

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

**YAVAŞ KORONER AKIM HASTALARINDA EFOR
ÖNCESİ VE SONRASI PLAZMA eNOS (ENDOTELYAL
NİTRİK OKSİT SENTETAZ) SEVİYELERİNİN
SAĞLIKLI POPÜLASYONLA KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mehmet Hakan TAŞOLAR
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hasan PEKDEMİR**

MALATYA- 2011

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

**YAVAŞ KORONER AKIM HASTALARINDA EFOR
ÖNCESİ VE SONRASI PLAZMA eNOS (ENDOTELYAL
NİTRİK OKSİT SENTETAZ) SEVİYELERİNİN
SAĞLIKLI POPÜLASYONLA KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Mehmet Hakan TAŞOLAR
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Hasan PEKDEMİR**

MALATYA- 2011

TEŞEKKÜR

İhtisas süresi boyunca bilgi ve deneyimlerini paylaşmaktan hiçbir zaman kaçınmayan, eğitimimiz için elinden geleni yapan, kliniğimizin bir aile ortamı içinde olmasını sağlayan anabilim dalı başkanımız ve Tıp Fakültesi Dekanımız Prof. Dr. Ramazan ÖZDEMİR'e, bilgi ve deneyimlerini büyük bir hoşgörü ve sabırla, cömertçe bizlere aktaran, yetişmemde büyük emeği olan, sadece kardiyojoloji alanında değil meslek dışı bilgi, düşünce ve ufkundan istifade ettiğim değerli hocam Prof. Dr. Hasan PEKDEMİR'e en derin saygılarımla beraber sonsuz şükran ve minnet duygularımı belirtmek isterim. Ayrıca değerli öğretim üyelerimiz Yrd. Doç. Dr. Jülide YAĞMUR, Yrd. Doç. Dr. Mehmet CANSER, Yrd. Doç. Dr. Necip ERMİŞ ve Yrd. Doç. Dr. Nusret AÇIKGÖZ'e sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, özverileri ile kardiyojoloji kliniğinde iyi bir çalışma ortamı kuran kardiyojoloji servisi, koroner yoğun bakım, koroner anjiyografi ünitesi, ekokardiyojografi ve holter ünitesi çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu günlere gelmemde sonsuz destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan annem, babam, kardeşlerim ve sevgili eşime;

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dr. Mehmet Hakan TAŞOLAR

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	ii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
A- Kalbin makrovasküler ve mikrovasküler dolaşımı ve fizyolojisi.	2
B- Endotel ve Nitrik Oksit	8
C-Kardiyovasküler sistemin dinamik egzersize cevabı	11
D- Yavaş koroner akım fenomeni	13
3. GEREÇ VE YÖNTEM	19
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ	30
7. ÖZET	31
8. SUMMARY	33
9. KAYNAKLAR	35

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yavaş koroner akım (YKA), tipik angina pectoris ve normal koroner anjiyografi ile birlikte epikardiyal koroner arterlerde kontrast madde akım hızının düşüklüğü ile karakterize anjiyografik bir tanıdır. İlk kez Tambe ve arkadaşları tarafından 1972 yılında tanımlanmıştır. YKA'nın etiopatogenezinde güçlü kanıtlarla, miyofibriler hipertrofi, miyofibriler dejenerasyon, hiperplastik fibromusküler kalınlaşma, luminal daralma, endotelyal dejenerasyon endotelyal disfonksiyon ve diffüz ateroskleroz gibi koroner akım rezervinin azalmasına yol açabilecek mikro ve makro vasküler hastalık bulguları tespit edilmiştir (1-7).

Eforla artan metabolik ihtiyaçlara karşı otheregölasyon mekanizmaları ile koroner akım ve miyokarda oksijen (O₂) taşınması artar. Aynı zamanda O₂ nin kandan alınma miktarı da artar, bu koroner sinüsün O₂ konsantrasyonunun düşüşüne sebep olur. Miyokardiyum daha fazla oranda glikolitik yolu kullanır ve koroner endotelden üretilen NO mitokondriyal metabolizmada değişikliklere yol açarak artan enerji ihtiyacını azaltmaya çalışır. Bu etkiyi yapa bilmesi için de sağlam bir endotele ihtiyaç duyar (8).

Endotelyal nitrik oksid sentetaz (eNOS) L-arginin'in L-siturillin'e oksidasyonu sırasında nitrik oksitin sentezinde görev alan enzimdir (9). Azalmış plazma eNOS düzeyleri endotelyal disfonksiyonun önemli bir göstergesidir. Bu çalışmada, YKA hastalarda, plazma eNOS düzeylerinin belirlenmesi ve eforla ilişkisini araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

A. KALBİN MAKROVASKÜLER VE MİKROVASKÜLER DOLAŞIMI VE FİZYOLOJİSİ

Kan akımı direnci fizyolojisi

Rijid tüplerden akan su üzerinde yapılan gözlemlerin sonucunda Poiseuille tüpte akıma karşı oluşan direncin (R), tüpün uzunluğu (L), sıvının viskozitesi (η) ile doğru orantılı ve tüpün yarıçapının dördüncü kuvveti (r^4) ile ters orantılı olduğunu göstermiştir.

$$R=8\eta L/\pi r^4$$

Poiseuille's eşitliği rijid tüplerden laminar ve pulsatil olmayan sıvıların akımı için kullanılabilir.

Vasküler direnç ve kan akımı arasındaki ilişki elektronların akışı için kullanılan Ohm kanunu ile de belirtilebilir. Burada akım perfüzyon basıncı/dirençtir. Tamamlanmış formül direncin ana belirleyicilerini de (yukarıda Poiseuille's eşitliğinde belirtilmiştir) içerir ve Poiseuille's kanunu adı verilir.

$$Q=PP\pi r^4/8\eta L$$

Q= Akım

PP= Perfüzyon basıncı

η = Akım direnci kanın viskozitesi

L= Damarın uzunluğu

r= Yarıçap'tır.

Bu formüle dayanarak, normal fizyolojik koşullarda damarın yarıçapı vasküler direnci belirleyen en önemli özelliktir ve kontrolü pek çok fizyolojik mekanizmanın en önemli sonlanma noktasıdır.

Periferik direncin kontrolünde, küçük arter ve arteriyollerin en önemli rolü oynadığı düşünülmektedir. Musküler damarlar, yüksek duvar kalınlığı/damar çapı oranına sahiptir. Söz konusu damarların bazal bir tonusu mevcuttur ve çapları tamamen açık formdan kapalı forma kadar geniş bir spektrum gösterir. Direnci etkileyici potansiyelleri oldukça fazladır. Buna karşın aorta gibi büyük ve kanın iletilmesinden sorumlu damarlar sadece % 10-20 oranında kasılabilirler. Hastalık durumu söz konusu olmadıkça periferik direnç ve kan akımı kontrolündeki rolleri oldukça önemsizdir.

