici P, Chilian W, Gregorini L, Hess O, Indolfi C, Rimoldi O.  
Alpha-adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans.  
*Circulation*. 2000 ;101 : 689-94.
- 16-Snapir A, Mikkelsen J, Perola M, Penttilä A, Scheinin M, Karhunen PJ. Variation in the alpha2- $\beta$  adrenoceptor gene as a risk factor for prehospital fatal myocardial infarction and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2003 ;41 : 190-4.
- 17-Feigl E O, Neural control of coronary blood flow. *Journal of Vascular Research* 1998 ;35 :85-92
- 18-YanpingL,DavidD,Gutterman. Vascular control in humans:focus onthecoronary microcirculation *Basic Research in Cardiology* 2009;104: 211-227
- 19-Braunwald E, Fauci AS. Normal and abnormal myocardial function. *Am Coll Cardiol* 1995;25:1554-1561
- 20-DimitrowPP,GalderisiM,RigoF The non-invasive documentation of coronary microcirculation impairment: role of transthoracic echocardiography, review *Cardiovascular Ultrasound* 2005; 3: 18
- 21-Ganz P, Ganz W: Coronary blood flow and myocardial ischemia. In *Heart Disease*. Edited by: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. New York: W. B. Saunders; 2001: 1087-1113.
- 22-Hoffman JI: Problems of coronary flow reserve. *Ann Biomed Eng* 2000;28: 884-896.
- 23-Gould KL, Kirkeeide RL, Buchi M: Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity. *J Am Coll Cardiol* 1990;15: 459-474.
- 24-Baumgart D, Haude M, Liu F, Ge J, Goerge G, Erbel R: Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization. *Am Heart J* 1998; 136: 136-149
- 25-Voci P, Pizzuto F, Romeo F: Coronary flow: a new asset for the echo lab? *Eur Heart J* 2004; 25: 1867-1879
- 26 -Burckhart BA, Mukerji V, Alpert MA. Coronary artery slow flow associated with angina pectoris and hypertension—a case report. *Angiology*. 1998;49 : 483-7
- 27 -The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial. *N Eng J Med*. 1985;312: 932-36
- 28-Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, Barilla F, AvellaA, Martinotti A. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;37: 375-81.

- 29-Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries-a new angiographic finding. *Am Heart J* 1972;84: 66-71.
- 30-Singh S, KothariSS, BahlVK. Coronary slow flow phenomenon: an angiographic curiosity . *Indian Heart J* 2004; 56: 613-617.
- 31-Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE Clinical and arteriographic characterization of patients with critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-IIIA Trial) . *Am J Cardiol*. 1994;74: 531-537.
- 32-Gibson CM, Cannon CP, Daley WL. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879-88.
- 33-Przybojewski JZ, Becker PH. Angina pectoris and acute myocardial infarction due to “slow-flow phenomenon” in nonatherosclerotic coronary arteries: a case report. *Angiology* 1986;37: 751-61.
- 34-Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001;87: 777-9
- 35-Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in syndrome X. *Angiology* 2001;52: 507-14.
- 36-Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, Topal E, Sezgin N, OzdemirR, et al. Vascular endothelial function in patients with slowcoronary flow. *Coron Artery Dis* 2003;14: 155-61.
- 37-Cesar LA, Ramires JA, Serrano Junior CV, Meneghetti JC, Antonelli RH, Luz PL. Slow coronary run-off inpatients with angina pectoris: clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. *Braz J Med Biol Res* 1996;29: 605-13.
- 38-Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Eng J Med* 1993; 328: 1659-64.
- 39-Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease inpatients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986; 5: 964-72.
- 40-. Burckhart BA, Mukerji V, Alpert MA. Coronary artery slow flow associated with angina pectoris and hypertension—a case report. *Angiology*. 1998;49 : 483-7
- 41- 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 : 257-61

- 42-. Tebbe U, Neuhaus KL, Kreuzer H. Slow flow in the coronary system and STelevation in the ECG in left atrium catheterization. *Z kardiolog.* 1984; 73 : 789-91
- 43- Atak R, Turhan H, Sezgin AT. Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2003; 8 : 107-11
- 44-Yazıcı M, Demircan S, Aksakal E, ve arkadaşları. Yavaş koroner akımlı hastalarda plazma insülin, glukoz, lipid düzeyleri ve düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile ilişkisi. *Anadolu Kardiolog Derg* 2003; 3: 222-6
- 45-Leone MC, Gori T, Fineschi M. The coronary slow flow phenomenon: a newcardiac “Y” syndrome? *Clin Hemorheol Microcirc* 2008;39 : 185–90.
- 46-Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon—a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97: 197-202
- 47-Kapoor A, Goel PK, Gupta S. Slow coronary flow - a causefor angina with ST segment elevation and normal coronary arteries. A case report. *Int J Cardiol* 1998;67: 257-61.
- 48-SayaS, Hennebry TA, Lozano P, Lazzara R, Schechter E. Coronary slow flow phenomenon and risk for sudden cardiac death due to ventricular arrhythmias: a case report and review of literature. *Clin Cardiol.* 2008 ;31 : 352-5
- 49-.Köşüş A, Sağkan O, Dursun İ, Elcık M, Yazıcı M,ŞahinM, Yeşildağ O Yavaş koroner akımlı hastalarda kalp hızı değişkenliği *Türk Kardiolog Dern Arş* 2004; 32: 10-15
- 50- Acikel S, Akcinar Ö; Akdemir R The relationship between intermittent left bundle-branch block and slow coronary flow in a patient presenting with acute coronary syndrome *Blood Coagulation&Fibrinolysis* 2010 ;21 : 595–597
- 51-Fineschi M, Bravi A, Gori T. The “slow coronary flow” phenomenon: Evidence of preserved coronary flow reserve despite increased resting microvascular resistances. *Int J Cardiol* 2008 ;127 : 358–61;
- 52-Jian-Jun Li Bo Xu, Zi-Cheng Li, Jie Qian and Bing-Qi Wei . Is slow coronary flow associated with inflammation? *Medical Hypotheses*, 2006;66: 504-508
- 53- Rim SJ, Leong-Poi H, Lindner JR, Wei K, Fisher NG, Kaul S. Decrease in coronary blood flow reserve during hyperlipidemia is secondary to an increase in blood viscosity. *Circulation.* 2001;104: 2704-9
- 54-Turhan H, Saydam GS, Erbay AR, Ayaz S, Yasar AS, Aksoy Y, Basar N, Yetkin E. Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow *Int J Cardiol.* 2006 ;108 : 224-30
- 55-Pravin K. Goel, Suresh K. Gupta, Ajay Agarwal, and Aditya Kapoor: Slow Coronary Flow: A Distinct Angiographic Subgroup in Syndrome X *Angiology* 2001; 52: 507-514,
- 56- Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I. *Am J Cardiol.* 2001 ;87 : 777-9.

