



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

KORONER YAVAŞ AKIMIN SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYONU ÜZERİNE ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür EKİZ

Tez Danışmanı : Doç. Dr. Hüseyin Yılmaz

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 2005

TEŞEKKÜR;

Uzmanlık tezimin gerçekleşmesindeki desteğinden dolayı tez danışmanı öğretim görevlisi sayın Doç. Dr. Hüseyin YILMAZ'a, ve eğitimim süresince bilgi ve tecrübesi ile yol gösteren, desteğini esirgemeyen, Prof. Dr. Necmi DEĞER, Prof. Dr. Selim YALÇINKAYA, Prof. Dr. Mehmet KABUKÇU, Doç. Dr. İbrahim DEMİR, Doç. Dr. Aytül BELGİ, Doç. Dr. Cengiz ERMİŞ'e ve tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Ayrıca, tez verilerinin toplanmasında yardımını esirgemeyen Dr. Özgür AVŞAR ve hastaların yönlendirilmesinde sekreter Nesibe SOYKAN, Tijen AKTAŞ ve Emel AYDEMİR'e teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Özgür EKİZ
Antalya, 2005

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
SİMGE VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
ÇİZELGELER DİZİNİ	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
2. GENEL BİLGİLER	3-13
2.1. Göğüs Ağrısı ve Normal Koroner Arterler	3-5
2.2. Koroner Yavaş Akım Fenomeni	6-8
2.3.Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonun Değerlendirilmesinde Doppler Ekokardiyografi	8-13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	14-17
3.1.Hasta Grupları	14
3.2. Görüntüleme Yöntemleri	15-17
3.2.1. Doppler ekokardiyografi	15-16
3.2.2. Koroner anjiyografi	16
3.2.3. TIMI kare sayısı	16-17
3.2. İstatistiksel Yöntemler	17
4. BULGULAR	18- 24
5. TARTIŞMA	25- 29
SONUÇ	30
ÖZET	31- 32
KAYNAKLAR	33-41

SİMGE VE KISALTMALAR

A	Mitral geç diyastolik doluş hızı
Am	Geç diyastolik dalga maksimum hızı
Cx	Sirkümfleks arter
DDG	Doku doppler görüntüleme
DT	Deselerasyon zamanı
E	Mitral erken diyastolik doluş hızı
Em	Erken diyastolik dalga maksimum hızı
IVRZ	İzovolumetrik relaksasyon zamanı
KYA	Koroner yavaş akım
LAD	Sol ön inen arter
NKA	Normal koroner akım
PW	Pulsed wave
RCA	Sağ koroner arter
Sm	Sistolik dalga maksimum hızı
TIMI	Thrombolysis In Myocardial Infarction
VKİ	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 4.1	Mitral E/A oranı	23
Şekil 4.2	Mitral anulus yan duvar erken diyastolik dalga maksimum hızı (Em)	23
Şekil 4.3	Mitral anulus yan duvar Em/Am oranı	24

Çizelge 2.1	Göğüs ağrısı olup koroner arterleri normal olan hastalarda İskemiye düşündüren bulgular	4
Çizelge 2.2	Göğüs ağrısı nedenleri ve ayırıcı tanı	5
Çizelge 4.1	Demografik veriler	18
Çizelge 4.2	KYA'lı hastalar ve kontrol grubundaki laboratuvar bulguları	19
Çizelge 4.3	Hospitalizasyon ve tipik semptomlar	19
Çizelge 4.4	Konvansiyonel ve Doku Doppler Görüntüleme yöntemi ile elde edilen parametreler	21
Çizelge 4.5	KYA'lı olguların yavaş olan koroner arter sayısına göre sınıflandırılması ve kontrol grubuna ait doppler ekokardiyografik parametreler	22

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Miyokard iskemisini düşündüren anjinal yakınmaları olan ve anjiyografide koroner arterleri normal saptanan hastalarda göğüs ağrısının nedenini açıklamak klinikte sık karşılaşılan bir sorundur. Göğüs ağrısı olan ve miyokard iskemisinin efor testi veya miyokard perfüzyon sintigrafisi ile ortaya konduğu, ancak normal koroner anatomisine sahip hasta grubu kardiyak sendrom X olarak adlandırılmıştır (1). Birçok araştırmada kardiyak sendrom X olarak kabul edilen hasta grubunda miyokard iskemisini gösteren egzersiz testi ve miyokard perfüzyon sintigrafisi ile semptomları açıklayacak mekanizma olarak koroner akım rezervinde anormallik olasılığı incelenmiş; Mikrovasküler dilatatörlerle koroner akım rezervinin kısıtlı olduğu ortaya konmuştur (2,3).

Normal koroner arterleri olan, ancak, "yavaş kontrast progresyonu" gösteren bu anjiyografik bulgu ilk kez Tampe ve ark. (4) tarafından tanımlanmış, koroner kan akımı TIMI kare sayısı yöntemi (5) ile incelendiğinde, normal bireylere göre sayısal olarak arttığı gösterilmiştir (6). Ancak epikardiyal koroner arterleri normal bulunan ve sendrom X'in bir alt grubu olup olmadığı tartışmalı olan, KYA olgularında ki anjiyografik bulgunun etiopatogenezi hakkındaki bilgiler yetersizdir.

Bu hastalarda yapılan egzersiz testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi ve laktat metabolizmasına yönelik araştırmalarda, miyokardiyal iskeminin objektif bulguları genelde saptanamamıştır (7,8). Etiopatogenezi aydınlatmak üzere bir çok çalışma yapılmasına karşılık, KYA'nın koroner dolaşımı etkileyen patolojik bir sürecin anjiyografik görüntüsü mü olduğu veya klinik açıdan önemli ya da önemsiz bir fenomen mi olduğu halen tam anlamıyla anlaşılamamıştır. Koroner anjiyografisi normal olan KYA'lı hastalarda miyokardiyal iskeminin varlığı, sol ventrikül fonksiyonlarına etkisi ve prognozu hakkında elimizde yeterli veri yoktur. Birkaç seride, KYA olan

olgularda tekrarlayan iskemi, kararsız anjina ve miyokard infarktüsü gelişme sıklığının, sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (9).

Diyastolik yetmezlik, bir veya her iki ventrikülün doluşuna direnç artışından kaynaklanan ve basınç-volüm ilişkisinin yukarı doğru kaymasına yol açarak konjesyon belirtileri ve bulgularına neden olabilen bir durum olarak tanımlanır (10). Sol ventrikül diyastolik işlev bozukluğu, koroner arter hastalarında sistolik işlev bozukluğu olmadan da gelişebilmekte ve miyokard iskemisinin en erken bulgusu olabilmektedir (10). Aynı zamanda artmış kardiyovasküler riskin bir göstergesi olarak kabul edilmektedir. Günümüzde diyastolik işlevleri değerlendirmede en sık kullanılan yöntem olan transmitral Doppler incelemesiyle yapılan çalışmalarda, transmitral Doppler indekslerinin birçok değişken tarafından etkileniyor olması nedeniyle söz konusu indekslerin değerini kısıtlamaktadır. Mitral annulusden alınan "pulsed" doku Doppler'i görüntüleri ile elde edilen endeksler de, sol ventrikül diyastolik işlevlerini değerlendirmek için yeni olanaklar sunmaktadır (11,12,13). Mitral annulus hız profili, diyastol sırasında sol ventrikül volümündeki ve uzun eksen boyutlarındaki değişim hızını yansıtmaktadır ve konvansiyonel Doppler parametreleri ile karşılaştırıldığında ön ve ard yükden daha az etkilenmekte olup, yalancı normal ve restriktif doluş örneği, normal doluş örneklerinden ayrılabilir.

Sonuç olarak; normal koroner arterleri ve göğüs ağrısı olan olguların genellikle iyi bir prognoza sahip olduğu düşünülmele birlikte koroner yavaş akım (KYA) olan olguların klinik önemi ve prognozu ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır. Bu çalışmada KYA'nın sol ventrikül diyastolik fonksiyonu üzerine etkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Göğüs Ağrısı ve Normal Koroner Arterler

Göğüs ağrısı yada göğüste rahatsızlık hissi miyokardiyal iskeminin en önemli bulgusu olup koroner arter hastalığı varlığında miyokardiyal oksijen talebiyle kan akımı arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanır (20). İskemik tipte göğüs ağrısının mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. Spinal kordun C₈-T₄ segmentine giren ve koroner arterlere paralel seyreden medullasız sempatik liflerin ağrının afferent yolunu oluşturduğu düşünülmektedir (21). Spinal gangliona ulaşan impuls spinal kord boyunca talamusa oradan da serebral kortekse taşınır. Angina pectoris, diğer visseral ağrılar gibi tam lokalize edilemez ve sıklıkla ilgili dermatom sahasına uyar. Miyokardiyal iskeminin en sık sebebi başta aterosklerotik koroner arter darlıkları olmak üzere vazokonstriksiyon ve özellikle de akut koroner sendromlardan sorumlu olan koroner arter trombozudur. Koroner anjiyografik çalışmalarda, egzersizle ortaya çıkan göğüs ağrısı olan hastaların %90'dan fazlasında anjiyografik olarak koroner arter hastalığı tespit edilmiştir.