Koroner arterlerin anatomisi ve dolaşım fizyolojisi

Epikardiyal koroner arterlerin anatomisi birçok kişide benzer olmakla birlikte kişiden kişiye değişiklik gösterebilir. Sağ ve sol koroner arterler, çıkan aortanın alt kısmında sinüs valsava denilen yapılardan köken alırlar. Sağ ve sol sinüs valsavadan sırasıyla sağ ve sol koroner arterler çıkarken, non-koroner sinüs valsavadan ise normalde koroner arter çıkmaz. Koroner arterlerin aortadan çıktıkları noktaya da ostium denir. Koroner arterlerin ostiumları, aortik sinüslerin anatomik yapılarından dolayı kapakların açılıp kapanmalarından etkilenmezler.

Sağ koroner arter, sağ ventrikülün ön 2/3'ünü, kalbin sağ kenarı, sağ atrium, interventriküler septumun arka 1/3'ü ve posteromedial mitral papiller kası besler. Sol ön inen arter interventriküler septumun ön 2/3'ünü, sol ventrikülün anterior ve lateral duvarını, anterolateral papiller kasın bir kısmını ve sağ ventrikülün anteromedial bölümünün 1/3'ünü besler. Sirkümfleks arter sol ventrikülün sol kenarı ve anterolateral mitral papiller kasın bir kısmını besler. Ayrıca atriyal dal ile sol atriyumun ön-yan ve arka kısmını besler.

Koroner dolaşım sistemi, vücudun gerekli O₂ ve besin ihtiyacının sağlanması için, kalbe yeterli miktarda kanın temininde önemli rol oynar. Vücudun metabolik ihtiyaçları hızlı şekilde değişebileceğinden, koroner sistemin de bu değişikliklere hızlı bir şekilde adapte olması gerekmektedir. Miyokardiyal O₂ sunumu (MVO₂) ve ihtiyacı arasındaki dengesizlik kalpte kontraktıl disfonksiyon, aritmiler, iskemi ve infarktüs gibi patolojilere neden olabilmektedir.

Koroner arterlerde oluşan akım karakteristik olarak pulsatildir (Sistolik ve diyastolik komponentleri içerir). Kanın miyokarda geçişi, sistol sırasında intramiyokardiyal damarlara bası yaparak, koroner arterlere doğru bir retrograd akım oluşmasına neden olur. Bunun sonucunda koroner akımın büyük bir kısmı diyastol sırasında oluşur ve bu akımın perfüzyon basıncı aortanın diyastolik basıncıdır. Miyokardın subendotelial tabakası ventrikülün diyastolik basıncının akıma karşı koyması nedeni ile hipoperfüzyona duyarlıdır (10).

İstirahat halindeki insanlarda koroner kan akımı yaklaşık 225 ml, yani kalp kasının bir gramı için 0.7-0,8 ml ya da total kalp debisinin %4-5' i kadardır. Ağır egzersizde kalp, debisini 4-6 katına çıkararak kanı normalden daha yüksek bir arteryel basınca karşı pompalar. Bu da kalbin yaptığı işi 6-8 kat artırır. Koroner kan akımı ise 3-4 kat artar. Artışın kalbin iş yükü oranında olmaması kalpteki enerji kullanım verimini artırarak kompanse etmeye çalışır.

Koroner Kan Akımı ve Direncin Düzenlenmesi

MVO₂ yeterli hemoglobin ile birlikte, sağlam bir koroner arteriyel ve kapiller sistemi gerektirir. Bu sistemin herhangi bir yerinde bozukluk, yetersiz MVO₂ ile sonuçlanır. Yani yeterli koroner kan akımına rağmen anemi, hemoglobinopati, karbonmonoksit zehirlenmesi veya hipoksi miyokardiyal iskemi oluşturabilir.

İnsanda normal koroner arterler 0.3 ila 5 mm çapındadır ve kan akımına karşı yeterli direnç oluşturmazlar. En yüksek kan akımı derecesinde bile insan epikardiyal arterleri boyunca direnç görülmez (11). Toplam koroner direncin %75'i arteriyel düzeyde gerçekleşir. Bu da prearteriyoler, arteriyoller ve kapiller seviyeden ibarettir (12).

Prearteriyoler damarlar, koroner damar direncinin %25-35'ini oluştururlar ve koroner kan akımının primer kontrol noktasını oluştururlar (12). Prearteriyoler direnç fonksiyonu prekapiller arteriyollerin başlangıç noktasında bir otoregülatuar basınç aralığı yaratmayı sağlar. Bu fonksiyon miyojenik otoregülasyon ve "shear stres" ile ilişkili akıma bağlı vazodilatasyonca düzenlenir. Arteriyoler damarlar koroner kan akımının metabolik düzenlenmesinde ana noktayı oluşturur ve koroner kan akımı direncinin % 40-50'sinden sorumludur. Bu direnç, nörojenik uyarı ve lokal vazoaktif ürünler ile kontrol edilir.

Özet olarak en küçük arteriyollerde (<30µm) metabolik vazodilatasyon ön planda oluşurken, orta boy arteriyoller (30-60 µm) miyojenik kontrolün ana noktasını oluşturur. Geniş arteriyoller ise (100-150 µm) akım temelli vazodilatasyon noktalarıdır (13).

Herhangi bir vasküler yatakta olduğu gibi miyokardiyal kan akımı da koroner arterlerin itici gücü ve koroner damar direnci arasındaki dengeye bağlıdır. Koroner damar direnci, metabolik kontrol, endotelial-hümorale kontrol, otonom kontrol, miyojenik kontrol, ekstrasvasküler basınç güçleri ve nöral kontrol gibi çeşitli kontrol mekanizmalarınca düzenlenir (Tablo 1). Bu kontrol mekanizmaları herhangi bir hastalık durumunda bozulabilir ve miyokardiyal iskemi ve daha ileri boyutlu patolojilere zemin hazırlayabilir.

Tablo 1. Koroner Dolaşımın Kontrolü

Mekanizma	Etken
Otonom kontrol	İntrinsik vazokonstriktör tonus
Metabolik aktivite	Egzersiz, iskemi
Miyojenik mekanizmalar	Sistolik ve diastolik etkileşimler
Nöral kontrol	Sempatik, parasempatik
Endotelial kontrol	ERF, EDCF
Farmakolojik	Dipiridamol, asetilkolin, adenozin, α , β agonistler ve antagonistler ve diğerleri

ERF: endotel kaynaklı gevşetici faktör , EDCF: endotel kaynaklı vazokonstriktör faktör