- 57-Lanza GA, Andreotti F, Sestito A, Sciahbasi A, Crea F, Maseri A. Platelet aggregability in cardiac syndrome X. *Eur Heart J.* 2001 ;22 : 1924-30
- 58-Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, De Geest H, Piessens J. Lack of evidence for small vessel disease in a patient. with slow dye progression in the coronary arteries. . *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 23: 117-20.
- 59-Rim SJ, Leong-Poi H, Lindner JR, Wei K, Fisher NG, Kaul S. Decrease in coronary blood flow reserve during hyperlipidemia is secondary to an increase in blood viscosity. *Circulation.* 2001 ;104 : 2704-9
- 60-Dogan Erdogan, Mustafa Caliskan, Hakan Gullu Alpay Turan Sezgin Aylin Yildirim and Haldun Muderrisoglu Coronary flow reserve is impaired in patients with slow coronary flow Atherosclerosis 2007;191:168-174
- 61-Fineschi M, Gori T. Coronary slow flow: Description of a new “cardiac Y” Syndrome *International Journal of Cardiology* 2009;137 : 308-310
- 62- Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, Sharaf BL, McCabe C, Thompson B, Chaitman B, Williams DO, Braunwald E. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial) . *Am J Cardiol.* 1994 ;74 : 5317.
- 63-Kapoor A, Goel PK, Gupta S Slow coronary flow--a cause for angina with ST segment elevation and normal coronary arteries. A case report *Int J Cardiol.* 1998 ;67: 257-61.
- 64-Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *Am Heart J.* 2003 ;146 : 84-90.
- 65- Beata Wożakowska-Kapłon, Justyna Niedziela, Paweł Krzyżak, Sebastian Stec Clinical manifestations of slow coronary flow from acute coronary syndrome to serious arrhythmias *Cardiology Journal* 2009;16 : 462-468
- 66-Al Suwaidi J, Higano ST, Holmes DR Jr, Lennon R, Lerman A. Obesity is independently associated with coronary endothelial dysfunction in patients with normal or mildly diseased coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2001;37: 1523–8.
- 67-Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Rand WM, Udelson JE, Karas RH Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2001 ;38 : 1843-9.
- 68-Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrang D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung ACJ Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *Am Coll Cardiol.* 1995 ;26 : 1235-41.
- 69-Albayrak S, Ordu S, Yuksel H,Ozhan H,Yazgan O,Yazici M Efficacy of nebivolol on flow-mediated dilation in patients with slow coronary flow. *International heart journal* 2009; 50: 543-53

- 70-Sezgin N, Barutcu I, Sezgin AT, Gullu H, Turkmen M, Esen AM, Karakaya O. Plasma nitric oxide level and its role in slow coronary flow phenomenon. *Int Heart J.* 2005 ;46 (3) : 373-82.
- 71-Riza Erbay A, Turhan H, Yasar AS, Ayaz S, Sahin O, Senen K, Sasmaz H, Yetkin E. Elevated level of plasma homocysteine in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol.* 2005 ;102 : 419-23.
- 72- Nurkelam Z, Selcuk MT, Selcuk H, Temizhan A, Maden O, Ulupinar H, Baysal E, Ozeke O, Sasmaz A Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations and L-arginine/asymmetric dimethylarginine ratio in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis.* 2007;18 : 545-51.
- 73-Selcuk H, Selcuk MT, Temizhan A, Maden O, Saydam GS, Ulupinar H, Dogan M, Aydin C, Topcu DI, Sasmaz A. Decreased plasma concentrations of adiponectin in patients with slow coronary flow. *Heart Vessels.* 2009 ;24 : 1-7
- 74-Yildiz A, Gur M, Yilmaz R, Demirbag R, Polat M, Selek S, Celik H, Erel O. Association of paraoxonase activity and coronary blood flow. *Atherosclerosis.* 2008;197 : 257-63.
- 75-Tanriverdi H, Evrengul H, Tanriverdi S, Kuru O, Selecki D, Enli Y, Kaftan A, Kilic M. Carotid intima-media thickness in coronary slow flow: relationship with plasma homocysteine levels. *Coron Artery Dis.* 2006 ;17 : 331-7.
- 76-Camsarı A, Ozcan T, Ozer C, Akcay B Carotid artery intima-media thickness correlates with intravascular ultrasound parameters in patients with slow coronary flow, *Atherosclerosis* 2008 : 200: 310-4
- 77- Pekdemir H, Çiçek D, Camsari A, Akkus N, Döven O, Parmaksiz HT Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. . *Acta Cardiol.* 2004 ;59 : 127-33
- 78- Cin VG ,Pekdemir H, Polat G, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Parmaksız T, ,Katircibasi MT, Diffuse İntimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Japanese heart journal* 2003;44:907-19
- 79-Arat N, Altay H, Sabah I. Elastic properties of aorta are impaired in patients with slow coronary flow phenomenon. . *Indian Heart Journal.* 2008; 60 : 119-24.
- 80-Yılmaz H, Demir I, Uyar Z. Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol* 2008;63: 579-84.
- 81-Guray Y, Guray U, Altay H, Cay S, Yilmaz MB, Kisacik HL, Korkmaz S. Aortic pulse pressure and aortic pulsatility are associated with angiographic coronary artery disease in women. *Blood Press.* 2005;14 : 293-7.
- 82- McVeighGE, Plumb E, Hughes S. Vascular abnormalities in hypertension: cause, effect, or therapeutic target? *Curr. Hypertens.* 2004; 6:171–176

- 83-ZipesD P , WellensHJ. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98:2334–2351
- 84-NaghaviM., FalkE., HechtHS From vulnerable plaque to vulnerable patient–Part III: executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98:2–15
- 85- StokesKY, GrangerDN. The microcirculation: a motor for the systemic inflammatory response and large vessel disease induced by hypercholesterolaemia? *J. Physiol.* 2005; 562: 647–653
- 86-Crimi E., Ignarro L.J., Napoli C Microcirculation and oxidative stress. *Free Radical Res.* . 2007 ;41:1364–1375
- 87-Suematsu M., SuzukiH., DelanoF. A. Schmid-SchonbeinG. W. The inflammatory aspect of the microcirculation in hypertension: oxidative stress, leukocytes/endothelial interaction, apoptosis. *Microcirculation* 2002; 9: 259–276
- 88-SerneE.H., JonghRT., EringaE.C., IJzermanRG. StehouwerC.D. Microvascular dysfunction: a potential pathophysiological role in the metabolic syndrome. *Hypertension* 2007; 50:204–211
- 89- SafarM.E, LacolleyP. Disturbance of macro and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 293: 1–7
- 90- Laurent S ,BoutouyrieP. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in humanhypertension. *Hypertension* 2007; 49: 1202–1206
- 91- Cheung N , Wang JJ , KleinR., CouperDJ, SharrettAR.,WongTY. Diabetic retinopathy and the risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2007;30:1742–1746
- 92- WongTY, CheungN, Islam FM. Relation of retinopathy to coronary artery calcification: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 167: 51–58
- 93- Cheung N , Bluemk DA., KleinR. Retinal arteriolar narrowing and left ventricular remodeling: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 50:48–55
- 94-Erbay AR, Turhan H, Senen K, Yetkin O, Yasar AS, Sezgin AT, Atak R, Cehreli S, Yetkin E. . Documentation of slow coronary flow by the thrombolysis in myocardial infarction frame count in habitual smokers with angiographically normal coronary arteries. *Heart Vessels.* 2004 ;19 : 271-4
- 95-Levenson J . Cigarette smoking and hypertension. Factors independently associated with blood hyperviscosity and arterial rigidity *Arteriosclerosis* 1987 ; 7 : 572-77