Birkaç raporda da tipik egzersiz anginası olduğu halde anjiyografik olarak koronerlerin normal olduğu rapor edilmiştir. Anjiyografisi normal olup göğüs ağrısı olan hastalarda farmakolojik vazodilatörler ve strese koroner kan akımı cevabının yetersiz olduğu ve bunda küçük koroner arterlerde fonksiyon bozukluğundan kaynaklandığı ileri sürülmektedir. İstirahat miyokardiyal iskemik ağrı miyokardın oksijen ihtiyacındaki artıştan ziyade koroner kan akımındaki akut azalmadan kaynaklanmaktadır. Muhtemel diğer faktörler ise ateroskleroz üzerine eklenmiş spazm, emboli veya trombozdur (22). Angina yada angina benzeri şikayetleri olup anjiyografik olarak koroner arterleri normal olan hasta insidansı yıllık yaklaşık % 10-30 oranındadır (23). Koroner anjiyografi koroner anatomi hakkında yol gösterici olmasına rağmen fizyoloji hakkında çok az bilgi verir. Çünkü çapı 0.5 mm'nin altında olan koroner

arterleri göstermez. Bu hastaların bazılarında egzersiz ve "pacing" ile gerçek bir iskeminin diğer bulgular gösterilmiştir (24) (Tablo 2.1)

Çizelge 2.1 Göğüs ağrısı olup koroner arterleri normal olan hastalarda İskemiye düşündüren bulgular

-
- 1 -Egzersiz yada pace ile uyarılmış S-T segment depresyonu
 - 2-Sintigrafik perfüzyon defekti (%30-40)
 - 3-Stresin uyardığı sol ventrikül disfonksiyonu (sistolik; %70-75 diyastolik %50)
 - 4-Miyokardiyal laktat üretimi (%50)
 - 5-Azalmış koroner sinüs O₂ saturasyonu (%20)
 - 6-Azalmış koroner akım rezervi

Bu hastalarda iskeminin mekanizması açık değildir, fakat iki hipotez ileri sürülmüştür:

- 1 - Prearteriyoler defekt
- 2 - Endotelyal disfonksiyon

Prearteriyoler damarlar kanı epikardiyal damarlardan arteriyollere taşır, arteriyollerden farklı olarak prearteriyollerde metabolik regülasyon yoktur ve dolayısıyla miyokardiyal iskemiye cevap vermezler. Endotelyal disfonksiyon da aynı şekilde hiperemi esnasında aşırı vazokonstriktör tonus artışıyla akımını kısıtlar. Yine bu hastalarda mikrovasküler disfonksiyon veya spazmin anginaya neden olduğu düşünülerek "mikrovasküler angina" olarak adlandırılmıştır (25). Bir kısmında ise ağrı eşiğinde farklılık nedeniyle ağrı hissettikleri düşünülmektedir. Arter duvar gerilimi, kalp hızı değişiklikleri, ritim ve kontraktilete değişikliklerine karşı artmış duyarlılık ağrı hissi olarak algılanmaktadır. Yine bu hastalarda sempatovagal inhibisyonla birlikte sempatik hiperaktivite olduğu ileri sürülmüştür. Bazı hastalarda kalp kateterizasyonu sırasında müdahalelere aşırı duyarlılık gösterdikleri ve sağ atriyum uyarılması ve salin infüzyonuyla tipik göğüs ağrısının meydana geldiği saptanmıştır (26). Bir kısım hastada da hem mikrovasküler disfonksiyon olduğu hem de ağrıya karşı aşırı duyarlı oldukları gösterilmiştir (Tablo2.2).

Çizelge 2.2 Sendrom X'li hastalarda göğüs ağrısının sebepleri

- 1-Vazomotor bozukluklar
- 2-Anormal O₂-hemoglobin dissosiasyonu
- 3-Mikrovasküler hastalık
- 4-Hücresel düzeyde metabolik bozukluklar
- 5-Miyokardiyal oksijen tüketimini arttıran hiperdinamik sol ventrikül kontraksiyonlar
- 6-Ağrıyı algılamada anormallikler
- 7-Artmış sempatik aktivite

Intravasküler ultrasonografi çalışmalarında bu hastaların bazılarında tamamen normal koronerler saptanırken bir kısmında ise intimal kalınlaşma ve ateromatöz plak tespit edilmiştir (27). Diğer yandan birçok hastada “pacing” sonrası koroner akım rezervi anormal olmasına rağmen iskemiye ait metabolik bulgu saptanmamıştır (27). Angina yada angina benzeri şikayetleri olup anjiyografik olarak normal koroner arterler erkeklerden ziyade premenapozal kadınlarda daha fazla görülür (28). İstirahat EKG'si normal olabilir, fakat nonspesifik S-T anomalileri sıklıkla gözlenir. Göğüs ağrısı olup koronerleri normal olan hastalarda yaklaşık %20 oranında pozitif egzersiz testi saptanır (29). CASS çalışması kayıtlarına göre ejeksiyon fraksiyonu %50'nin üzerinde olan normal koroner arterli hastalarda 7 yıllık yaşam oran %96 iken minimal lümen darlığı olanlarda (%50) yaşam oran %92 olarak rapor edilmiştir (30). Anginası olup anjiyografik olarak normal olan hastalarda yaşam süresi normaldir ve aynı yaş grubundaki normal popülasyona göre fark yoktur. Ayrıca tıkayıcı koroner arter hastalığı olanlara göre anlamlı derecede uzundur (31).

2.2. Koroner Yavaş Akım Fenomeni

Göğüs ağrısı nedeniyle koroner anjiyografiye alınan hastaların %14.5'inde epikardiyal koroner arterler normal ya da normale yakın bulunmaktadır (30). Tipik anjinası olan ve normal koroner arterlere sahip hastalar ilk kez Kemp (1) tarafından sendrom X olarak tanımlanmıştır. Bu hastalardaki anjinanın nedeni olarak küçük koroner arterlerin vazodilatör rezervinin azalması (mikrovasküler anjina) sonucunda gelişen miyokardiyal iskemi gösterilmiştir (32). Yapılan çalışmalarda "pacing" stresi, papaverin, asetilkolin, dipidamaol ve adenoazin gibi mikrovasküler dilatatörler ile koroner akım rezervinin kısıtlı olduğu ortaya konmuştur (33, 34, 35, 36, 37).

KYA fenomeni anjiyografik olarak koronerleri normal yada normale yakın olanlarda anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyişinin yavaş olmasıdır. Koroner kan akımı TIMI kare sayısı yöntemi (5) ile incelendiğinde, normal bireylere göre sayısal olarak arttığı gösterilmiştir (38). Bazı hastalarda saptanan KYA opak maddenin yeterince kuvvetli verilememesine bağlı olabilir. Yavaş koroner akımı 1972 yılında ilk tanımlayan Tambe ve arkadaşları (3) bu fenomenin koroner mikrosirkülasyondaki anormalliklere bağlı olabileceğini ileri sürmüştür. Bazı araştırmacılar küçük damar disfonksiyonu ile olan ilişkisi nedeni ile KYA'nın sendrom x'in bir türü olduğunu ileri sürmüştür. Bu konu halen tartışmalıdır (6). Çünkü her iki fenomen klinik özellikleri açısından birbirinden belirgin bir şekilde ayrılmaktadır. KYA'dan farklı olarak sendrom X'de hastaların çoğu kadındır (genellikle postmenopozal), eforla gelen anjinaları vardır ve nadiren miyokard infarktüsü gelişir (39).

Koroner darlığı olan ve olmayan hastalarda, koroner vazodilatör yanıtın azalmasından mikrovasküler fonksiyon bozukluğu sorumlu tutulmaktadır. Koroner darlığı olan hastalarda, küçük koroner damarların disfonksiyonu genellikle ateroskleroza bağlanmıştır. Ancak, KYA olan hastalardaki mikrovasküler disfonksiyondan, endotelial ve nonendotelial fonksiyonlarda bozulma, (40) vazokonstriktör yanıtın artması (41), endotelinin fazla salınması (42) ve anormal nöral uyarılar (43) sorumlu

tutulmaktadır. Bu hastalarda adenozinin miyokard iskemisi ile ağrı arasındaki bağlantıyı oluşturduğu düşünülmektedir (44).

Akut miyokard enfarktüsü sonrası düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile kısa ve uzun dönem prognozun ilişkili olduğunu destekleyen çalışmalar yayınlanmıştır (45,46). Ancak koroner anjiyografisi normal olan KYA 'lı hastalardaki doğal gidiş hakkında elimizde yeterli veri yoktur.

KYA'sı olan hastalarda sol ve sağ (47) ventrikülden alınan biyopsilerde kapiller endotelinde kalınlaşma , lümen daralması, nukleusun normal morfolojisini kaybetmesi ve piknoz gibi küçük damar hastalığının histopatolojik bulguları göstermiş olmakla birlikte bunun desteklenmesi içim mikrovasküler yapıyı etkileyen dinamik komponentlerin net bir şekilde ortaya konması gerekmektedir.

Tampe ve arkadaşları (3) koroner anjiyografisi normal olan KYA 'lı altı olguda yaptıkları incelemede %50 oranında ST segment depresyonu tespit ederken Cesar ve arkadaşları (48) %11.7, Yaymacı ve arkadaşları (49) ise %14,7 oranında ST segment depresyonu saptamışlardır. Bu araştırmacılar akım hızının azalmasından küçük koroner arterlerdeki rezistans artışını sorumlu tutmuşlardır. KYA 'da metabolik bir iskeminin olup olmadığı ise yeterince araştırılmamıştır. Bu hastalardaki anjina pektorisin sendrom X 'de olduğu gibi adenozin salınımına (34) veya miyokardiyal intersitisyumda potasyum toplanmasına (36) bağlı olması muhtemeldir. Ancak Yaymacı ve arkadaşları (49) KYA olan olgularda metabolik iskemiyi düşük bir oranda (%17.6) saptamışlardır. Benzer şekilde Rosano ve arkadaşları (50) da sendrom X 'de metabolik iskeminin gelişmediğini belirtmişlerdir. Bu nedenle KYA olan olgulardaki anjinanın çoğunlukla miyokardiyal iskemisinden kaynaklanmadığı ileri sürülmektedir (51). Dolayısıyla KYA' nın koroner dolaşımı etkileyen patolojik bir sürecin anjiografik görüntüsü mü olduğu veya klinik açıdan önemsiz bir fenomen mi olduğu halen tam anlamıyla anlaşılamamıştır.

Normal koroner arterleri ve göğüs ağrısı olan hastaların genellikle iyi bir prognoza sahip olduğu düşünülmekle birlikte semptomların devam

etmesi ve akut koroner sendroma yol açabilmeleri nedeniyle çok da masum olmadıklarına inanılmaktadır. Przybojeski ve Becker (46) KYA'lı olan hastalarda miyokard infaktüsü gelişebileceğini bildirmişlerse de KYA 'nın trombozu arttırıcı bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Kurtoğlu ve arkadaşları (52) KYA'lı hastalarda oral dipridamol tedavisinin yavaş akım üzerine etkisini araştırmışlar ve oral dipridamolün yavaş akımı belirgin derecede düzelttiğini izlemişlerdir. Bu sonuca dayanarak bu hasta grubunda mikrovasküler direncin artmış olduğunu ve dipridamolün oral olarak tedavi amacıyla bunlarda kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Yine Atak ve arkadaşları (53) ventriküler aritmi riski ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olan QT dispersiyonun yavaş koroner akımı olan hastalarda arttığını göstermişlerdir.

Sonuç olarak yavaş koroner akımın mekanizması ve klinik önemi bilinmemektedir. Bu hastalarda yapılan egzersiz testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi ve laktat metabolizmasına yönelik araştırmalarda, miyokardiyal iskeminin objektif bulguları genelde saptanamamıştır (54). Ancak KYA'da metabolik bir iskeminin olup olmadığı ise yeterince araştırılmamıştır.