Koroner Sistemin Otonom Kontrolü

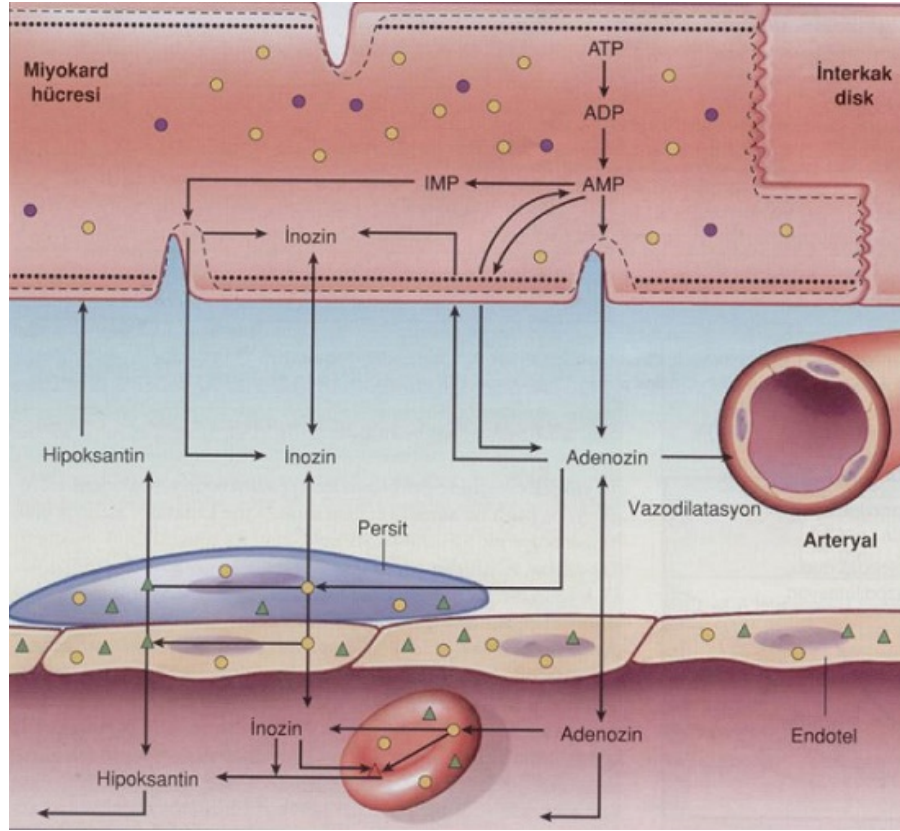
Koroner kan akımını saptayan en önemli faktör oksijen tüketimidir. Miyokardın oksijen tüketimi kalbin yaptığı iş ile orantılıdır; iş yükü arttıkça koroner kan akımı artar. MVO_2 'nin yükseliş ve düşüşlerinin miyokardın O_2 (enerji) ihtiyacına göre olması, koroner kan akımının kontrolünde en önemli noktalardan birisidir. Hemodinamide gelişen ani değişiklikler, kan akımında ani ve geçici değişikliklerle karşılanır ve aktivite durunca hızla dinlenme durumundaki sabit haline geri dönmeye başlar. Bu ana itici güçteki değişikliklere rağmen koroner kan akımının sabit seviyelerde tutulabilme yetisine “otonom kontrol” denir.

Koroner direnç ve akımın modülasyonunda en önemli mekanizma endojen otoregülasyondur. Daha önceki yapılmış çalışmalarda gösterildiği gibi bu mekanizma ile çeşitli perfüzyon basınçlarında kan akımı sabit bir seviyede tutulabilir ayrıca damarların dirençleri değiştirilerek çeşitli metabolik ihtiyaçlara karşı koroner kan akımı ayarlanabilir (14).

Otoregülasyon küçük arter, arteriyol ve venüller seviyesinde miyojenik ve metabolik cevaplara bağlı olarak oluşur. Miyojenik cevaplar da otoregülasyonda rol oynar, ancak metabolik cevaba nazaran koroner arter sisteminin otoregülasyonunda katkıları göreceli olarak daha düşüktür (15). Metabolik maddelerin miktarındaki değişiklikler bu mekanizmada daha önemli bir yere sahiptir.

Miyojenik cevap, basınç ve/veya akımdaki değişiklikler ile damarın direkt olarak tonusunu değiştirmesidir. Perfüzyon basıncı düştüğünde konstriksiyon, basınç arttığında ise dilatasyon arteriyollerde daha belirgin olarak gözlenir. Normal çalışan otoregülasyon dinlenme durumunda miyokardiyal iskemiye engeller. Stenoz distalinde azalmış perfüzyon basıncı dirence maruz kalan arterlerin otoregülatif genişlemesiyle kompanse edilemediğinde iskemi ortaya çıkar.

Metabolik ihtiyaçların arttığı koşullarda, adenin nükleotidlerinin yıkım ürünü olan adenzinin bölgesel olarak salınması koroner sistemin otoregülasyonunda anahtar bir rol oynamaktadır. Koroner miyokardiyal hücrelerde mitokondriyal oksidatif fosforilasyona bağlı olarak, yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin [adenozin trifosfat (ATP)] yıkımı ile adenzin monofosfat (AMP) bileşikleri oluşur. 5'-nükleotidaz enzimi AMP'den adenzin oluşumdan sorumludur (Şekil 1). Adenzin güçlü bir koroner dilatatördür ve üretimi O_2 sunum-istem dengesizliği sırasında artar. Adenzin koroner kan akımının metabolik düzenlenmesini sağlayan tek vazoaaktif faktör değildir. Nitrik oksit (NO), prostoglandinler, ATP'ye bağlı K^+ kanalları, miyokardiyal O_2 ve karbondioksit gerilimleri de metabolik regülasyona katkıda bulunurlar. NO metabolik uyarana yanıt olarak kan akımını artırır. Metabolizma NO üretimini iki yolla artırır; [1] hipoksi sonucu ile endotelden NO salınımı uyarılması, [2] koroner kan akımı ile vazodilatasyon. Her ne kadar hipoksi ile ilk hiperemi başlatılsa da akımla uyarılan dilatasyon bunun devamını ve kuvvetlendirilmesini sağlar. Prostoglandinler ve K^+ -ATP kanalları koroner kan akımını düzenlemede uyum içinde çalışırlar (16). Bir mediyatörün kaybı ya da inhibisyonu diğerinin upregülasyonu ile kompanse edilir.



Şekil 1. Miyokardiyal hücrelerde adenozin oluşumunun şematik gösterimi

Sempatik sinirler koroner arter ve venlerde yaygın olarak sonlanırlar. Sempatik sinirlerin uyarılması direkt vazokonstriktör etki gösterir ancak bu etkileri pozitif inotropik ve kronotropik etkiyle oluşan miyokard metabolizma artışına sekonder vazodilatasyonla yok edilir. Deneysel olarak parasempatik liflerin uyarılması Ach aracılı vazodilatasyon oluşturmalarına rağmen intakt organizmada negatif inotropik ve kronotropik etkiyle sekonder vazokonstriksiyona neden olur. Ancak vasküler parasempatik innervasyon çok az olduğu için bu etkisi de çok küçüktür.