- 96-Matetzky S, Tani S, Kangavari S, Dimayuga P, Yano J, Xu H, Chyu KY, Fishbein MC, Shah PK, Cercek B. Smoking increases tissue factor expression in atherosclerotic plaques: implications for plaque thrombogenicity. *Circulation*. 2000 ;102 : 602-4.
- 97-Arosio E, De Marchi S, Rigoni A, Prior M, Lechi A. Effects of smoking on cardiopulmonary baroreceptor activation and peripheral vascular resistance. *Eur J Clin Invest*. 2006 ;36 : 320-5.
- 98-Jorge PA, Ozaki MR, Almeida EA. Endothelial dysfunction in coronary vessels and thoracic aorta of rats exposed to cigarette smoke. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995 ;22 : 410-3.
- 99-Raij L, DeMaster EG, Jaimes EA. Cigarette smoke-induced endothelium dysfunction: role of superoxide anion. *J Hypertens*. 2001;19 : 891-7.
- 100-Higman DJ, Strachan AM, Buttery L, Hicks RC, Springall DR, Greenhalgh RM, Powell JT. Smoking impairs the activity of endothelial nitric oxide synthase in saphenous vein. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1996;16 : 546-52
- 101-Sinha AK, Misra GC, Patel DK. Effect of cigarette smoking on lipid profile in the young. *J Assoc Physicians India*. 1995 ;43 : 185-8.
- 102-Rahman MM, Laher I Structural and functional alteration of blood vessels caused by cigarette smoking : An overview of molecular mechanisms *Current Vascular Pharmacology*, 2007;5:276-292
- 103-Alon H, Larry K, George A. Assessment of Human Ocular Hemodynamics *Survey of Ophthalmology* 1998;42:509-533
- 104-Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E Regulation of retinal blood flow in health and disease *Prog Retin Eye Res*. 2008 ;27 : 284-330
- 105-Kunadian V, Victoria JA, Robert A.W, James AH, Michael J, Adrian D, Mark AB, Corrected TIMI frame count: Applicability in modern digital catheter laboratories when different frame acquisition rates are used *Catheter Cardiovasc Interv*. 200;63 : 426-32.
- 106-Nurkalem Z, Alper A T, Orhan L, Zencirci A E, Sari I, Erer B, Aksu U, Ergün D YilmazH ErenM Mean platelet volume in patients with slow coronary flow and its relationship with clinical presentation. *Türk Kardiyoloji Dernegi Arşivi* 2008;36 : 363-7.
- 107- Yazıcı M, Aksakal E, Demircan S, Şahin M, Sağkan O Koroner yavaş akım inflamasyonla ve prokoagulan durumla ilişkili midir? *Anadolu Kardiyol Derg* 2005;5: 3-7
- 108-Yılmaz H, Demir I, Uyar Z. Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol* 2008;63: 579-84.
- 109-Binak E., Gunduz H., Sahin M., Kurtoglu N., Dindar I. : The relation between impaired glucose tolerance and slow coronary flow *Int J Cardiol* 2006 ;4:22-24

- 110-Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, Bicer A, Sasmaz H, Yetkin E. Impaired coronary blood flow in patients with metabolic syndrome. *Am Heart J* 2004;148: 789-94.
- 111-Pravin KG, Suresh KG, Ajay AAK: Slow Coronary Flow: A Distinct Angiographic Subgroup in Syndrome X *Angiology* 2001;13:56-57
- 112-Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon--a new coronary microvascular disorder. *Cardiology*. 2002;97 : 197-202.
- 113-Gladwin MT, Patel RP. Gladwin MT, Patel RP. The Role of Red Blood Cells and Hemoglobin–Nitric Oxide Interactions on Blood Flow *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;38:. 125–126,
- 114- Smits P, Lenders JW, Willemsen JJ, Thien T Adenosine attenuates the response to sympathetic stimuli in humans. *Hypertension*. 1991 ;18 : 216-23.
- 115- Yanoff, Jay S. Duker *Ophthalmology* 2003 Third edition Mosby
- 116- N Kitaya, T Nagaoka, T Hikichi, R Sugawara, K Fukui, S Ishiko, A Yoshida Features of abnormal choroidal circulation in central serous chorioretinopathy *Br J Ophthalmol* 2003;87: 709-712
- 117-Gelber GS, Schatz H. Loss of vision due to central serous chorioretinopathy following psychological stress. *Am J Psychiatr*. 1987;144: 46–50.
- 118-Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002. *Ophthalmology*. 2008;115: 169-173
- 119-Jampol LM, Weinreb R, Yannuzzi L. Involvement of corticosteroids and catecholamines in the pathogenesis of central serous chorioretinopathy: a rationale for new treatment strategies. *Ophthalmology*. 2002;109: 1765–1766.
- 120-D.Bujarborua Long-term follow-up of idiopathic central serous chorioretinopathy without laser *Acta Ophthalmol. Scand*. 2001;79: 417–421
- 121-Bernasconi P, Messmer E, Bernasconi A, Tholen A. Assessment of the sympatho-vagal interaction in central serous chorioretinopathy measured by power spectral analysis of heart rate variability. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1998;236: 571–576.
- 122-Carvalho-Recchia CA, Yannuzzi LA, Negrao S, Spaide RF, Freund KB, Rodriguez-Coleman H. Corticosteroids and central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2002;109 : 1834-7.
- 123-Yazıcı M, Demircan S, Durna K, Şahin M. The role of adrenergic activity in slow flow coronary flow and its relationship to TIMI frame count. *Angiology* 2007; 58: 393-400