2.3. Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonun Değerlendirilmesinde Doppler Ekokardiyografi

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonları ile ilgili klinik parametreler ventrikül relaksasyonu, miyokardiyal kompliyans ve oda kompliyansıdır. Diyastolik işlev bozukluğu sistolik işlevler normal ya da normale yakın iken kalp yetersizliğinin semptom ve bulgularının oluşmasına neden olabilir. Buna rağmen kalbin diyastolik işlevi birbiriyle ilişkili birçok karmaşık olayın bir sonucudur.

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmede Doppler ekokardiyografi, renkli Doppler M-Mode, doku Doppler görüntüleme, manyetik rezonans inceleme ve radyonüklid ventrikülografi gibi birçok girişimsel olmayan yöntem kullanılabilir.

Günümüzde diyastolik işlevleri değerlendirmede en sık kullanılan yöntem olan transmitral doppler incelemesi yanında diyastolik işlevleri daha duyarlı değerlendirebilecek ,ön yük ve kalp hızından etkilenmeyecek mitral anulustan alınacak pulsed doku doppler indeksleri kullanılmaktadır (55). Rutin klinik uygulamada henüz fazlaca kullanılmasa da ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir tekniktir.

DDG tekniği, konvansiyonel pulsed doppler'in modifiye şeklidir ve miyokardiyal hızları analiz ederek kardiyak fonksiyonların araştırılmasını sağlar. İlk olarak 1989'da tarif edilmiştir (56). Konvansiyonel doppler tekniğinde, kalp içerisinde yüksek hız ve düşük amplitüd ile hareket eden kanın akım hızı elde edilirken, düşük hız ve yüksek amplitüdü olan duvar hareketleri filtre edilmektedir. Doku doppler görüntüleme tekniğinde bu filtrasyon en alt düzeye indirilerek ve kazanç ayarı kan akım sinyalleri kaybolana kadar düşürülerek, miyokarda ait olan yüksek amplitüd ve düşük hızlı hareketler görüntülenmektedir (57).

"Sample volüm" miyokardda incelenecek segment üzerine yerleştirilerek kayıt yapılır. Sistolde ve diyastolde miyokardın hareket yönüne göre pozitif veya negatif doppler dalgaları elde edilir. Yüksek temporal rezolüsyon elde etmek için "sample volüm" genişliği 2 ile 5 mm aralığına ayarlanmalıdır. Miyokardiyal hızlar düşük olduğundan dolayı nyquist limitleri -20 cm/sn ile $+20$ cm/sn aralığına ayarlanmalıdır. Monitör hızının 50-100 mm/sn olması, hızların spektral ayrışımının optimal olmasını sağlayacaktır. Elde edilen veriler sadece "sample volümün" yerleştirildiği bölgeye ait olduğu için miyokardın sistolik ve diyastolik fonksiyonları her segment için ayrı ayrı değerlendirilebilir. Doppler dalgalarının ölçümü yapılarak miyokardın hareketi kantitatif olarak değerlendirilebilir (58).

DDG tekniği ile miyokarda ait sistolik ve diyastolik dalgalar elde edilir. DDG'de konvansiyonel doppler tekniğinde olduğu gibi açı bağımlıdır. Bu sebeple kalbin tüm planlardaki hareketlerinin aynı anda değerlendirilmesi mümkün olmamaktadır. İncelemenin yapıldığı pencereye göre DDG ile kalbin uzun eksen veya kısa eksen boyunca olan hareketi

değerlendirilir. Parasternal pencereden yapılan incelemede sadece anteriör septum ve posteriyör duvarın kısa eksen boyunca olan hareketleri doppler dalgalarına paraleldir. O sebeple parasternal pencereden DDG yöntemi ile sadece bu iki duvarın kısa eksen üzerindeki hareketleri değerlendirilebilir. Uzun eksen boyunca olan hareketlerin değerlendirilmesi için uygun olan ise apikal penceredir. Çünkü apikal incelemede kalbin uzun eksen boyunca olan hareketleri doppler dalgalarına paraleldir. Apikal 4 boşluk, 2 boşluk ve uzun eksen görüntülemelerde, tüm sol ventrikül duvarlarının ve mitral annulusun uzun eksen boyunca olan hareketleri değerlendirilebilir. Bu değerlendirmeler bazal ve mid segmentlerde yapılabilir. ancak kardiyak siklus boyunca sol ventrikül apeksinin pozisyonu rölatif olarak sabit olduğu için, apikal segmentlere ait hareket hızlarının elde edilmesi çoğu kez mümkün olmamaktadır (59).

DDG ile sistolde ardışık iki dalga elde edilir. Bunlar izovolümik kontraksiyon fazında ve ejeksiyon fazında oluşan dalgalardır;

1- İzovolümik kontraksiyon (İVK) fazında düşük hızlı, çok kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga görüntülenir. Bu dalga kalbin rotasyonel hareketi ile izah edilmektedir. çünkü izovolümik kontraksiyon sırasında ventrikül volümü sabit olup, miyokard uzun eksen veya kısa eksen boyunca hareket etmemektedir. Bu fazda ventrikül içi basınç artarken kalp rotasyonel hareket eder (60). İzovolümik kontraksiyon DDG ile bölgesel olarak değerlendirildiği için “bölgesel İVK” olarak ifade edilir.

2- Ejeksiyon fazında apikal incelemede pozitif bir dalga kaydedilir. Bu sistolik dalga (Sm) semilüner kapakların açılmasıyla başlar ve ikinci kalp sesinden önce, yani semilüner kapakların kapanmasından önce sonlanır.

Diyastolde ise DDG ile üç dalga kaydedilir;

1- İzovolümik relaksasyon (İVR) sırasında düşük hızlı, kısa süreli, unifazik veya bifazik bir dalga elde edilir. Bu dalga da kalbin rotasyonel hareketine bağlıdır. DDG ile her segment için ayrı ölçüldüğünden dolayı “bölgesel İVR” olarak isimlendirilir. Bölgesel İVR zamanı (İVRZ), mitral akımdan ölçülen global İVRZ'den daha kısadır. Çünkü erken diyastolde sol ventrikül doluşu pasif olmayıp aktif miyokardiyal relaksasyon sayesinde

başlatılır. İzovolumik relaksasyonu takiben, sol ventrikül doluşunu başlatan erken diyastolik miyokardiyal relaksasyon hareketi, transmitral erken akımdan daha önce başladığından dolayı bölgesel İVRZ global İVRZ'den daha kısadır. Sağlıklı kişilerde bölgesel İVRZ farklı miyokard segmentlerinde farklı bulunmuştur. Bu da sol ventrikülde erken diyastolik asenkroni varlığını göstermektedir (61)

2- Erken diyastolik doluşla birlikte izlenen dalga (Em) apikal incelemede negatiftir. İzovolumik relaksasyonu takiben başlar. Başlama zamanı elektrokardiyografide t dalgasından kısa bir süre sonraya isabet eder. Em dalgası, erken diyastolik doluş fazında kalbin hızla genişlemesiyle meydana gelen hareketin oluşturduğu dalgadır. Burada oluşan Em dalgası direkt olarak miyokardiyal relaksasyona bağlı olup önyükten kısmen bağımsızdır (62.63.64.65).

Sağlıklı kalpte, erken diyastolde aktif sol ventrikül miyokardiyal relaksasyonundan dolayı sol ventrikül basıncı, sol atriyum basıncının altına iner. Bunun sonucu olarak mitral kapağın açılması ile transmitral erken akım oluşur. Yani miyokardiyal relaksasyon ile oluşan hareket, transmitral akımdan daha önce başlar. Bu sebeple sağlıklı kalplerde DDG ile kaydedilen Em dalgası, transmitral erken diyastolik E dalgasından daha önce başlar.

Erken diyastolik doluş sonrasında ventriküler doluşun durduğu veya oldukça yavaşladığı diyastaz fazında ise miyokardda herhangi bir hareket oluşmadığı için DDG ile herhangi bir dalga elde edilemez.

3- Geç diyastolde, elektrokardiyografideki p dalgasından sonra başlayıp birinci kalp sesinden önce sonlanan ve apikal incelemede negatif olan bir dalga (Am) oluşur. Bu, atriyal kontraksiyonla atılan kanın ventrikülde yaptığı genişleme hareketinin oluşturduğu dalgadır (59). Am dalgası, pasif olarak meydana gelir ve miyokardın relaksasyonu ile direkt ilişkili değildir. Çünkü atriyal sistolde ventrikül genişlemesi pasiftir. Bu sebeple DDG ile

elde edilen Am dalgası, transmitral akımdan kaydedilen A dalgasından daha sonra başlar.

Miyokardiyal hızlar sağlıklı insanlarda segmentler arası farklılık gösterirler. Birçok çalışmanın verilerinin değerlendirilmesi ile elde edilen Sm hızının bazal seviyede normal değerleri; lateral duvarda 10.6 ± 2.3 cm/sn ile en yüksek, anterior duvarda 9.2 ± 1.8 cm/sn ile en düşük bulunmuştur. Genel olarak Sm değerlerinin 9 cm/sn'den büyük olması normal olduğunu gösterir. Em hızı ise bazal segmentlerde 14.3 ± 3.6 cm/sn ile posteriyorda en yüksek ve 11.5 ± 2.6 cm/sn ile septumda en düşük bulunmuştur. Am hızı bazal segmentlerde 11.6 ± 2.6 cm/sn ile yine posteriyorda en yüksek ve 9.5 ± 2.4 cm/sn ile septumda en düşüktür. Mid seviyeden elde edilen değerler bazal seviyeye göre daha düşük, apeksden elde edilenler ise en düşüktür (62.63)

Transmitral akımla yapılan diyastolik fonksiyon değerlendirmelerinde kullanılan E hızının ve E/A oranının belirleyicileri, sadece sol ventrikül relaksasyonunun hızı değil, aynı zamanda önyük, sistol sonu volüm ve sol ventrikül diyastol sonu minimal basıncıdır. Bu sebeple E ve E/A değerlerindeki değişiklikler sadece sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki değişikliklere bağlı değildir. Relaksasyon bozukluğu bulunan ventriküllerde E ve E/A değerleri relaksasyon bozukluğunun artan şiddeti ile birlikte giderek küçülmesi gerekirken, relaksasyon bozukluğunun ileri aşamalarında sol atriyum basıncının yükselmesi, doluş paterninin yalancı normalizasyonu ile sonuçlanır. E hızı ve E/A oranı, sol atriyum basıncının artmış olduğu yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinde tekrar yükselir. Bu da teşhis, tedavi ve prognostik tahminde kıymetli rolü olan diyastolik fonksiyonların, transmitral akım incelemesi ile belirlenmesinde önemli kısıtlamalar getirir (66.67) DDG'de bu kısıtlamaları yoktur ve başlıca kullanım alanlarından biri yalancı normal ve restriktif doluş paternlerinin, normal doluş paterninden ayrılmasıdır. Diyastolik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda Em normalden önemli ölçüde daha düşüktür. Em hızı, transmitral akımdan farklı olarak, yalancı normal ve restriktif

paternlerde tekrar yükselmeyip, diyastolik disfonksiyonun artan derecesi ile giderek daha da küçülür (67). Em/Am oranı da sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki bozulma ile birlikte progressif olarak küçülür.