Koroner Kollateral Dolaşım

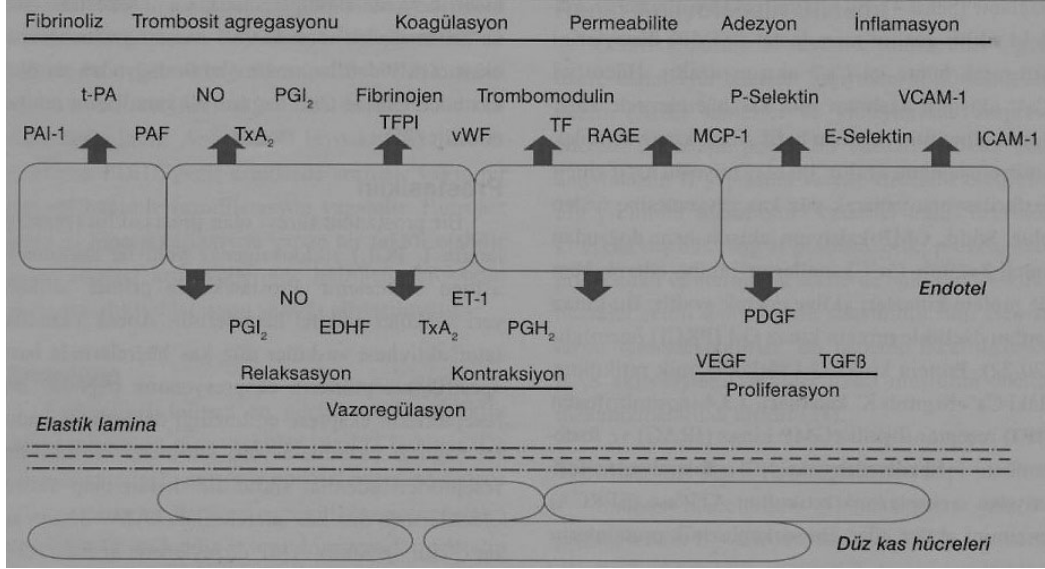
İnsan kalbindeki koroner arterler 50-200 µm çapında anastomozlar aracılığıyla birbirleriyle iletişim halindedirler. Normalde bu küçük kollateraller çok az kan akımına izin vermektedirler. Eğer koroner damarın herhangi bir yerinde darlık meydana gelirse, bu iki damar arasında basınç farkına neden olur, zamanla bu küçük kollateral damarlar genişler ve darlık gelişen damara doğru kan akımı sağlar. Böylece fonksiyonel

kollateral arterler iki koroner arterin uç dalları, yan dalları, aynı arterin dalları ve aynı arterin içinde (vazovazorumların aracılığı ile) gelişebilmektedir (17).

Koroner kollateral dolaşımın oluşum mekanizması ve uyarıcıları henüz net olarak bilinmemektedir (18). Hipoksinin büyük rol oynadığı düşünülmektedir. Hipoksi, vazodilatör metabolitlerin salınımına yol açar. Önceden var olan, düz kas içermeyen, mikroskopik kollateral damarlarda duvar stresi ve basınç artınca damar endotelinde hasar meydana gelir. Endoteldeki bu hasar, onarım mekanizmalarına, konstrikte ve dilate edici ajanlara cevap verebilen düz kas hücrelerine sahip geniş lümenli, kalın duvarlı damarların gelişmesiyle takip edilir. Fibroblast uyarıcı faktör, bu kollateral akımı arttırıcı etki gösterir. Önceden hipoksi ile oluşan bu kollateral damarlar, sonradan akımda yeterli düzelme olsa dahi devam edebilirler.

B. ENDOTEL VE NİTRİK OKSİT

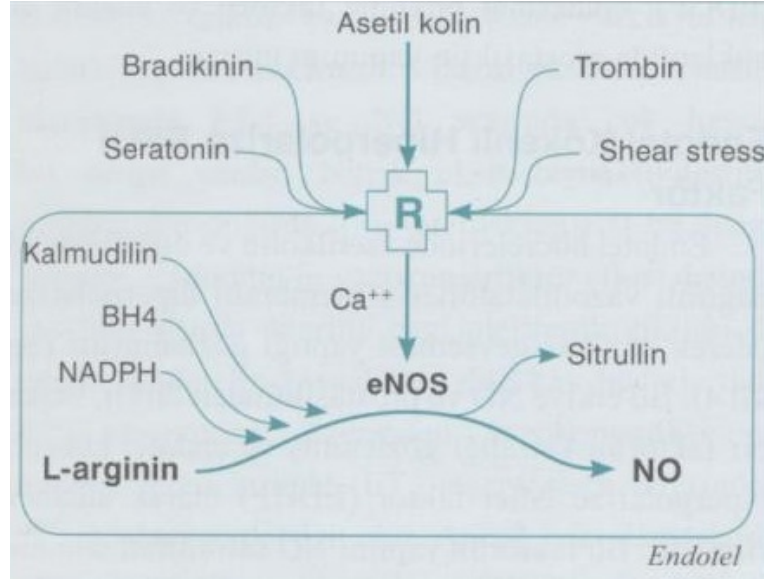
Vasküler endotel normal kan damarlarında bir dizi hemostatik fonksiyon sergiler. Kan lümeni ile vasküler düz kas hücreleri arasında endotel, kan kökenli sinyalleri ileten, lümendeki mekanik güçleri sezen ve bazı vazoaktif humoral faktörlerle vasküler tonusu düzenleyen tek katlı hücreler topluluğudur (19). Endotel vazomotor gerilimi, tromboz/fibrinolizi, büyüme faktörleri ve inhibitörleri salgılayarak vasküler hücre büyümesini, lökosit ve trombosit adezyonunu düzenler. Ayrıca lipid oksidasyonunda da önemli rol oynar (20,21). Endotel hücrelerinde vasküler tonusun idamesi için çok sayıda güçlü vazodilatör (NO, prostosiklin (PGI₂), hiperpolarize edici faktor, bradikinin, adrenomedullin vb.) ve vazokonstriktör (Endotelin-1 (ET₁), tromboksan A₂ (TXA₂), prostoglandin H₂ (PGH₂), anjiyotensin II, serbest radikaller, vb.) maddeler sentezlenir (şekil 2). Normalde endotel çeşitli sistemik, nörohümorale ve mekanik uyarana karşı vazodilatör özellikler sergiler. Uygunsuz cevap endotel disfonksiyonlu hastalardaki vasküler yanıtı karakterize eder (22).



Şekil 2. Endotel hücrelerinden sentezlenen mediyatörler

20. yüzyılın sonlarında yapılan çalışmalarla, asetilkolinin (Ach) endotel hücrelerinde muskarinik reseptörlere bağlanarak düz kas gevşetici etkide bulunduğu ve bu etkinin gözlemlenmesi için de sağlam bir endotele ihtiyaç duyduğu anlaşılmıştır (23). Bu etkiye neden olan mediyatöre başlangıçta endotel kökenli düz kas gevşetici faktör (EDRF) denirken, sonraki yıllarda EDRF'nin serbest bir radikal olan NO olduğu anlaşılmıştır.