- 124-Barutcu I, Esen AM, Kaya D, Turkmen M, Karakaya O, Melek M, Esen OB, Basaran Y. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10: 324-9. Cigarette smoking and heart rate variability: dynamic influence of parasympathetic and sympathetic maneuvers.
- 125-Benowitz NL. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. *N Engl J Med.* 1988;17: 1318 –1330
- 126-Grassi G, Seravalle G, Calhoun DA, Bolla GB, Giannattasio C, Marabini M, Del Bo A, Mancia G. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. *Circulation.* 1994;90: 248 –253.
- 127-Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV, Shar SD. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking-associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med.* 1976;295: 573–577.
- 128-133-Rozenbaum M, Naschitz JE, Yudashkin M Cardiovascular autonomic dysfunction in familial mediterranean fever. *Q J Med* 2004; 97: 141–151
- 129-Rozenbaum M, Naschitz JE, Yudashkin M, Rosner I, Sabo E, Shaviv N, Gaitini L, Zuckerman E, Yeshurun D. J Cardiovascular autonomic dysfunction in familial Mediterranean fever. *Rheumatology* 2002;29 : 987-9
- 130-Nussinovitch N, Livneh A, Katz K, Langevitz P, Feld O, Nussinovitch M, Volovitz B, Lidar M, Heart rate variability in familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2009 ;1:22-25
- 131-Yüksel Ş, Ayvazyan L, Gasparyan AY Familial Mediterranean fever as an emerging clinical model of atherogenesis associated with low-grade Inflammation . *The Open Cardiovascular Medicine Journal*, 2010 ; 4: 51-56
- 132-Mechler F, Mastaglia FL Vascular adrenergic receptor responses in skeletal muscle in myotonic dystrophy. *Ann Neurol* 1981; 9: 157-62
- 133-Chen CJ, Kuo TB, Tseng YJ, Yang CC. Combined cardiac sympathetic excitation and vagal impairment in patients with non-organic erectile dysfunction. *Clin Neurophysiol.* 2009 ;120 : 348-52.
- 134-Nurkalem Z, Kaya C, Orhan AL, Zencirci E, Alper AT, Kucuk E, Eren M. Erectile dysfunction and coronary slow flow: distinct presentations of endothelial disease. *E Int J Impot Res.* 2007;19 : 610-4
- 135-Jackson G. Prevention of cardiovascular disease by the early identification of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2008 ;20: 9-14.
- 136-Watanabe S, Ohtsuki K. Experimental serous choroidoretinopathy. *Acta Soc Ophthalmol Jpn.* 1979;83: 808–817.

- 137-Yoshioka H, Katsume Y, Akune H. Experimental central serous chorioretinopathy in monkey eyes: fluorescein angiographic findings. *Ophthalmologica*. 1982;185: 168–178.
- 138-Seyler LE Jr, Fertig J, Pomerleau O, Hunt D, Parker K. The effects of smoking on ACTH and cortisol secretion *Life Science*. 1984 ;34 : 57-65
- 139-Targovnik JH. Nicotine, corticotropin, and smoking withdrawal symptoms: literature review and implications for successful control of nicotine addiction. *Clin Theraphy*. 1989 ;11: 846-53.
- 140-Johansson A, Henriksson A, Olofsson BO, Olsson T. Adrenal steroid dysregulation in dystrophia myotonica *J Intern Med*. 1999 ;245 : 345-51.
- 141-Johansson A, Andrew R, Forsberg H, Cederquist K, Walker BR, Olsson T. Glucocorticoid metabolism and adrenocortical reactivity to ACTH in myotonic dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 ;86 : 4276-83
- 142-Kobori Y, Koh E, Sugimoto K, Izumi K, Narimoto K, Maeda Y, Konaka H, Mizokami A, Matsushita T, Iwamoto T, Namiki M The relationship of serum and salivary cortisol levels to male sexual dysfunction as measured by the International Index of Erectile Function. *Int J Impot Res*. 2009 ;21: 207-12.
- 143-Tewari HK, Gadia R, Kumar D, Venkatesh P, Sympathetic–parasympathetic activity and reactivity in Central Serous Chorioretinopathy: A Case–Control Study *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47: 3474–3478
- 144-Beltrame JF, Stuart PT, Sue LL, Solomon P, Freedman SB, Horowitz JD The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon *Journal of the American College of Cardiology* 2004 : 44: 57-62
- 145- Gomora JC, Lin Xu, Judith A, Enyeart J Effect of mibefradil on voltage-dependent gating and kinetics of T-Type  $Ca^{2+}$  channels in cortisol-secreting cells *JPET* 2000 ;292: 96-103
- 146- Rogers KM, Bonar AC, Estrella JL, Yang S Inhibitory effect of glucocorticoid on coronary artery endothelial function *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002 ;283 : 1922-1928
- 147-Walker BR Glucocorticoids and Cardiovascular Disease *European Journal of Endocrinology* 2007 ;157 : 545-559
- 148-Walker BR Extra-adrenal regeneration of glucocorticoids by 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1: physiological regulator and pharmacological target for energy partitioning *Proceedings of the Nutrition Society* 2007 : 66: 1-8
- 149- Ullian ME. The role of corticosteroids in the regulation of vascular tone. *Cardiovasc Res*. 1999 ;41:55-64.

150- Yang S, Zhang L Glucocorticoids and vascular reactivity. Curr Vasc Pharmacol. 2004 ;2:1-12.

151- Patrick WFH , Walker BR. Therapeutic manipulation of glucocorticoid metabolism in cardiovascular disease . British journal of pharmacology 2009 :156:689-712