İskemik kalp hastalığında sol ventrikül diyastolik fonksiyonları sistolik fonksiyonlardan önce bozulur ve bu fonksiyon bozukluğu globalden ziyade bölgeseldir. Garcia ve ark. (68) yaptıkları çalışmada, koroner arter hastalarında sistolik fonksiyonlar ve transmitral akım paterni bozulmadan önce DDG ile iskemik segmentlerde diyastolik fonksiyonların bozulduğunu göstermişlerdir. İskemik segmentlerde Em hızı ve Em/Am oranı küçülmüş, bölgesel ivrz uzamış olarak bulunmuştur.

Lateral mitral annulusun longitudinal hareketinin DDG ile değerlendirilmesi, sol ventrikül global sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi verir. Sistolik mitral annuler hız, sol ventrikül global sistolik fonksiyonu ile iyi korelasyon gösteren bir parametredir. Radyonüklid ejeksiyon fraksiyonu ile diğer ekokardiyografik parametrelere göre daha iyi korelasyon göstermektedir (64,69). Ejeksiyon fraksiyonu normal olsa dahi sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki çok erken anormallikler, sol ventrikül longitudinal kısalmasının değerlendirilmesi ile tespit edilebilir (70). Mitral annulustan DDG ile elde edilen diyastolik hızlar da global sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (62).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Grupları

Çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğine 05.01.2004 – 15.03.2005 tarihleri arasında 1) poliklinikten başvurup değerlendirildikten sonra, koroner arter hastalığı düşünülen, 2) acil servisten kararsız angina pectoris tanısı ile yatan; olası koroner arter hastalığını ekarte etmek için koroner anjiyografisi yapılan ve anjiyografik olarak koroner arterleri normal tespit edilen hastalar alındı

Yukarıdaki temel kriterlere uyan fakat aşağıda sıralanan özellikleri taşıyan hastalar çalışma dışı bırakıldı:

1. Sol ventrikul sistolik fonksiyon bozukluğu
2. Kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlar
3. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı gibi solunum sistemi rahatsızlıkları bulunanlar
4. Konjenital ve valvuler kalp hastalığı olanlar
5. Diabetes mellitus
6. Hipertansiyon
7. Normal sinus ritmi dışındaki herhangi bir ritm, dal bloğu
8. Kardiyomiyopati

Çalışmaya alınmak için uygun kriterleri taşıyan hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve onayları alındıktan sonra çalışma grubuna dahil edildi. Çalışmaya toplam 68 erkek ve 36 bayan olmak üzere toplam 104 hasta alındı.

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

Vücut kitle indeksi (VKİ): muayane esnasında boyu ve kilosu ölçülen hastaların kilo (kg) / boy (m)² formülüne göre VKİ hesaplandı.

3.2. Görüntüleme Yöntemleri

3.2.1. Doppler ekokardiyografi

Ekokardiyografik inceleme 2.5 mhz transdüserli “vingmed system five” cihazı ile yapıldı. Pik transmitral akım hızlarını kaydetmek için diyastolde mitral kapak uçlarının arasından 1-2 milimetrelık örnekleme aralığı ile pulsed-doppler ile ölçümler yapıldı. İzovolümetrik relaksasyon zamanı (İVRZ) “continuous wave” doppler ile aynı anda mitral ve aortik akımların kaydedilmesi ile elde edildi. Ardından cihaz, düşük velositede yüksek amplitüdü kayıtlar alınacak şekilde ayarlandıktan sonra tüm olgularda 0.5 cm genişlikte PW Doppler örnekleme volümü sol ventrikül mitral anulus yan ve septal duvara konularak sistolik (S) ve diyastolik (E ve A) dalgaları kaydedildi. Kayıtlar sırasında solunumsal değışkenliği olabildiğince önlemek amacıyla hastalardan 30 sn. süreyle olabildiğince yüzeyel soluk almaları istendi.

Transmitral akım hızlarını için řu parametreler kaydedildi:

- Mitral maksimal erken diyastolik doluş (pik E) hızı
- Mitral maksimal geç diyastolik doluş (pik E) hızı
- Mitral E/A oranı
- E dalgası deselerasyon zamanı (DT)
- İzovolümetrik relaksasyon zamanı (İVRZ)

DDG yöntemi ile aşağıdaki parametreler kaydedildi:

- Sistolik dalga maksimum hızı (Sm)

- Erken diyastolik dalga maksimum hızı (Em)
- Geç diyastolik dalga maksimum hızı (Am)
- Em/Am oranı

3.2.2. Koroner anjiyografi

Çalışmaya judkins yöntemiyle selektif koroner anjiyografi yapılan; anjiyografik olarak sol ana koroner arter, diğer 3 major koroner arter, bunların 2.0 mm ve üzerindeki yan dallarında lezyon saptanmayan hastalar dahil edildi. Opak madde olarak Iopromide (ultravist-370, schering ag) kullanıldı. Arteriografiler 35 mm sineanjiyogram kullanılarak 25 kare/sn hızda kaydedildi. Koroner vazospazm, ektazi veya işlem sırasında kare sayılarını etkileyebilecek hemodinamik değişiklikleri olanlar çalışmaya alınmadı.

Anjiyografik değerlendirmede "on-line quantitative" anjiyografik sistemi (DCI/ACA, Phillips Integris H, The Netherlands) kullanıldı.

3.2.3. TIMI kare sayısı

Opak maddenin ölçümü ve KYA örneğinin saptanması için Gibson ve arkadaşlarının (25) "TIMI frame count" yöntemi kullanıldı. Opak maddenin koroner arter ostiyumuna verildiği ve koroner arterin görüldüğü kare ilk, opak maddenin distal noktayı ilk görüntülemesi için gerekli kare ise son kare olarak kabul edildi. Sol ön inen arter (LAD) için distal bifurkasyon, sirkumfleks (CX) için distal bifurkasyon sonu ve sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arterin ilk yan dalı distal nokta olarak alındı. İlk ve son kare arasındaki fark kare sayısı olarak değerlendirildi. Sol ön inen arterde proksimalden distal çatala olan mesafe diğer koroner arterlere göre daha uzun olduğundan LAD TIMI kare sayısı RCA ve CX'in TIMI kare sayısından anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Bu nedenle diğer koroner arterlerle birlikte standardize edilebilmesi için bir sabitle düzeltilmesi gereği üzerine Gibson,

LAD kare sayısını CX ve RCA den elde edilen kare sayılarının ortalamasına bölmüş ve 1,7 sabit katsayısını bulmuştur. Koroner arterlerin dolması için gereken ve koroner arter uzunluğuna göre düzeltilmiş normal kare sayıları olarak, LAD için 36 ± 1 , CX için 22.2 ± 4 , ve RCA için 20.4 ± 3 ortalama referans değerlerini elde etmiştir. çalışmamızda, bu referans ortalama değerlerin standart 1 üzeri alındı ve LAD için 37, CX için 29 ve RCA için 27 değerlerinin üzeri KYA olarak kabul edildi

3.2.4. İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler "SPSS 13.0 for MS Windows" programıyla yapıldı. Ortalama değerler üç ardışık atımdan elde edildi ve ortalama $\pm$ SD olarak ifade edildi. Sürekli olmayan değişkenler oran olarak ifade edildi. Sürekli olmayan değişkenlerde gruplar arasındaki karşılaştırma Chi-Square testi ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırması Student t testi ile, grup içi fark Tukey testi ile yapıldı. Sayısal veriler arasındaki ilişki iki yönlü olarak Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. Gruplar arasındaki ortalama değer farkları, ANOVA testi kullanılarak karşılaştırıldı. P değeri <0.05 ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu düşünüldü.

4. BULGULAR

Çalışmaya 05.01.2004 – 15.03.2005 tarihleri arasında kardiyoloji polikliniğinde takip edilen veya serviste yatan, koroner anjiyografi yapılan ve koronerleri normal saptanan toplam 104 ardışık hasta alındı. Olguların 36'ı kadın (%34,6) , 68'ü erkekti (%65,4) ve ortalama yaşları 50 ± 8 olarak bulundu.

TIMI kare sayısına göre hastalar en az bir koroner arterinde yavaş akım (n:41) ve normal koroner akım (n:63) olarak iki gruba ayrıldı. KYA olanlarda ortalama yaş 50 ± 9 , NKA olanlarda 50 ± 8 olarak bulundu. KYA ve NKA grubunda benzer olarak erkek hasta sayısı fazla bulundu. Vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ve kalp hızı her iki grup arasında benzerdi. Her iki grup arasında sigara içimi, aile öyküsü ve bilinen hiperlipidemi gibi aterosklerotik risk faktörleri açısından da anlamlı fark yoktu. (Tablo 4.1).

Çizelge 4.1. Demografik veriler

Karakteristik Özellikler	NKA (N:63)	YKA (N:41)	P DEĞERİ
YAŞ (yıl)	50 ± 8	50 ± 9	AD
CİNS (e/k)	39/24	29/12	AD
VKİ (kg/m)	27 ± 3	$28 \pm$	AD
SKB (mmHg)	123 ± 9	122 ± 10	AD
DKB (mmHg)	75 ± 6	77 ± 6	AD
SİGARA (var/yok)	26/37	12/29	AD
KALP HIZI	$70,6 \pm 7,3$	$71,7 \pm 7,6$	AD

Yine her iki grupta açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigiserid düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.2).

Çizelge 4.2. KYA'lı hastalar ve kontrol grubundaki laboratuvar bulguları

Karakteristik Özellikler	NKA (N:63)	YKA (N:41)	P DEĞERİ
Total Kolesterol	197±33	207±36	AD
LDL-K	119±27	121±34	AD
HDL-K	47±10	45±10	AD
TG	149±58	185±110	AD
AKŞ	89±10	95±12	AD

Başvuru sırasında tipik semptom tarifleyenler KYA grubunda daha fazla olmakla birlikte, her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. İskemiye düşündüren göğüs ağrısı nedeniyle hastaneye yatırılan hastalar NKA grubunda %12,7, KYA grubunda ise %29,3 anlamlı olarak daha fazla tespit edildi ($p=0,036$) (Tablo 4.3).