NO, L-arginin'in L-sitürilline oksidasyonu sırasında ortaya çıkar (24). Bu metabolik yolda görev alan enzim ise nitrik oksid sentetaz (NOS) enzimi olup insanlarda 3 çeşit izoformu bulunmaktadır (25). Nöronal NOS (nNOS veya tip I), sitokinlerin indüklediği NOS (iNOS veya tip II) ve endotel kökenli NOS (eNOS veya tip III) (9). nNOS (tip 1 NOS), ilk olarak sinir dokusunda, eNOS (tip 3 NOS) ise endotel hücrelerinde tanımlanmış olup her ikisi de kalsiyum bağımlıdır. Bu iki enzim yapısal enzimler olup cNOS enzimleri olarak adlandırılır. iNOS (tip 2 NOS), ilk olarak endotoksinler ve sitokinler aracılığıyla karaciğer hücreleri ve makrofajlarda uyarılan bir enzim olarak tanımlanmıştır, kalsiyuma bağımlı değildir (24). İlk olarak makrofajlarda tanımlanan iNOS'un sadece proinflamatuvar sitokinler veya bakteriyel lipopolisakaritlerce uyarıldıktan sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir (26). NO'nun sentezlendiği bu reaksiyonda kofaktör olarak flavin mono nükleotid, flavin adenin nükleotid, kalmodülin, tetrahydrobiopterin (BH₄), kosubstrat olarak ise nikotinamide adenin dinükleotid fosfat ve oksijen kullanılmaktadır (27) (şekil 3).



Şekil 3. Nitrik oksit sentezi

R:agonist reseptörler ,NOS: Nitrik oksit sentetaz, BH4: tetrahidrobiopterin
NADPH: nikotinamide adenin dinükleotid fosfat

NO, hücre içi siklik guanozin monofosfat düzeylerini arttırarak sonuçta hücre içi kalsiyumu azaltıcı etki edip vazodilatasyona neden olur (21). NO'den farklı biçimde ET_1 ile olan vazokonstriksiyon yavaş başlangıçlıdır ve dakikalardan saatlere kadar sürebilir. Bazal tonus muhtemelen, ET_1 ve NO ile Angiotensin II ve PGI_2 arasındaki etkileşimlerle düzenlenir. Endotel, NO'yu damar lümenine doğru da salgılar. Böylece NO, trombositlerin ve lökositlerin endotel üzerine adezyonunu da inhibe eder. PGI_2 ile sinerjik çalışarak trombosit agregasyonunu da inhibe eder. Damar düz kas hücrelerinin büyümesini de inhibe eder. NO ayrıca koroner kan akımında akım aracılı (Ach aracılı) vazodilatasyonun yanısıra arteriyel yeniden düzenlemeye de katkıda bulunur.

Sağlıklı arterlerde, endotel kaynaklı vazodilatasyon, direkt düz kas hücresinin vazokonstriksiyonundan baskındır. NO salımı trombin, aggregate olan plateletler (serotonin, ATP, histamin, bradikinin ve akım kaynaklı vazodilatasyona bağlı artmış shear stres ile uyarılır. NO'ya zıt olarak, nitrovazodilatörler (nitrogliserin, nitroprussid) ve PGI_2 endotelden bağımsız olarak direkt düz kas üzerine etki ederler (19). NO ayrıca kemoatraktan sitokinler, lökosit adezyon molekülleri ve monositleri makrofajlara dönüştüren faktörlerin üretimini azaltarak inflamatuvar hücrelerin seçilimini ve

farklılaşmasını da inhibe eder. NO'daki azalmalar potansiyel olarak hassas aterosklerotik plaklardaki aktivasyon ve akut koroner sendromlarla ilişkilidir (28).

NO, metabolik uyarana yanıt olarak kan akımını artırır. NO'nun inhibisyonu hayvanlarda ve insanlarda koroner dolaşımında metabolik dilatasyonun büyüklüğünü azaltır (29). Metabolik uyarın NO üretimini en az iki mekanizmayla kuvvetlendirir; [1] endotelden hipoksi ile NO salınımının uyarılması, [2] koroner akım ile uyarılan vazodilatasyon. Her ne kadar hipoksi ilk hiperemiyi başlatsa da, akımla uyarılan dilatasyon bunun devamını ve kuvvetlenmesini sağlamaktadır.

Hiperlipidemi, sigara içiciliği, kontrolsüz hipertansiyon, kontrolsüz diyabet, postmenapozal östrojen kaybı, hiperhomosisteinemi, yaşlılık, ailede koroner arter hastalığı öyküsü gibi durumlar endotel işlev bozukluğuna zemin hazırlar. Endotel işlev bozukluğu damarlarda oksidatif stresin artışına neden olur. Bu artış lökosit toplanmasını, düşük yoğunluklu lipoproteinin intimaya giderek köpük hücreleri ve aterosklerotik plakları oluşturmalarını kolaylaştırır. Bu durumda eNOS' ın BH₄ veya L-arginin ile bağlanması bozulur. Sonuç olarak NO biyoaktivitesi azalırken, süperoksit (O₂⁻) ve peroksinitrit (ONOO⁻) yapımı artar. Ayrıca ONOO⁻, BH₄' i okside ederek daha çok eNOS'u bağlanmamış halde bırakır (30). NO'in en önemli antioksidan mekanizmalarından biri hücre içi O⁻ miktarını azaltmasıdır. Bunu hücre dışı süperoksit dismutaz (SOD) enziminin ekspresyonunu indükleyerek yapar. Böylece SOD, O₂⁻'in hidrojen peroksite dismutasyonuna neden olarak oksidatif stresi azaltır (31).

C. KARDİYOVASKÜLER SİSTEMİN DİNAMİK EGZERSİZE CEVABI

Egzersizde kardiyovasküler sistem, iskelet kası ile kalbe kan akımını artırırken, çalışmayan kaslara, iç organlara ve böbreklere olan kan akımını azaltır. Bu esnada beyine giden kan akımı belirli bir seviyede tutulur.

Çalışan kaslarda vasküler yatağın direnci, bölgesel vazodilatör etkiler ile azalır. Vücut yüzeyine yakın olan bölgelerde ısı transferini artırmak amacı ile vazodilatasyon oluşurken, çalışmayan kaslarda, batın içi organlarda ve böbreklerde nörohumoral cevaplara sekonder olarak vazokonstriksiyon meydana gelir. Büyük kas gruplarını içeren izotonik egzersizler sırasında toplam sistemik vasküler dirençte düşüş olur.

Artan metabolik ihtiyaçlara karşı otopregülasyon mekanizmaları ile koroner akım ve miyokarda O₂ taşınması artar. Aynı zamanda O₂ nin kandan alınma miktarı da artar,

bu koroner sinüsün O₂ konsantrasyonunun düşüşüne sebep olur. Miyokardiyum daha fazla oranda glikolitik yolu kullanır ve koroner endotelden üretilen NO mitokondriyal metabolizmada değişikliklere yol açarak artan enerji ihtiyacını azaltmaya çalışır.

Egzersiz sırasında kardiyak debideki artışı sınırlayan faktör, kalbe dönen kan miktarıdır. Venöz dönüşü artırabilmek için venöz rezervlerdeki kan miktarının azaltılması gerekir, bu sistemik venokonstriksiyon ile sağlanır. Böylece venöz rezervlerdeki kan kalbe ve arteriyal dolaşıma katılır. Çalışan iskelet kasları venöz sistemdeki kapaklara beraber kanın kalbe geri dönüşü için bir pompa şeklinde fonksiyon görürler. Bu sırada artan solunum sayısı intratorasik basıncın negatifliğini artırarak sağ kalbe gelen kan miktarını direkt olarak artırır.