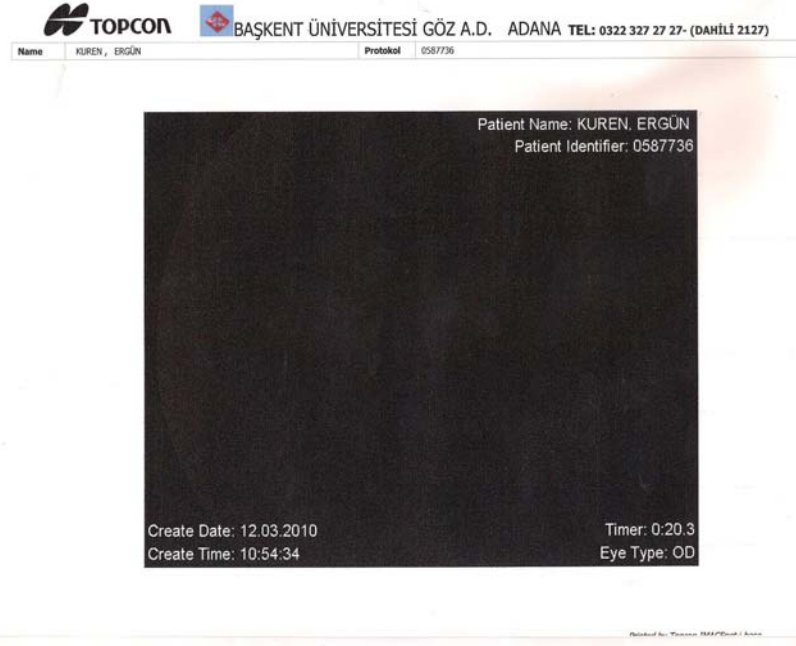
## EKLER

### CFR ve FFA Resimleri

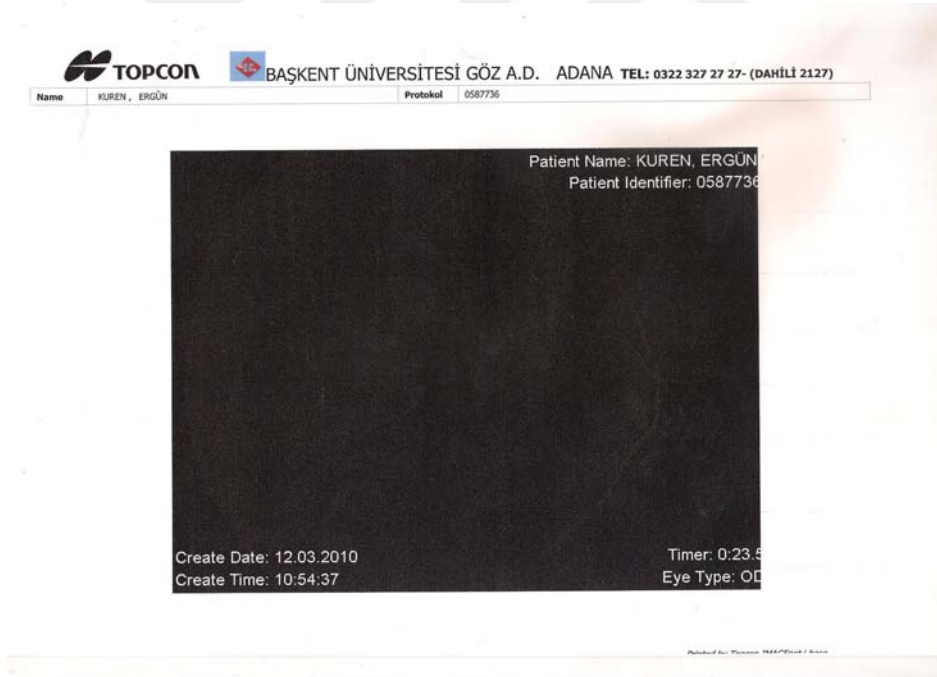
Normal koroner arter ve kol-retina dolaşım süresi uzun olan koroner yavaş akım hastalarının FFA resimleri



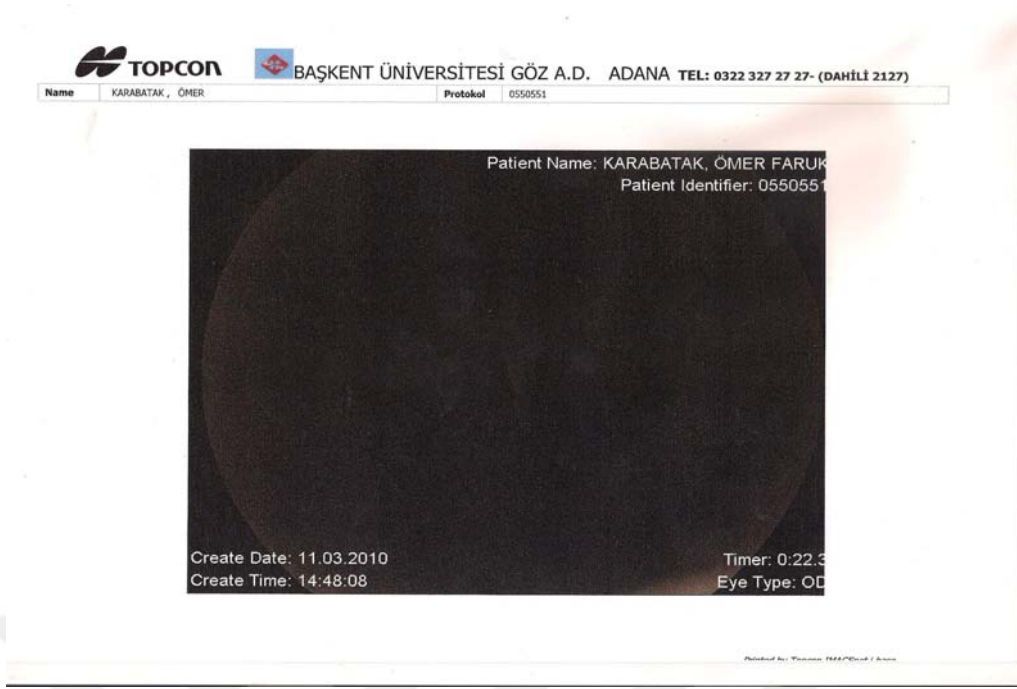
**Resim 1:** M.E NKA hastası kol-retina zamanı:12,1 sn



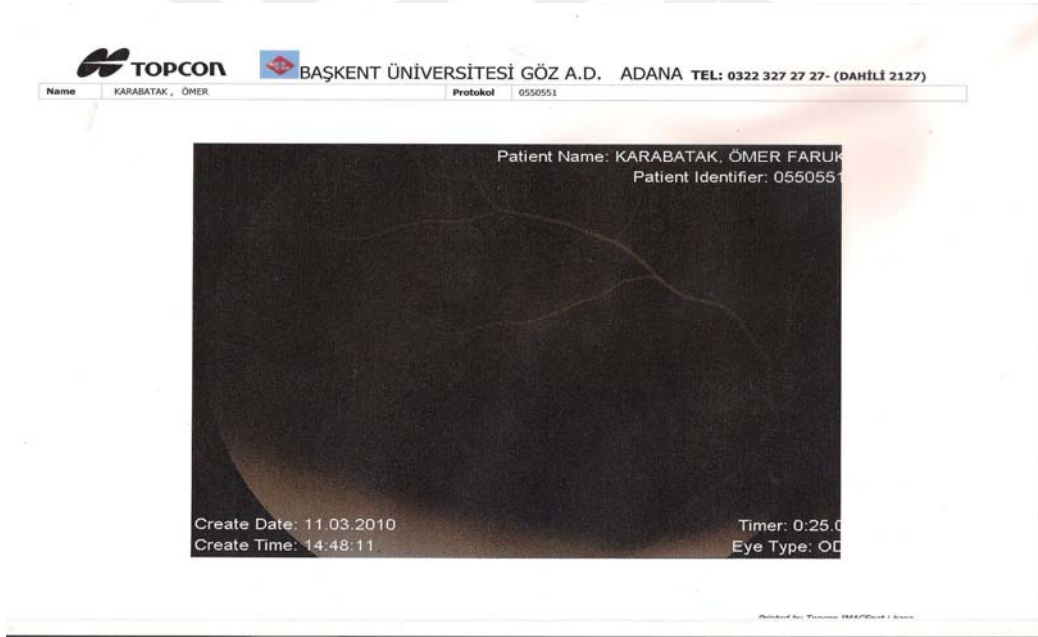
**Resim 2:** E.K KYA hastası 20,3 sn de retinaya floresein boyası gelmemiş.