Çizelge 4.3. Hospitalizasyon ve tipik semptomlar

Karakteristik Özellikler	NKA (N:63)	YKA (N:41)	P DEĞERİ
tipik semptom(var/yok)	21/42	23/18	AD
Hastaneye yatış (var/yok)	8/55	12/29	0,036
efor testi (poz./neg)	3/36	3/19	0,022

Koroner anjiyografide tüm hastaların 17'sinde (%16,3) LAD akımı yavaş, 18'sinde (%17,3) Cx akımı yavaş, 34'ünde (%32,7) RCA akımı yavaş tespit edildi.

Transmitral Doppler akımları incelendiğinde NKA grubunda mitral E dalga akım hızı $90,8\pm12$ cm/sn, KYA grubunda ise $76,7\pm15$ cm/sn olarak bulundu. Her iki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,001$). Mitral A dalga akım hızı NKA grubunda $73,8\pm11$ cm/sn, KYA grubunda $88,6\pm14$ cm/sn

istatistiksel olarak anlamlı artmış saptandı ($p<0,001$). Mitral E/A oranı ise NKA grubunda $1,25\pm0,23$, KYA grubunda $0,88\pm0,19$ anlamlı olarak azalmış bulundu ($p<0,001$). İVRZ, NKA grubunda 90 ± 8 msn, KYA grubunda 105 ± 14 msn ve E dalgası deselerasyon zamanı (DZ) NKA grubunda 164 ± 14 msn, KYA grubunda 180 ± 17 msn ölçüldü. İVRZ ve DZ, KYA grubunda istatistiksel olarak anlamlı uzamış saptandı ($p<0,001$).

Her iki grubun Doku Doppler parametreleri karşılaştırıldığında sol ventrikül diyastolik işlev göstergeleri olarak değerlendirilen mitral anulus yan duvar ve septal duvara ait parametrelerde KYA grubunda diyastolik disfonksiyon lehine anlamlı bozukluk saptandı.

Mitral anulus yan duvara ait parametrelerden erken diyastolik dalga maksimum hızı (Em) NKA grubunda $13\pm2,0$ cm/sn, KYA grubunda $10,7\pm2,2$ cm/sn olarak bulundu. Her iki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,001$). Geç diyastolik dalga maksimum hızı (Am) NKA grubunda $10,9\pm2,0$ cm/sn, KYA grubunda $12,2\pm2,1$ cm/sn istatistiksel olarak anlamlı artmış saptandı ($p=0,002$). Em/Am oranı ise NKA grubunda $1,22\pm0,27$, KYA grubunda $0,88\pm0,16$ anlamlı olarak azalmış tespit edildi ($p<0,001$). Sistolik dalga maksimum hızı NKA grubunda $10,1\pm1,8$ cm/sn, KYA grubunda $9,8\pm1,7$ cm/sn olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Mitral anulus septal bölgesinden alınan ölçümlerde erken diyastolik dalga maksimum hızı (Em) NKA grubunda $10,9\pm1,8$ cm/sn, KYA grubunda $8,9\pm2,0$ cm/sn olarak bulundu. Her iki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0,001$). Geç diyastolik dalga maksimum hızı (Am) NKA grubunda $9,4\pm1,5$ cm/sn, KYA grubunda $10,3\pm1,3$ cm/sn istatistiksel olarak anlamlı artmış bulundu ($p=0,002$). Em/Am oranı ise NKA grubunda $1,18\pm0,21$, KYA grubunda $0,87\pm0,18$ anlamlı olarak azalmış saptandı ($p<0,001$). Sistolik dalga maksimum hızı NKA grubunda $8,7\pm1,4$ cm/sn, KYA grubunda $8,1\pm1,5$ cm/sn olarak bulundu. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (Tablo 4.4).

Çizelge 4.4. Konvansiyonel ve Doku Doppler Görüntüleme yöntemi ile elde edilen parametreler

	NKA (n:63)	YKA (n:41)	P değeri
mit E (cm/sn)	90,8±12	76,7±15	<0.001
mit A (cm/sn)	73,8±11	88,6±14	<0.001
mit E/A	1,25±0,23	0,88±0,19	<0.001
IVRZ (msn)	90±8	105±14	<0.001
DZ (msn)	164±14	180±17	<0.001
lat. Em (cm/sn)	13±2,0	10,7±2,2	<0.001
lat. Am (cm/sn)	10,9±2,0	12,2±2,1	0,002
lat. Em/Am	1,22±0,27	0,88±0,16	<0.001
sep. Em (cm/sn)	10,9±1,8	8,9±2,0	<0.001
sep. Am (cm/sn)	9,4±1,5	10,3±1,3	0,002
sep. Em/Am	1,18±0,21	0,87±0,18	<0.001
lat. Sm (cm/sn)	10,1±1,8	9,8±1,7	AD
sep. Sm (cm/sn)	8,7±1,4	8,1±1,5	AD

Ayrıca KYA'lı olgular yavaş olan koroner arter sayısına göre sınıflandırılarak NKA olan grup ile konvansiyonel ve DDG yöntemi ile mitral anulus lateral ve septal bölgelerinden elde edilen parametreler karşılaştırılmıştır. Bir koroner arterinde KYA saptanan olgular grup 1, iki koroner arterinde KYA saptanan olgular grup 2, her üç koroner arterinde KYA saptanan olgular grup 3 olmak üzere üç gruba ayrıldı. KYA'lı olguların yavaş olan koroner arter sayısına göre sınıflandırılarak NKA olan grup ile karşılaştırılmış değerleri tablo 4.5'de verildi.

Olguların ortalama yaşları her üç grupta da kontrol grubu ile benzer bulundu. Mitral E dalga akım hızı Grup 2 ve 3'de anlamlı azalırken, mitral A dalga akım hızı her üç grupta kontrol gruba göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir ($p<0,001$). IVRZ grup 1 ve 3'de artmış olarak ($p<0,001$) bulunurken grup B'de anlamlı farkın olmaması olgu sayısında ki azlığa bağlanmıştır. DZ grup 2 ve 3'de artmış olarak saptandı ($p<0,001$). Mitral

E/A oranının ise her üç grupta kontrol gruba göre anlamlı olarak azaldığı gösterilmiştir ($p<0,001$) (Grafik 4.1).

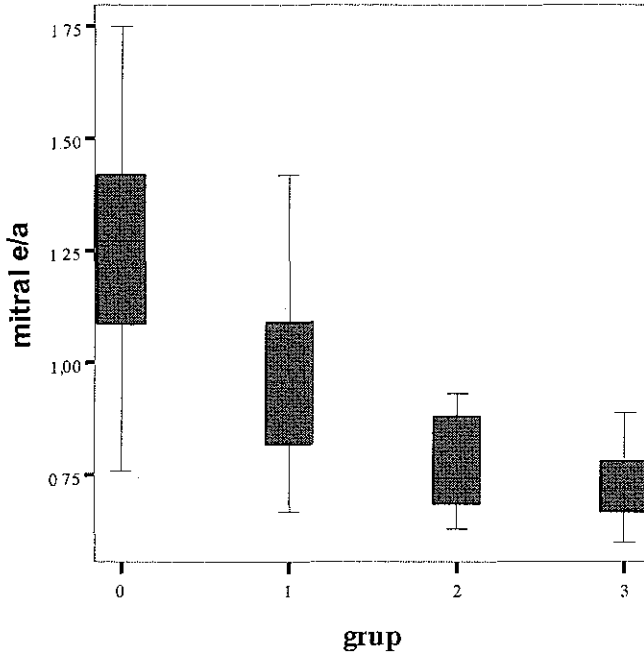
Mitral anulus yan duvar ve septal duvara ait parametrelerden erken diyastolik dalga maksimum hızı (Em) her üç grupta kontrol gruba göre anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir ($p<0,001$) (Grafik 4.2). Her iki duvara ait Em/Am oranı ise her üç grupta kontrol gruba göre anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır ($p<0,001$) (Grafik 4.3). Mitral anulus yan duvar geç diyastolik dalga maksimum hızı (Am) sadece grup 2 'de anlamlı olarak azalmış saptanırken, mitral anulus septal duvar geç diyastolik dalga maksimum hızı (Am) her üç grupta kontrol grubu ile benzer bulunmuştur (Tablo 4.5)

Çizelge 4.5. KYA'lı olguların yavaş olan koroner arter sayısına göre sınıflandırılması ve kontrol grubuna ait doppler ekokardiyografik parametreler

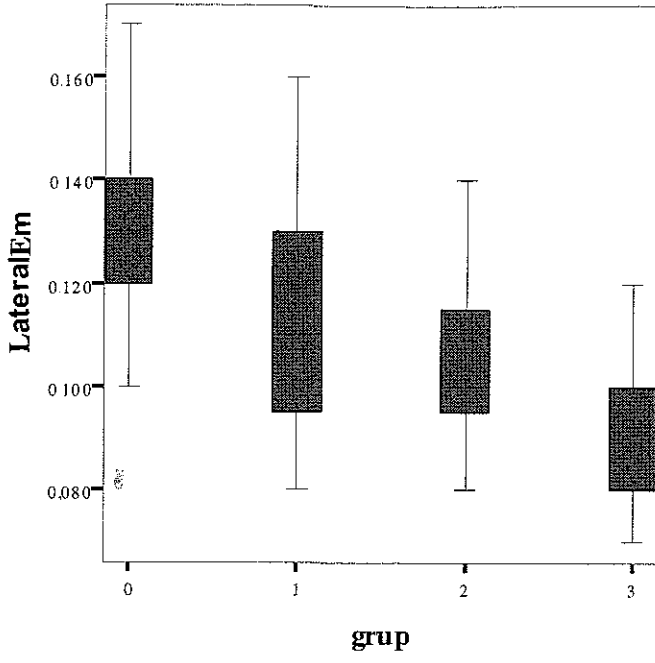
	GRUP 1 (24)	GRUP 2 (7)	GRUP 3 (10)	NKA (63)
Mit e (cm/sn)	82,9±14	69,4±13,8*	67,0±13,7*	90,8±12,4
mit a (cm/sn)	86,6±12,1*	89,1±9,3*	92,9±19,9*	73,7±10,8
mit e/a	0,97±0,18*	0,77±0,12*	0,72±0,08*	1,25±0,23
IVRZ (msn)	99±10*	106±15	120±12*	91±8
DZ (msn)	172±15	184±11*	195±13*	164±14
lat. Em (cm/sn)	11,2±2,4*	10,5±1,9*	9,4±1,5*	13,0±2,0
lat. Am (cm/sn)	11,9±2,1	13,1±1,9*	12,3±2,1	10,8±2,0
lat. Em/Am	0,95±0,17*	0,80±0,17*	0,77±0,08*	1,23±0,27
sep. Em (cm/sn)	9,6±2,1*	8,4±0,9*	7,6±1,5*	10,9±1,7
sep. Am (cm/sn)	10,3±1,1	10,2±1,5	10,5±1,6	9,4±1,5
sep. Em/am	0,93±0,17*	0,85±0,2*	0,73±0,11*	1,18±0,2
lat. Sm (cm/sn)	10,1±1,7	9,5±1,5	9,5±1,9	10,0±1,8
sep. Sm (cm/sn)	8,5±1,4	7,6±0,97	7,5±1,6	8,6±1,4
Yaş	49,8±8,9	52,8±7,0	49,3±10,2	49,9±7,7

- kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ($p<0,001$)

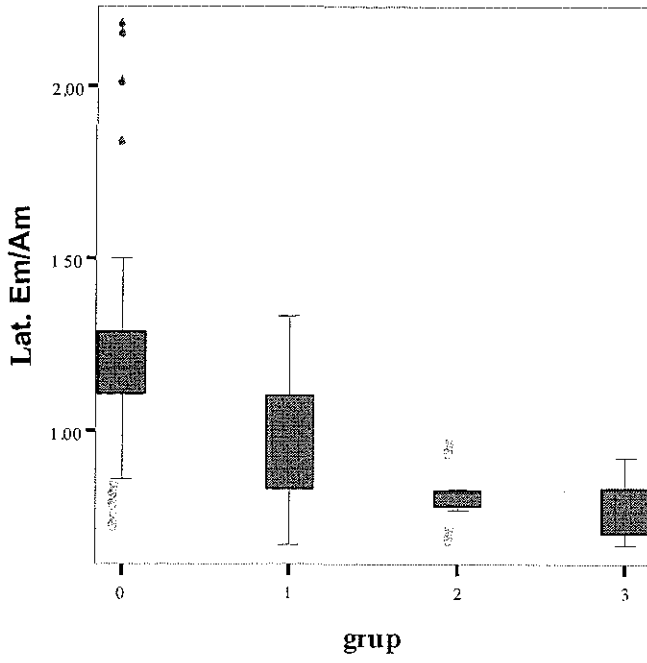
Şekil 4.1. Mitral E/A



Şekil 4.2. Mitral anulus yan duvar erken diyastolik dalga maksimum hızı (Em)



Şekil 4.3. Mitral anulus yan duvar Em/Am oranı



5. TARTIŞMA

Yavaş koroner akım ilk kez 1972'de anjiyografik bir bulgu olarak tanımlanmıştır (8). Kemp (1) 1973 yılında yazdığı bir editöryel değerlendirmede bu hastalıktaki göğüs ağrısının nedeninin belirsizliğini vurgulamak amacıyla "Sendrom X" terimini kullanmıştır. Hastaların önemli bir kısmını kadınların oluşturması, ağrıyı ortaya çıkaran etkenler ve yerleşimi açılarından koroner arter hastalığı için atipik bir göğüs ağrısı bulunması, semptomların ağır ve kısıtlayıcı olması, iskemik görünen egzersiz testiyle miyokard iskemisini doğrulayıcı kanıtlar arasında kararlı bir ilişki bulunmaması ve geleneksel antiiskemik tedaviyle alınan yanıtların yetersiz olması sendrom X'in belirleyici özellikleridir.

Koroner kan akımındaki yavaşlama, birçok çalışmada tanımlanmasına rağmen halen sendrom X'in bir alt grubu olabileceği öne sürülmektedir (6,38). Ancak her iki fenomen klinik özellikleri açısından birbirinden belirgin bir şekilde ayrılmaktadır. Bugüne kadar KYA ile ilgili yapılmış çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır.

KYA'nın genel olarak mikrovasküler yapıdaki bozulmaya bağlı olduğu öne sürülmektedir. Ancak mikrovasküler düzeydeki bu fonksiyon bozukluğunun hangi etkenlerle ortaya çıktığı bazı teorilerle açıklanmasına rağmen kesinlik kazanmamıştır. Kurtoğlu ve ark. (52) KYA'lı hastalarda oral dipridamol tedavisinin yavaş akım üzerine etkisini araştırmışlar ve oral dipridamolün yavaş akımı belirgin derecede düzelttiğini izlemişlerdir. Bu sonuca dayanarak bu hasta grubunda mikrovasküler direncin artmış olduğunu ve dipridamolün oral olarak tedavi amacıyla bunlarda kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir.

KYA olan hastalardaki mikrovasküler disfonksiyondan, endotelial ve nonendotelial fonksiyonlarda bozulma (40), vazokonstriktör yanıtın artması (41), endotelinin fazla salınması (42) ve anormal nöral uyarılar (43) sorumlu tutulmaktadır. Bu hastalarda adenozinin miyokard iskemisi ile ağrı arasındaki bağlantıyı oluşturduğu düşünülmektedir (44).

CASS çalışması kayıtlarına göre ejeksiyon fraksiyonu %50'nin üzerinde olan normal koroner arterli hastalarda 7 yıllık yaşam oran %96

saptanmıştır (30), ancak KYA 'lı hastalardaki doğal gidiş hakkında elimizde yeterli veri yoktur. Uzun süreli takiplerde, KYA'sı olanlarda tekrarlayan iskemi ve miyokard infarktüsü gelişme sıklığının, sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (45). Przybojeski ve Becker(46) KYA'sı olan hastalarda miyokard infarktüsü gelişebileceğini bildirmişlerse de KYA 'ın trombozisi artırıcı bir etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. Yine Atak ve arkadaşları (53) ventriküler aritmi riski ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olan QT dispersiyonun yavaş koroner akımı olan hastalarda arttığını göstermişlerdir. Yine KYA olan hastalarda sendrom X'in aksine göğüs ağrısı daha çok kararsız karakterdedir (6.7). Beltrame ve arkadaşları KYA'sı olan olgularda sigara içiminin ve istirahat ağrısı nedeni ile ile hospitalizasyonun anlamlı olarak daha sık olduğunu ayrıca 21 aylık izlemde kontrol grubundan anlamlı olarak daha sık (%84) olguda tekrarlayan göğüs ağrıları saptanmış (39). Benzer şekilde, çalışmamızdaki KYA'lı hastalarda anlamlı olarak daha fazla göğüs ağrısı nedeniyle hospitalizasyon saptanmıştır.

Sonuç olarak normal koroner arterleri ve göğüs ağrısı olan olguların genellikle iyi bir prognoza sahip olduğu düşünülmeyle birlikte koroner yavaş akım (KYA) olan olguların klinik önemi ve prognozu ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır.

Sol ventrikül diyastolik disfonksiyonları ile ilgili klinik parametreler ventrikül relaksasyonu, miyokardiyal kompliyans ve oda kompliyansıdır. Diyastolik işlev bozukluğu sistolik işlevler normal ya da normale yakın iken kalp yetersizliğinin semptom ve bulgularının oluşmasına neden olabilir. Doppler Ekokardiyografi noninvazif olarak sol ventrikülün diyastolik fonksiyonlarını değerlendirebilir. İskemik kalp hastalığında sol ventrikül diyastolik fonksiyonları sistolik fonksiyonlardan önce bozulur ve bu fonksiyon bozukluğu globalden ziyade bölgeseldir. Garcia ve ark. (68) yaptıkları çalışmada, koroner arter hastalarında sistolik fonksiyonlar ve transmitral akım paterni bozulmadan önce DDG yöntemi ile iskemik segmentlerde diyastolik fonksiyonların bozulduğunu göstermişlerdir. İskemik segmentlerde Em hızı ve Em/Am oranı küçülmüş olarak bulunmuştur.

Lateral mitral annulusun longitudinal hareketinin DDG ile değerlendirilmesi, sol ventrikül global sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi verir. Sistolik mitral annuler hız, sol ventrikül global sistolik fonksiyonu ile iyi korelasyon gösteren bir parametredir. Radyonüklid ejeksiyon fraksiyonu ile diğer ekokardiyografik parametrelere göre daha iyi korelasyon göstermektedir (64,69). Ejeksiyon fraksiyonu normal olsa dahi sol ventrikül sistolik fonksiyonundaki çok erken anormallikler, sol ventrikül longitudinal kısalmasının değerlendirilmesi ile tespit edilebilir (70). Mitral annulustan DDG ile elde edilen diyastolik hızlar da global sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (62).

KYA tesbit edilen hastalarda daha önce yapılmış benzer bir çalışma olmadığından ve bazı yazarlar tarafından sendrom X'in bir alt grubu olarak tanımlandığı için sendrom X grubunda yapılmış benzer çalışma sonuçlarıyla tartışma gerekliliğini duyduk.

Moreno R. ve arkadaşları mikrovasküler anjinası bulunan hastalarda (n:13) sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının bozulduğunu, özellikle İVRZ'nin uzadığını, DDG yöntemi ile lateral anulustan elde edilen geç diyastolik dalga hızının (Am) ve Em/Am oranının anlamlı olarak azaldığını saptamışlardır (71). Vinereanu ve arkadaşları mikrovasküler anjinası bulunan hastalara (n:9) adenozin stres ekokardiyografisi uygulamışlar, global ve longitudinal sistolik fonksiyonlarda bir değişim olmaksızın, bölgesel ve global sol ventrikül diyastolik fonksiyonların bozulduğunu saptamışlardır. Sonuç olarak bu bulgunun subendokardiyal iskeminin bir göstergesi olabileceğini öne sürmüşlerdir (72). Ancak bu çalışmalar çok küçük çaplı çalışmalardır ve geniş katımlı çalışmalar bulunmamaktadır.

Bizim çalışmamız mekanizması ve klinik önemi tam olarak bilinmeyen KYA'nın sol ventrikül diyastolik işlev göstergelerine etkisinin karşılaştırıldığı ilk çalışma olmasından dolayı ilgi çekicidir.

Çalışmaya 68 erkek ve 36 bayan olmak üzere toplam 104 hasta alındı. Düzeltilmiş TIMI kare sayısına göre hastalar öncelikle en az bir koroner arterinde yavaş akım (n:41) ve normal koroner akım (n:63) olarak iki gruba ayrıldı. Ardından KYA'lı olgular yavaş olan koroner arter sayısına

göre sınıflandırılarak NKA olan grup ile karşılaştırıldı. Diyastolik fonksiyonlar, hem konvansiyonel hem de doku doppler görüntüleme (DDG) yöntemi ile değerlendirildi. Mitral E ve A dalga akım hızları, mitral E/A oranı, deselerasyon zamanı (DZ), izovolemik relaksasyon zamanı (IVRZ), lateral ve septal anulus Sm, Em, Am maksimum hızları ve Em/Am oranı hesaplandı.