Adrenerjik aktivitenin artışı ve parasempatik aktivitenin azalması, kalp hızının yükselmesine (maksimum egzersiz ile 3-5 katına kadar çıkar), atriyoventriküler iletinin hızlanmasına ve kontraktilitenin artışına yol açar. Kasılmanın kuvvetinin ve hızının artışı adrenerjik stimülasyon (cAMP yolu ile) aracılığı ile oluşur. Ayrıca miyofilamentlere ulaşan Ca⁺⁺ miktarı güç-frekans ilişkili mekanizması ile artar, bu da miyokard kasılması üzerinde aynı etkilere sebep olur. Yukarıda bahsedilen mekanizmalar CA⁺⁺'nin geri alınımı ve miyofilamentlerin Ca⁺ duyarlılığı üzerinde de etkilidir. Sonuçta miyokardın gevşemesi de hızlanır, yani artmış kalp hızlarında relaksasyon bozulmaz.

Kalp hızının ve atım hacminin artışı diyastol süresinin kısılmasına neden olur, yani ventrikül dolumu istirahat koşullarına kıyasla çok daha hızlı olmaktadır, bu ise kısmen relaksasyon hızının yükselmesi ile başlar. Kontraksiyonun kuvvetini yükselten mekanizmalar (adrenerjik uyarı, güç-frekans ilişkili mekanizma) aynı zamanda daha düşük ventrikül basınçlarında diyastolik dolumun hızlanmasına yol açarlar.

Egzersiz sırasında kontraktilitenin ve atım hacminin artması nedeni ile sistolik kan basıncı yükselirken, sistemik vasküler direncin azalması ile diyastolik basınç düşer. Yani nabız basıncı artar. Minimum ventrikül diyastolik basıncı düşer ancak end diyastolik basınçta çok küçük değişiklikler olur veya sabit kalır (8, 32-35).

D. YAVAŞ KORONER AKIM FENOMENİ

Kliniğe göğüs ağrısı ile başvuran ve miyokardiyal iskemi düşünülerek yapılan koroner anjiyografide normal koroner arterler saptanan hastalarda göğüs ağrısının nedenini açıklamak klinikte sık karşılaşılan bir durumdur. Göğüs ağrısı olan ve miyokard iskemisinin efor testi ya da miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) ile ortaya konduğu, ancak normal koroner arter anatomisine sahip hastalar "Sendrom X" olarak tanımlanmıştır (36). Bu hastalarda anjina nedeninin koroner yatağın vazodilatör kan akımının azalması sonucu gelişen miyokard iskemisi olduğu gösterilmiştir (37,38).

YKA, tipik anjina pectoris ve normal koroner anjiyografi ile birlikte verilen kontrast maddenin damar lümenini doldurma ve boşalma hızının yavaş olması ile karakterize anjiyografik bir tanıdır. Bu tanımlama ile kez Tambe ve ark. tarafından 1972 yılında yapılmıştır (1). Her ne kadar YKA'nın anjiyografik özellikleri iyi bir şekilde tanımlansa da klinik önemi ve etyopatogenezi hakkında bilgiler hala yetersizdir. Etyopatogenesinde Sendrom X'te olduğu gibi oksijen hemoglobin uygunsuzluğu, vazomotor ve endotel disfonksiyonu suçlanmakta ve hastalığın mikrovasküler düzeyde olduğu düşünülerek "mikrovasküler anjina" adı verilmektedir (39-41). YKA olan hastalarının ventriküllerinden alınan biyopsi örneklemelerinde kapiller endotelinde kalınlaşma, lümen daralması, nükleusun normal morfolojisini kaybetmesi ve piknoz gibi küçük damar hastalığının histopatolojik bulguları gösterilmiştir. Ayrıca bunun desteklenmesi için mikrovasküler yapıyı etkileyen dinamik komponentlerin de net bir şekilde ortaya konulması gerekmektedir (2,3,42). YKA hastalarının yakınmaları genellikle atipik anjina karakterinde olup hastaların istirahat elektrokardiyografilerinde non-spesifik değişiklikler izlenmektedir. Yapılan efor testleri ve MPS'ler genellikle iskemik açıdan negatif bulunmaktadır (43-48).

Tambe ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada koroner yavaş akımın intrakoroner dipridamol infüzyonu ile normale döndüğü gösterilmiştir (1). Dipridamol, adenosinin vasküler endotel ve eritrositlere uptake'ini inhibe eden bir pirimidopirimidin bileşiğidir (49-51). Böylece koroner arterlerde vazodilatasyona neden olarak koroner kan akımını arttırmaktadır. Aynı çalışmada intrakoroner olarak uygulanan nitrogliserin infüzyonunun bu hastalarda koroner akımı normale döndürmediği de saptanmıştır. Bunun nedeni nitrogliserinin ancak 200 µm 'den büyük çaplı koroner arterleri dilate etmesidir. Oysa dipridamol 200 µm'den daha küçük damarlara da etki edebilmektedir.

Tüm bunlar YKA patofizyolojisinin mikrovasküler seviyede olduğunu desteklemektedir. Mosseri ve ark. yaptığı bir çalışmada YKA hastalarında dipridamol infüzyonu sonrası koroner vasküler rezervin azaldığı saptanmıştır (2). Bu bulgu da hastalığın dinamik karakterinin olduğunun bir göstergesi olabilir. Yine aynı çalışmada YKA tespit edilen 6 hastanın yapılan sağ ventrikül biyopsilerinde miyofibriler hipertrofi ile beraber küçük çaplı koroner arterlerde fibromusküler hiperplazi saptanmıştır. Bu anatomopatolojik bulgular koroner akım azalmasına yol açan koroner rezistans artışından sorumlu olabilir (2,52). Normal koroner arterleri ve akımı olan (dilate kardiyomiyopati tanısı amacı ile) hastalarda yapılan histopatoloji çalışmalarında hücre çekirdeğinde ve mitokondrisinde hafif değişiklikler izlenmekte ancak arterioller ve kapiller damarlarda her hangi bir anormallik saptanmamaktadır (53). Oysa Mangieri ve ark. tarafından yapılan YKA hastalarının sol ventrikül endomiyokardiyal biyopsilerinin ışık ve elektron mikroskopik çalışmasında akım rezistansında artışla sonuçlanabilecek küçük damar hastalığını düşündüren yama tarzında histopatolojik anormallikler saptanmıştır. Bu hastalarda hücre ödemi ve endotelyal kalınlaşma lümen çapında azalmayla sonuçlanmaktadır. Ayrıca elektron mikroskopisi incelemelerinde olağan çekirdek yapısının kaybolduğu, nükleolemmada birçok indentasyonların ve piknozisin olduğu saptanmıştır (3). Yine çalışmada aynı hasta grubunda akım yavaşlamasının nitrogliserin ile düzelmediğini, dipridamol ile tüm etkilenen damarlarda akımın normalize olduğunu görmüşlerdir. Sonuç olarak tüm bu histopatolojik bulguların intrakoroner dipridamol infüzyonu ile düzelen fonksiyonel mikrovasküler obstrüksiyona eşlik ettiği gösterilmiştir (3). Bununla birlikte YKA'nın tüm bu histopatolojik bulgulara bağlı olarak mı ortaya çıktığı ya da yavaş akım etkisi ile mi bu histopatolojik bulguların geliştiğinin anlaşılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Yine, mikrovasküler vazodilatör özelliği olan ve kalsiyum kanal blokeri olarak bilinen mibefradil, YKA'lı hastalarda koroner akımı belirgin ölçüde düzeltmiştir (54). Bütün bu çalışmaların sonuçları ile mikrosirkülasyondaki bozukluk açık olarak ortaya çıkarılmıştır.