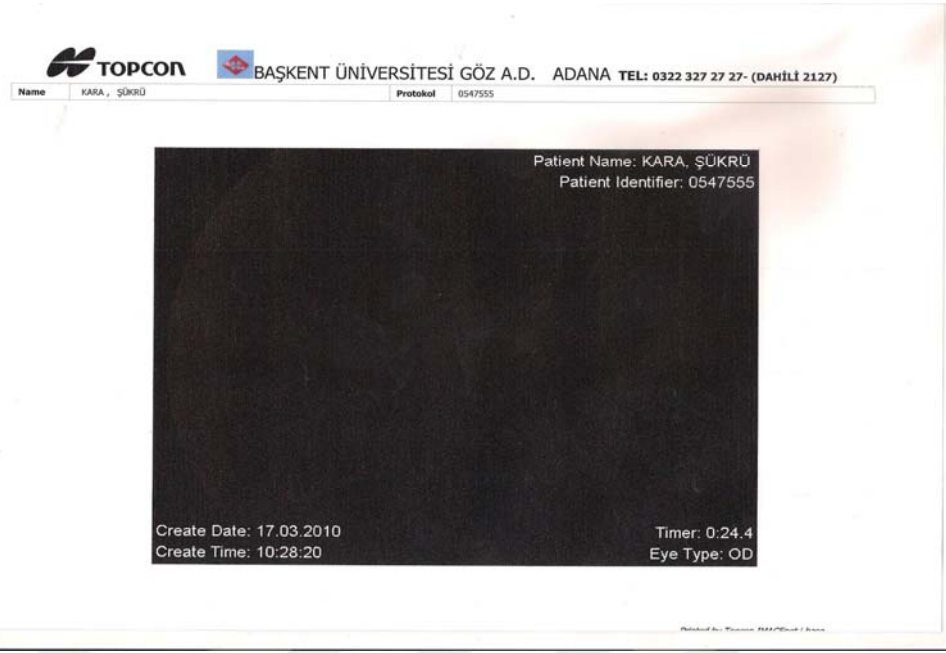
**Resim 3:** E.K KYA hastası 23,5 sn de floresein retinal artere ulaşmış



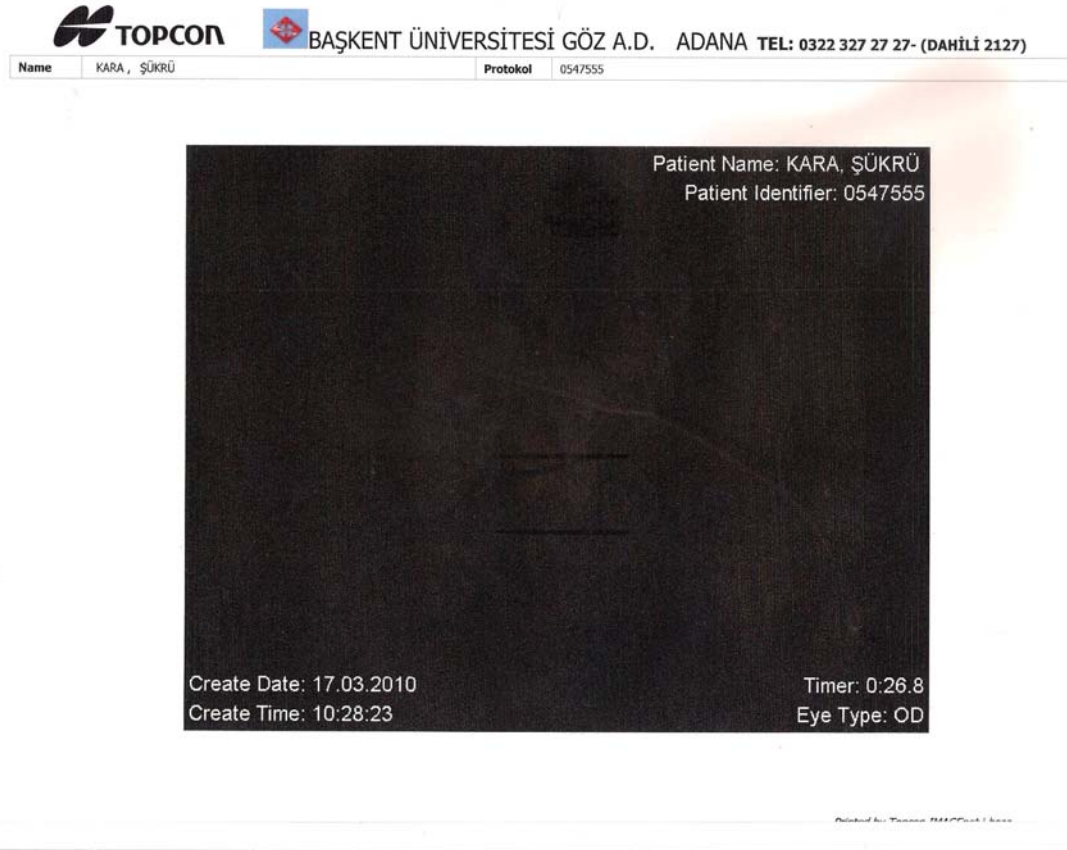
**Resim 4:** ÖFK, KYA hastası 22,3 sn de floresein retinaya ulaşmamış