Mitral kapak A dalgası geç diyastolik transmitral gradiyenti ile belirlenir. Sol ventrikül relaksasyonu bozulunca, erken diyastoldeki azalmış dolum sol ventrikül basıncında daha az artışa neden olduğundan atriyum düşük basınçlı kompliyans ventriküle karşı kontraksiyon yapar. Pik A dalgası hızı artar; A dalgasının süresi uzar. Çalışmamızda KYA olan olguların A dalgasının süresinin NKA olan gruba göre anlamlı olarak uzamış olduğu saptandı ($p<0,001$). Yine erken diyastolik mitral akımın (E) KYA olan olgularda anlamlı olarak azalmış olduğu bulundu ($p<0,001$).

Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde en önemli parametrelerden biri de E/A oranıdır (60). Bu çalışmada KYA olan olguların E/A oranının anlamlı olarak azaldığı (pik A dalga hızlarında artma ve pik E dalga hızlarında ki azalmaya bağlı olarak) saptandı ($p<0,001$). Yine diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde önemli olan IVRZ ve DZ de KYA olan olgularda anlamlı olarak uzamış bulundu ($p<0,001$).

Mitral anulus yan duvara ve mitral anulus septal bölgesine ait parametrelerden erken diyastolik dalga maksimum hızının (Em) KYA olan olgularda anlamlı olarak azaldığı bulundu ($p<0,001$). Yine geç diyastolik dalga maksimum hızı (Am) KYA grubunda istatiksel olarak anlamlı artmış saptandı ($p=0,002$). Erken diyastolik velositenin geç diyastolik velositeye oranı diyastolik fonksiyonun değerlendirilmesinde en sık kullanılan indekslerden biridir ve $Em/Am<1$ olması diyastolik fonksiyonun bozulduğunu gösterir. Çalışmamızda da KYA grubunda Em/Am oranı anlamlı olarak azalmış ve oran <1 olarak bulundu ($p<0,001$). Sistolik dalga maksimum hızı KYA grubunda hafif azalmış olmakla birlikte istatiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Sol ventrikül global sistolik fonksiyonu ile iyi korelasyon gösteren sistolik mitral annuler hızın (Sm) her iki grupta benzer bulunması,

sistolik fonksiyon bozukluğunun globalden ziyade bölgesel olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

KYA'lı olgular yavaş olan koroner arter sayısına göre sınıflandırılarak NKA olan grup ile karşılaştırıldığında. Mitral kapak E ve mitral anulus lateral ve septal duvar Em dalga hızları yavaş olan koroner arter sayısı arttıkça anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$). Yine mitral A dalga hızı, mitral E/A ve mitral anulus lateral ve septal duvar Em/Am oranları anlamlı olarak yavaş olan koroner arter sayısı arttıkça azalmıştır ($p<0,001$). Sonuç olarak yavaş olan koroner arter sayısı arttıkça diyastolik disfonksiyonun derecesin arttığı saptandı.

Solunum, kalp hızı gibi faktörler, sol ventrikülün diyastolik parametrelerini etkileyebilir. Üç ardışık atımda elde edilen bu parametrelerin ortalamasının alınması ve oran olarak ifade edilmesi, bu faktörlerin etkisini azalttığını düşündürdü. Bu çalışmada tespit ettiğimiz bulgular, KYA olan olguların diyastolik fonksiyon parametrelerinin diyastolik disfonksiyon lehine bozulduğunu göstermektedir. Bu bulgular subendokardiyal iskeminin bir göstergesi olabilir. Dahası bu bulgular, KYA olan olguların prognozunun sendrom X'den farklı olarak iyi olmadığı ve artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkili olabileceğinin bir göstergesi olarak yorumlanmıştır. Bununla birlikte bu sonuçların klinik önemine yönelik daha geniş sayıda hasta gruplarıyla yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

KYA'nın mekanizması ve klinik önemi tam olarak bilinmemektedir. Bizim çalışmamız mekanizması ve klinik önemi tam olarak bilinmeyen KYA'nın sol ventrikül diyastolik işlev göstergelerine etkisinin karşılaştırıldığı ilk çalışma olmasından dolayı ilgi çekicidir.

Çalışmamızda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını gösteren parametrelerde anlamlı olarak kontrol grubuna göre hem en az bir koronerinde yavaş akım saptanan olgularda hem de yavaş olan koroner arter sayısı arttıkça bozulma saptandı. Ayrıca KYA saptanan olgularda hospitalizasyonda anlamlı artış izlendi. Bu bulgular KYA'nın subendokardiyal iskemiye yol açtığına bir göstergesi olabilir. Yine bu çalışmanın sonucu, KYA bulunan olguların prognozunun tahmin edildiği gibi iyi olmadığı ve kardiyovasküler olay riskinin arttığını düşündürmektedir. Ancak bu saptamayı yapmak için daha geniş çapta çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak bu çalışmada tespit ettiğimiz bulgular, KYA olan olguların diyastolik fonksiyon parametrelerinin diyastolik disfonksiyon lehine bozulduğunu göstermektedir. Elde edilen verilere göre, KYA'ı olan olgularda iskemiye ek olarak diyastolik disfonksiyon gelişimine bağlı nefes darlığı ve kalp yetersizliği semptomları ile karşımıza çıkabilirler. KYA saptanan olguların ileriye dönük olarak izlenmeleri gerektiğini düşündürmektedir.

ÖZET

Koroner kan akımındaki yavaşlama, birçok çalışmada tanımlanmasına rağmen halen net bir klinik antite değildir ve sendrom X'in bir alt grubu olabileceği öne sürülmektedir. Bugüne kadar KYA ile ilgili yapılmış çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır.

Bu çalışmada olgular en az bir koroner arterinde KYA olan, ikinci olarak da yavaş olan koroner arter sayısına göre sınıflandırılarak NKA olan grup ile sol ventrikül diyastolik işlev göstergeleri karşılaştırıldı.

Çalışmamızda anjiyografide koroner lezyon saptanmayan 104 ardışık hasta alındı. Koroner anjiyografi sonrası olgulara transtorasik ekokardiyografi yapılarak konvansiyonel ve DDG yöntemi ile mitral anulus lateral ve septal bölgelerinden elde edilen sol ventrikül diyastolik işlev göstergeleri kaydedildi. Her üç koroner arterin TIMI kare sayısına göre hastalar normal akım (63) ve en az bir koroner arterinde yavaş akım (41) olarak iki gruba ayrıldı. Ayrıca yavaş olan koroner arter sayısına göre üç gruba ayrıldı.

Olguların 36'ı kadın (%34,6) , 68'ü erkekti (%65,4) ve ortalama yaşları 50 ± 8 olarak bulundu. KYA olanlarda ortalama yaş 50 ± 9 , NKA olanlarda 50 ± 8 olarak bulundu. KYA ve NKA grubunda benzer olarak erkek hasta sayısı fazla bulundu. Vücut kitle indeksi (VKİ), sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ve kalp hızı her iki grup arasında benzerdi. Her iki grup arasında sigara içimi, aile öyküsü ve bilinen hiperlipidemi gibi aterosklerotik risk faktörleri açısından da anlamlı fark yoktu. KYA'lı hastalarda anlamlı olarak daha fazla kararsız anjina pektoris nedeniyle hospitalizasyon saptandı. Çalışmada sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını gösteren parametrelerde anlamlı olarak kontrol grubuna göre hem en az bir koronerinde yavaş akım saptanan olgularda hem de yavaş olan koroner arter sayısı arttıkça bozulma saptandı.

Bu çalışmada tespit ettiğimiz bulgular KYA olan olguların diyastolik fonksiyon parametrelerinin diyastolik disfonksiyon lehine bozulduğunu

göstermektedir. KYA saptanan olguların ileriye dönük olarak izlenmelerinin yararlı olacağını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Koroner yavaş akım, doku doppler görüntüleme, diyastolik disfonksiyon

KAYNAKLAR

1. Kemp HG Jr, Vokoanas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med*. 1973; 54: 735-42.
2. Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*. 1983;1: 1359-73
3. Holdright DR, Lindsay DC, Clarke D, Fox K, Poole-Wilson PA, Collins P. Coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Br Heart J* 1993; 70: 513-9.
4. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Masearanhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries, a new angiographic finding. *Am Heart J* 1972; 84: 66-71.5.
5. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL. TIMI frame count. A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879-88.
6. Goel PK, Gupta SK, Aggarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in Syndrome X. *Angiology* 2001; 52: 507-14.
7. 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.
8. Cesar LA, Ramires JA, Serrano Junior CV. Slow coronary run-off in patients with angina pectoris: clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 605-13.

9. Chambers J, Bass C. Chest pain with normal coronary anatomy: a review of natural history and possible etiologic factors. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 33: 161-84.
10. Iliceto S, Amico A, Marangelli V, D'Ambrosio G, Rizzon P. Doppler echocardiographic evaluation of atrial pacing-induced ischemia on left ventricular filling in patients with coronary artery diseases. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11 : 953-61.
11. Sutherland G, Hatle L. Pulsed Doppler myocardial imaging. A new approach to regional longitudinal function. *Eur J Echocardiography* 2000; 1:81-3.
12. Masuyama T, Kodama K, Nakatani S, Nanto S, Kitabatake A, Kamata T. Effect of changes in coronary stenosis on left ventricular diastolic filling assessed with pulsed Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988;11: 744-51.
13. Masuyama T, Kodama K, Lee JM, Nanto S, Kitabatake A, Kamada T. Effects of coronary angioplasty on left ventricular diastolic filling in patients with old myocardial infarction: a study with pulsed Doppler echocardiography. *Eur Heart J* 1991; 12: 34-8.
14. Sohn DW, Chail-H, Lee D-J. Assesment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of the left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474-80.
15. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 8-18.
16. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ. Assesment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of the left ventricular diastolic function. *Echocardiography* 2000; 1:86-89.
17. Takatsuji H, Mikami T, Urasawa K. A new approach for evaluation of left ventricular diastolic function: spatial and temporal analysis of left ventricular filling flow propagation by

- color M-mode Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 365-71.
18. Yamamoto K, Nishimura RA, Burnett JC Jr, Redfield MM. Assessment of left ventricular end-diastolic pressure by Doppler echocardiography: contribution of duration of pulmonary venous versus mitral flow velocity curves at atrial contraction. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 52-9.
19. Dumesnil JG, Gaudreault G, Honos GN, Kingma JG Jr. Use of Valsalva maneuver to unmask left ventricular diastolic function abnormalities by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease or systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1991; 68: 515-9.
20. O'Rourke RA. Chest pain. In: Schlant RC, Alexander RW. *The Heart*, 8th ed. New York: Mc Graw-Hill, p.459-467, 1994.
21. Sampson JJ, Cheitlin M. Pathophysiology and differential diagnosis of cardiac pain. *Prog Cardiovasc Dis*, 13: 507-531, 1971.
22. Maseri A. *Ischemic Heart Disease*. New York: Churchill Livingstone, p. 1-713, 1995.
23. Joseph G, Murphy. *Mayo Clinic Cardiology Review* second Edition, p.907-19, 2001.
24. Camici PG, Marraccini P, Lorenzoni R. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome X: Response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol*, 17: 1461-70, 1991.
25. Murakami H, Urabe K, Nishimura M. Inappropriate microvascular constriction produced transient ST-segment elevation in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol*, 32: 1287-94, 1998.
26. Cannon RO III. The sensitive heart. A syndrome of abnormal cardiac pain perception. *JAMA*, 273: 883-7, 1995.