Günümüzde gelişen teknoloji ile intravasküler ultrasonografi (IVUS) tekniği, fraksiyone akım rezervi (FFR) ve intrakoroner basınç (pressure-wire) ölçümlerinin ile koroner arterlerin yapısı ve fonksiyonları ileri boyutta incelenebilmektedir. Önceki çalışmalarda anjiyografik olarak normal koroner arterlere sahip olan hastalarda diffüz aterosklerotik sürecin kanıtlarının olduğu, bu hastaların bazılarının gerçekte lümen

daralması ve düzensizliğine yol açmayan koroner arter hastalığı olduğu gösterilmiştir (55-61). Pekdemir ve ark. yaptığı bazı çalışmalarda, YKA'sı olan hastaların epikardiyal koroner arterlerinde, diffüz, non-obstruktif yaygın kalsifikasyon, intimal kalınlaşma ve damar duvarında aterom plakları olduğunu saptamıştır (62-64). Yine bu çalışmalarda, koroner mikrosirkulatuvar sistemde direnç artışını gösteren proksimal-distal koroner arter basıncı arasında ve FFR değerleri arasında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptandı. Sonuç olarak bu çalışmalar ile YKA'nın küçük ve büyük damarları tutan ve mikrovasküler dirençte artışa sebep olan aterosklerotik bir süreç olduğu kanaatine varılmıştır.

Daha önce belirtildiği gibi (65-68) miyokardın metabolik ihtiyaçları arttığında arteriolar ve kapiller vasodilatasyon ortaya çıkarak miyokardiyal perfüzyonda artışa yol açar. Koroner kan akımı miyokardiyal perfüzyon basıncında değişikliklerle sabit tutulur (otoregülasyon) (69). Koroner dolaşımın düzenlenmesinde, daha çok küçük arter ve arteriyoller düzeyinde olan endotel aracılı bu otoregülasyonun en önemli araçları NO ve endotelin'dir. Koroner arter hastalarında endotel fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Bu düşünceden yola çıkarak Sezgin ve ark (7) yaptığı çalışmada brakial arterde akım aracılı dilatasyonun YKA'lı hastalarda kontrol grubuna göre belirgin biçimde bozuk, nitrogliserine olan dilatör yanıtın azalmış ve bu disfonksiyonun akımın yavaşlama derecesi ile direkt ilişkili olduğu bulunmuştur. Pekdemir ve ark (62,70), istirahatte ve gerek atrial "pacing" gerekse egzersiz ile oluşturulan stres sonrasında, periferik kan ve koroner sinüste ET-1 konsantrasyonlarını yüksek, NO konsantrasyonlarını düşük bulmuşlar ve endotel fonksiyonlarının bozulduğunu desteklemişlerdir (70-72). YKA'lı hastalarda, tüm bu patogenetik olayların gösterdiği gibi, koroner endotelial disfonksiyon, mikrovasküler direnç ve iskeminin sonucu olarak anjina pektorisin gelişmesi kaçınılmazdır.

Klinik

Bu hastaların, genel demografik özellikleri hakkında yeterli bilgi yoktur. YKA'lı hastalar, kararlı anjina pektoris (73-75) kararsız anjina pektoris ve ST yükselmesiz miyokard infarktüsü (75), ST yükselmeli miyokard infarktüsü (76,77), senkop (78), ciddi aritmiler (79) ve ani kardiyak ölüm (80) şeklinde ortaya çıkabilirler. Bazen de koroner anjiyografi işlemi esnasında refleks olarak oluşabilir (77). Bu hastalar, genelde

verilen antiiskemik tedaviye iyi yanıt verirler. Hastaların %84'ünde 2 yıl içinde göğüs ağrısı tekrarlar. Avşar ve ark. (81) tarafından yapılan çalışmada YKA'lı hasta grubunda hipertansiyon %52,6, sigara içme %26,8, ailede koroner arter hastalığı öyküsü %22,7, dislipidemi %27,8, diyabetes mellitus %26,8 oranında saptanmıştır. Bu hastaların demografik özellikleri hakkında daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tanı

Tambe ve ark. (1) tarafından 1972'de tanımlanmasından günümüze kadar YKA'nın anjiyografik olarak değerlendirilmesi görsel olarak yapılmaktaydı. TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) çalışma grubunun 1985 yılında oluşturduğu TIMI akım derecelendirilmesi (TIMI flow grading), özellikle akut miyokard infarktüsli hastalarda trombolitik tedavi sonrası koroner arter açıklığı ve akım hızını değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır (82) (Tablo-2). Trombolitik ajanın etkinliği ve kötü sonuçlar açısından yüksek riskli olan hastaları seçmek için bu derecelendirme kullanılmıştır (76-78 83-85).

Tablo-2: TIMI akım derecelendirmesi

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

1994 yılında görsel değerlendirme ile gözlemciler arasında kişisel farklılıklar olabileceği düşüncesinden yola çıkarak koroner akımı standardize etmek için TIMI-4 çalışmasında TIMI kare sayısı (The TIMI frame count) kavramı geliştirilmiştir (86). 1996 yılında Gibson ve ark. kullanılan bu yöntemi objektif ya da kantitatif olarak değerlendirebilecek şekilde geliştirdiler. Bir koroner arterin kontrastla dolmaya başlamasından distalde belirlenmiş referans bir noktaya ulaşması için gereken zaman

sine-kare sayısı (cineframe) olarak hesaplanmıştır. İlk kare, arter orijinini tamamiyle doldurup her iki kenarına dokunması ve ilerlemeye başlaması olarak; son kare ise, her bir koroner arter için belirleyici bir distal damara ulaşması olarak belirlenmiştir. Sol ön inen arter (LAD) için bıyık “moustache” olarak adlandırılan distal bifurkasyon, sirkumfleks arter (Cx) için sorumlu lezyonu kapsayan en uzun dalın distal bifurkasyonu, sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arterin (PL) ilk yan dalının çıktığı yer son nokta olarak alınmıştır. İlk ve son kare arasındaki fark kare sayısı olarak değerlendirilmiştir. LAD’de 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 çıkmaktadır. Bundan dolayı LAD’nin dolması için gereken TIMI kare sayısı 1,7 katsayısına bölünerek LAD için “düzeltilmiş kare sayısı” (corrected TFC) elde edilmiştir (87). Normal koroner arterlere sahip hastadan elde edilen ve LAD için $36,2 \pm 2,6$, Cx için $22,2 \pm 4,1$, RCA için $20,4 \pm 3,0$ kare olarak saptanan ve standart değerler olarak alınan bu değerlerin üzerinde kare sayısına sahip olanlar YKA olarak adlandırılmıştır.