**Resim 5:** ÖFK, KYA hastası 25 sn de retinada floresein henüz izlenebiliyor

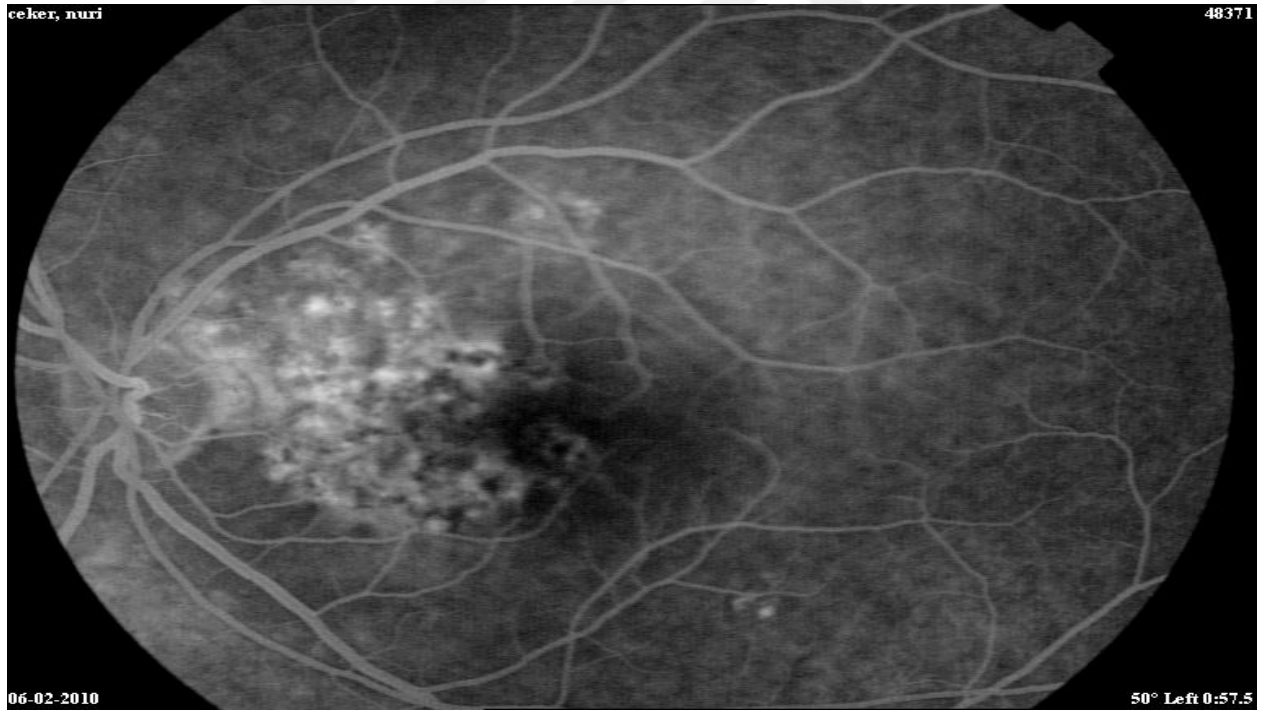
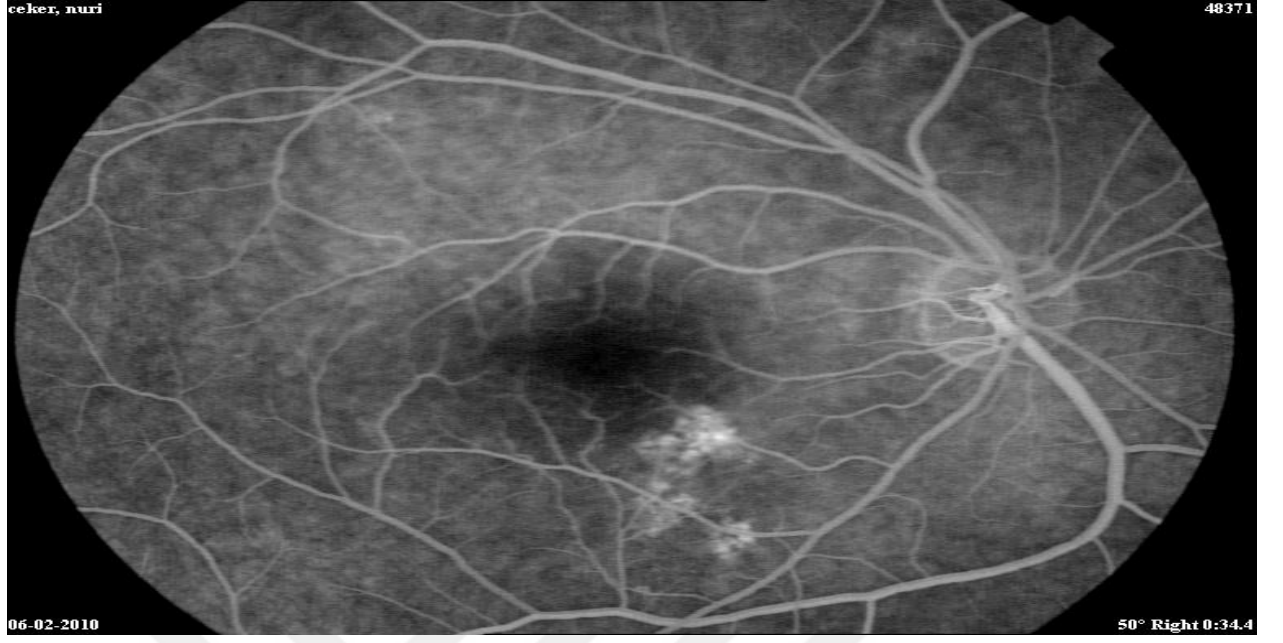