27. Rosana GM, Kaski JC, Arie S . Failure to demonstrate myocardial ischemia in patients with angina and normal coronary arteries. Evaluation by continuous coronary sinus pH monitoring and lactate metabolism. *Eur Heart J*, 17: 1175-80, 1996.
28. Rosen SD, Uren NG, Kaski JC. Coronary vasodilator reserve , pain perception ,and sex in patients with syndrome X. *Circulation*, 90: 50-60, 1994
29. Michaelides A, Ryan JM, VanFossen D. Exercise-induced QRS prolongation in patients with coronary artery disease: A marker of myocardial ischemia. *Am Heart J*, 126: 1320-5, 1993.
30. Kemp HG, Kronmall RA, Vlietstra RE. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms. A CASS registry study. *J Am Coll Cardiol*, 7: 479-83, 1986.
31. Pupita G, Kaski JC, Galassi AR. Long-term variability of angina pectoris and electrocardiographic signs of ischemia in syndrome X. *Am J Cardiol*, 64: 139-43, 1989
32. Cannon Ro 3rd, Epstein Se. "Microvascular Angina" As A Cause Of Chest Pain With Angiographically Normal Coronary Arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338-43.
33. Fam Wm, McGregor M. Effect Of Nitroglycerin And Dipyridamole On Regional Coronary Resistance. *Circ Res* 1968;22:649-59
34. Kern Mj, Deligonul U, Tatineni S, Serota H, Aguirre F, Hilton Tc. Intravenous Adenosine: Continuous Infusion And Low Dose Bolus Administration For Determination Of Coronary Vasodilator Reserve In Patients With And Without Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:718-29
35. Wilson Rf, White Cw. Intracoronary Papaverine: An Ideal Vasodilator For Studies Of The Coronary Circulation In Conscious Humans. *Circulation* 1986;73:444-51
36. Nava Lopez G, Monteverde C, Jauregui R X Syndrome: Angiographic Findings. *Arch Inst Cardiol Mex* 1989;59:257-65.

37. Kaski Jc, Rosano Gm, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson Pa. Cardiac Syndrome X: Clinical Characteristics And Left Ventricular Function Long-Term Follow-Up Study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 807-14.
38. Beltrame Jf, Limaye Sb, Horowitz Jd. The Coronary Slow Flow Phenomenon - A New Coronary Microvascular Disorder. *Cardiology* 2002; 97: 197-202
39. Goel Pk, Gupta Sk, Aggarwal A, Kapoor A. Slow Coronary Flow: A Distinct Angiographic Subgroup In Syndrome X. *Angiology* 2001; 52: 507-14.
40. Chauhan A, Mullins Pa, Taylor G, Petch Mc, Schofield Pm. Both Endothelium-Dependent And Endothelium Independent Function Is Impaired In Patients With Angina Pectoris And Normal Coronary Angiograms. *Eur Heart J* 1997; 18: 60-4.
41. Koren W, Koldanov R, Peleg E, Rabinowitz B, Rosenthal T. Enhanced Red Cell Sodium-Hydrogen Exchange In Microvascular Angina. *Eur Heart J* 1997; 18: 1296-9.
42. Yazıcı M, Balcı B, Demircan S. Yavaş Koroner Akımlı Hastalarda Plazma Et-1 Düzeyleri Ve Düzeltilmiş Tımı Kare Sayısı İle İlişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 466-72.
43. Adamopoulos S, Rosano Gm, Ponikowski P. Impaired Baroreflex Sensitivity And Sympathovagal Balance In Syndrome X. *Am J Cardiol* 1998; 82: 862-8.
44. Yeşildag O, Yazici M, Yilmaz Ö, Uçar R, Sağkan O. The Effect Of Aminophylline Infusion On The Exercise Capacity In Patients With Syndrome X. *Acta Cardiol* 1999; 54: 335-7.
45. French Jk, Hyde Ta, Straznicky It. Relationship Between Corrected Tımı Frame Counts At Three Weeks And Late Survival After Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1516-24
46. 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
47. Mangieri E, Machiarelli G, Ciavolella M, Barilla F: Slow Coronary Flow: Clinical And Histopathological Features In Patients With Otherwise Normal Epicardial Coronary Arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37:375-81
48. Cesar La, Ramirez Ja, Serrano Junior Cv. Slow Coronary Run-Off In Patients With Angina Pectoris: Clinical Significance And Thallium-201 Scintigraphic Study. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 605-13.
49. Yaymacı B, Dağdelen S, Bozbuğa N: The Response Of The Myocardial Metabolism To Atrial Pacing In Patients With Coronary Slow Flow. *Int J Cardiol* 2001; 78:151-6
50. Rosano Gmc, Ponikowski P, Adomopoulos S. Abnormal Autonomic Control Of The Cardiovascular System In Syndrome X. *Am J Cardiol* 1994; 73:1174-9
51. Chambers J, Bass C. Chest Pain With Normal Coronary Anatomy. A Review Of Natural History And Possible Etiologic Factors. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 33: 161-84.
52. Kurtoğlu N, Akçay A, Dindar İ: Usefulness Of Oral Dipyridamole Therapy For Angiographic Slow Coronary Artery Flow. *Am J Cardiol* 2001; 87:777-9
53. Atak R, Turhan H, Sezgin A. Effects Of Slow Coronary Flow On Qt Interval Duration And Dispersion. *Ann Electrocardiol* 2003; 8: 107-11.
54. 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.

55. Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JI, Brembilla B, Pernot C. Doppler Echocardiographic Measurement Of Low Velocity Motion Of The Left Ventricular Posterior Wall. *Am J Cardiol* 1989; 64: 66-75.
56. Sutherland Gr, Stewart Mj, Groundstroem Kw. Color Doppler Myocardial Imaging: A New Technique For The Assessment Of Myocardial Function. *J Am Soc Echocardiogr* 1994; 7: 441-58
57. Waggoner Ad, Bierig Sm. Tissue Doppler Imaging: A Useful Echocardiographic Metod For The Cardiac Sonographer To Assess Systolic And Diastolic Ventricular Function. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 1143-52.
58. Galiuto L, Ignone G, Demaria An. Contraction And Relaxation Velocities Of The Normal Left Ventricle Using Pulsed-Wave Tissue Doppler Echocardiography. *Am J Cardiol* 1998; 81: 609-14.
59. Trambaiolo P, Tonti G, Salustri A, Fedele F, Sutherland G. New Insights Into Regional Systolic And Diastolic Left Ventricular Function With Tissue Doppler Echocardiography: From Qualitative Analysis To A Quantitative Approach. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 85-96.
60. Fedele F, Trambaiolo P, Magni G, De Castro S, Cacciotti L. New Modalities Of Regional And Global Left Ventricular Funtional Analysis: State Of The Art. *Am J Cardiol* 1998; 81 (Suppl): 49g-57g.
61. Sohn Dw, Chai Ih, Lee Dj . Assesment Of Mitral Annulus Velocity By Doppler Tissue Imaging In The Evaluatin Of Left Ventricular Diastolic Function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 474-80.
62. Nagueh Sf, Middleton Kj, Kopelen Ha, Zoghbi Wa, Quinones Ma. Doppler Tissue Imaging: A Noninvasive Technique For Evaluation Of Left Ventricular Relaxation And Estimation Of Filling Pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527-33.

63. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad Ba, Nordlander R. Characteristics Of Mitral And Tricuspid Annular Velocities Determined By Pulsed Wave Doppler Tissue Imaging In Healthy Subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 618-28.
64. Yalcin F, Kaftan A, Muderrisoglu H. Is Doppler Tissue Velocity During Early Left Ventricular Filling Preload Independent? *Heart* 2002; 87: 336-9.
65. Choong Cy, Abascal Vm, Thomas Jd, Guerrero JI, McGlew S, Weyman Ae. Combined Influence Of Ventricular Loading And Relaxation On The Transmitral Flow Velocity Profile In Dogs Measured By Doppler Echocardiography. *Circulation* 1998; 78: 672-83.
66. Thomas Jd, Weyman Ae. Echocardiographic Doppler Evaluation Of Left Ventricular Diastolic Function. Physics And Physiology. *Circulation* 1991; 84: 977-99.
67. Farias C, Rodriguez L, Garcia M, Sun Jp, Klein Al, Thomas Jd. Assesment Of Diastolic Function By Tissue Doppler Echocardiography: Comparison With Standard Transmitral And Pulmonary Venous Flow. *J Am Soc Echocardiogr* 1999; 12: 609-17.
68. Garcia-Fernandez Ma, Azevedo J, Moreno M. Regional Diastolic Function In Ischaemic Heart Disease Using Pulsed Wave Doppler Tissue Imaging. *Eur Heart J* 1999; 20: 496-505.
69. Gulati Vk, Katz We, Follansbee Wp, Gorcsan J 3rd. Mitral Annular Descent Velocity By Tissue Doppler Echocardiography As An Index Of Global Left Ventricular Function. *Am J Cardiol* 1996; 77: 979-84.
70. Bolognesi R, Tsialtas D, Barilli Al. Detection Of Early Abnormalities Of Left Ventricular Function By Hemodynamic, Echo-Tissue Doppler Imaging, And Mitral Doppler Flow Techniques In Patients With Coronary Artery Disease And Normal Ejection Fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 764-72.

71. Moreno R, Garcia-Fernandez MA, Moreno M, Puerta P, Bermejo J, Ortega A. et al. Regional Diastolic Function in Microvascular Angina Studied by Pulsed-Wave Doppler Tissue Imaging. Echocardiography. 1999 Apr;16(3):239-244
72. Vinereanu D, Fraser AG, Robinson M, Lee A, Tweddel A. Adenosine provokes diastolic dysfunction in microvascular angina. Postgrad Med J. 2002 Jan;78(915):40-2.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