**Resim 6:** Ş.K. 35 yaş KYA hastası 24.4 sn floresein izlenemiyor.

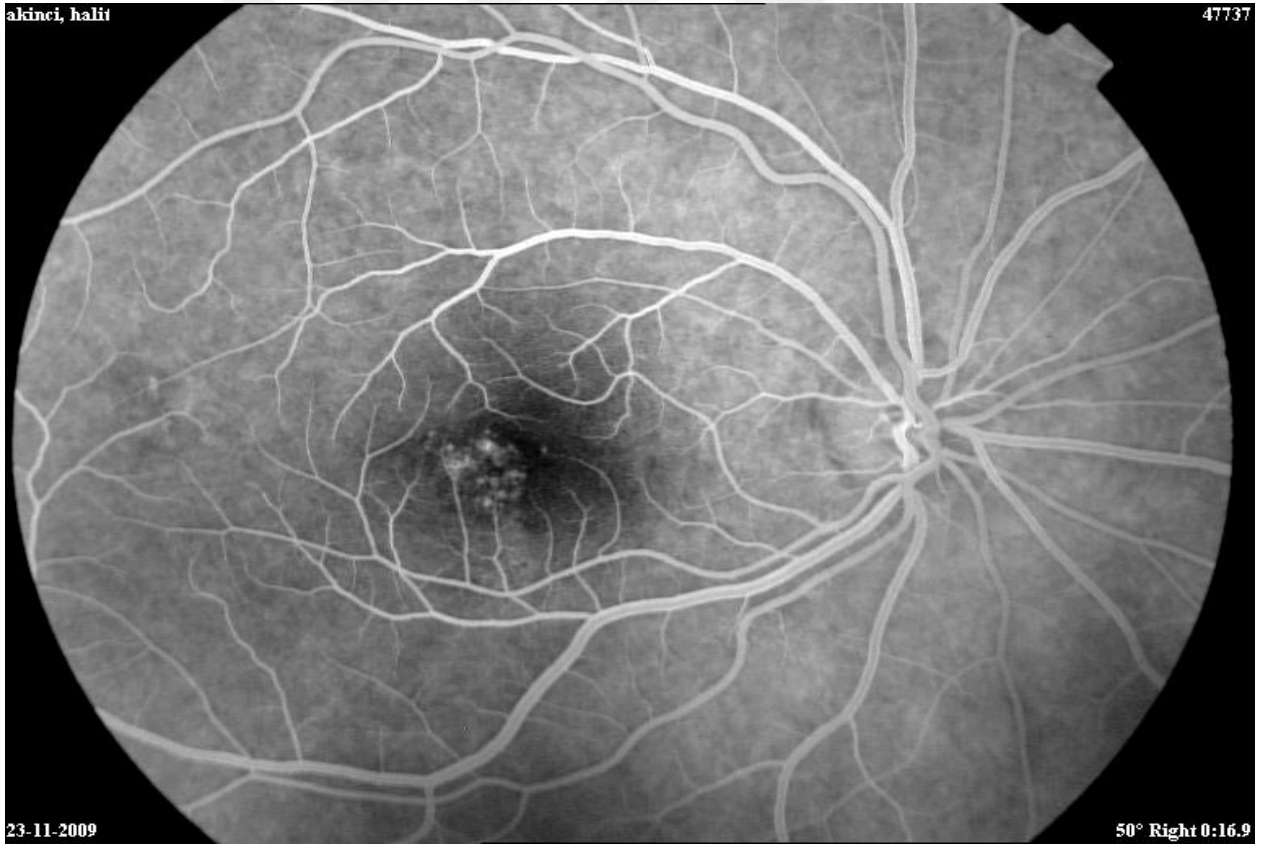


**Resim 7:** Ş.K, 35 yaş KYA hastası floresein 26,8 sn de henüz izleniyor.

### Üç hastaya ait kronik SSR Görünümleri



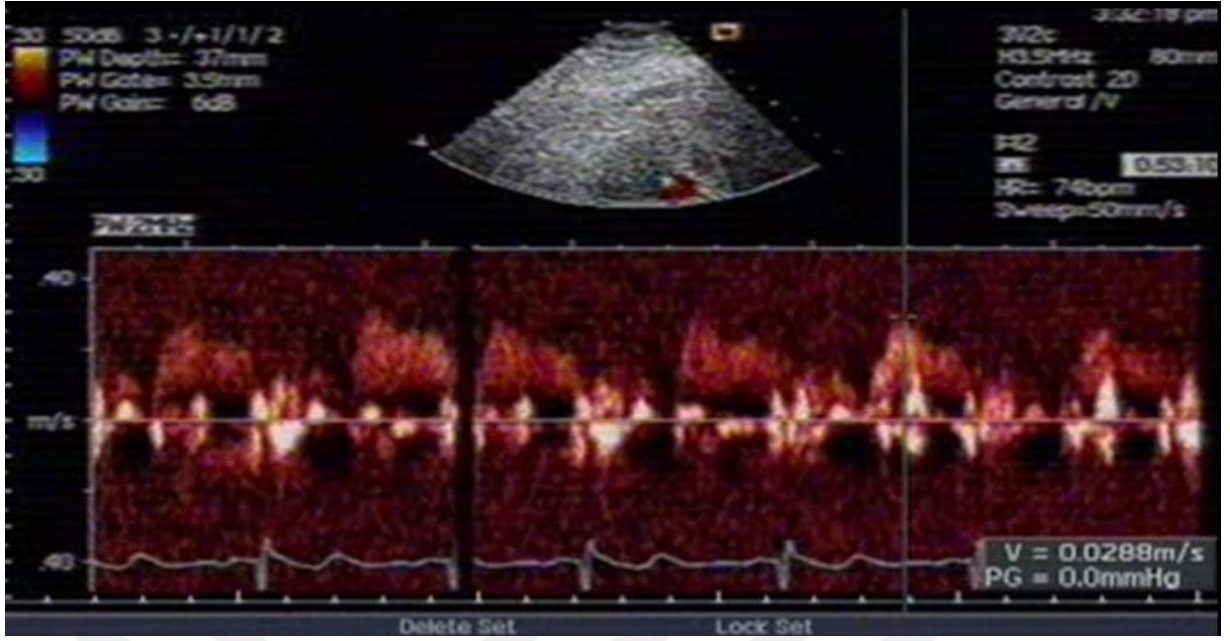
**Resim 8:** N.Ç 44 yaş E ,KYA hastası -----Bilateral Kronik SSR görünümü



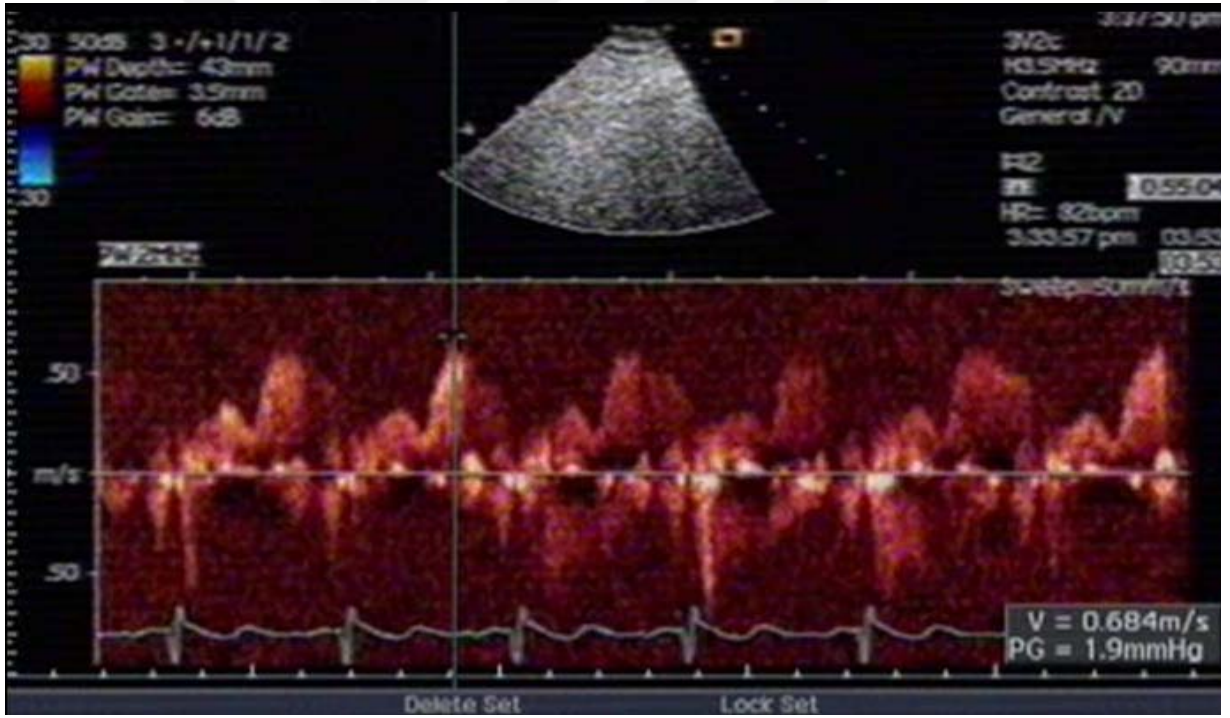
**Resim 9:** 49 ve 42 yaş E., KYA Hastaları ---Kronik SSR görünümü



**Resim 10:** Modifiye parasternal uzun eksen kesitinde LAD in bazalde ve dipridamol sonrası saptanması



3



**Resim 11:** Bazal ve dipridamol sonrası koroner akım hızlarının renkli doppler ile saptanması CFR:68/28 : 2,4