Tedavi

YKA etyolojisinde ateroskleroz, mikrovasküler direnç ve endotel disfonksiyonu rol oynadığından tedavi protokolleri de bu faktörler ışığında geliştirilmiştir. Ancak hala oturmuş bir tedavi protokolü yoktur.

Kurtoğlu ve ark.nın yaptığı çalışmada YKA tespit edilen 25 hastaya 1 ay süre ile oral dipridamol tedavisi verilmiş, yapılan kontrol koroner anjiyografilerde hastaların TIMI kare sayılarının büyük ölçüde düzeldiği ve bu etkinin özellikle çapı 200 μm ’nin altındaki damarlarda dipridamolün oluşturduğu vazodilatasyondan kaynaklandığı rapor edilmiştir (4). Demirkol ve ark (76) MPS ile iskeminin gösterilmiş olduğu YKA’lı hastalara oral dipridamol tedavisi vermiş ve kontrol olarak yapılan MPS’lerde 17 kişinin hepsinde de perfüzyonun düzeldiğini göstermişlerdir. Vazodilatör özelliği olan bir T-tipi kalsiyum kanal blokeri olan mibefradil, anjiyografi esnasında, çiğnemedi 30 dakika sonra koroner akımı düzeltmiş, oral kullanımında ise angina sıklığını azaltarak hayat kalitesini arttırmıştır (54). Akçay ve ark.’nın yaptığı çalışmada ise YKA hastalarına verilen nebivolol tedavisinin 6 aylık süreçte oksidatif stres parametrelerinde azalmaya neden olduğu, bunun ateroskleroz sürecinin erken döneminde faydalı etkilerinin

olabileceđi ve kardiyovasküler mortalitede azalmaya neden olabileceđi vurgulanmıřtır (88). Antiiskemik tedavi yanında endotel fonksiyonlarını dűzenlemek amacıyla anjiotensin dűnűřtűrűcű enzim inhibitűrleri, statinler (antiinflamatuvar ve antitrombotik pleotropik etkileri nedeni ile) vs. verilebilir (89-91).

Koroner akım yavařlamasının primer ve elektif perkűtan translűminal koroner anjioplasti sırasında ciddi darlıđa sahip olanlarda, kardiyak yapılardaki hasara refleks yanıt olarak mikrovaskűler direnç artıřı ile trombolitik yapılmıř hastalarda koroner arter ektazilerinde gűrűlebildiđi gűz űnűne alındıđında, YKA'nın koroner dolařımı etkileyen patolojik bir sűrecin sonucu olduđu dűřűnűlebilir. Bu yűzden YKA'yı ayrı bir klinik ve patolojik durum olarak mı, yoksa aterosklerotik sűrecin ve mikrovaskűler metabolik regűlűasyonun bir sonucu olarak mı deđerlendirmenin dođru olduđu tam olarak ađıklıđa kavuřmamıřtır.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta Popülasyonu ve Çalışma Dışlanma Kriterleri

Çalışmaya, prospektif olarak İnönü Üniversitesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalında Ocak 2011 - Temmuz 2011 tarihleri arasında yapılan koroner anjiyografiler içerisinde, en az bir koroner arterinde YKA saptanan 22 hasta (19 erkek, 3 kadın; yaş ortalaması $48,5\pm 10,9$) dahil edildi. Karşılaştırma için aynı demografik özelliklere sahip anjiyografisi normal koroner akıma sahip olan 17 sağlıklı birey (12 erkek, 5 kadın; yaş ortalaması $48,7\pm 9,6$) ile de kontrol grubu oluşturuldu. Her bir deneğin, hastanemizin etik kurulu tarafından onaylı yazılı izinleri alınıp çalışma hakkında bilgilendirilmeleri sağlandı.

Çalışmada dışlanma kriterleri:

- En az bir koroner arterinde tıkaçıcı koroner arter hastalığı,
- Kalp kapak hastalığı,
- Tansiyonu 140/90 mmHg'nin üzerinde olması,
- Sinüs ritminde olmayan ve kalp bloğu,
- Konjestif kalp yetmezliği ya da kardiyomyopatisi,
- Kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği varlığı,
- Vücut kitle indeksi 30 ve üzeri olması,

- Diabetes mellitus,
- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı,
- Periferik arter hastalığı,
- Konjenital kalp hastalığı,
- Ek sistemik bir hastalığı varlığı, olarak tanımlandı.

Koroner anjiyografi

Hastaların tümüne, “Philips Integris 5000, Netherland” marka koroner anjiyografi cihazıyla, femoral ve radial arter yollarla standart koroner anjiyografi işlemi uygulandı. Koroner anjiyografi sonuçları, hastaların eNOS değerlerinden habersiz 2 gözlemci tarafından değerlendirildi. Opak maddenin ölçümü ve YKA örneğinin saptanması için Gibson ve ark.’nın (87) TIMI kare sayısı yöntemi kullanıldı. Her bir koroner arter için distal belirleyici noktalara kontrastın ulaşması için geçen zaman kare sayısı olarak ifade edildi. Başlangıç noktası olarak, kontrast maddenin arterin her iki kenarına değip ilerlemeye başladığı an; son nokta olarak, kontrast maddenin LAD için moustache (bıyık) denilen distal dallanma noktasına ulaştığı, RCA için posterolateral arterin ilk yan dalını verdiği ve Cx için en uzun dalın distal bifurkasyonu görüntülediği an alındı. LAD diğerlerinden daha uzun seyirli olduğu için bulunan değer 1,7’ye bölünerek standardize edildi. LAD için $36,2 \pm 2,6$, Cx için $22,2 \pm 4,1$, RCA için $20,4 \pm 3,0$ değerlerinin verilen standart sapmaları üzerinde kare sayısına sahip en az bir koroner arteri olan hastalar, dışlama kriterleri göz önüne alınarak, YKA olarak belirlendi (87).

Efor testi

Her iki gruba Bruce protokolüne göre submaksimal efor testi (200 veya maksimal kalp hızının %15 eksiğine ulaşılan kadar) uygulandı. Egzersiz Stres Testi (EST) protokolünde uygulanan şiddet, katılımcının maksimal kalp atım sayısına bağlı “Maksimal Kalp Atım Sayısı = $220 - \text{yaş}$ ” formülüne göre bilgisayara yüklü program aracılığı ile otomatik olarak hesaplandı. EST’nin sonlandırılmasında maksimal kalp atım hızına erişilmesi, test sürecindeki iş yükünün tolere edilemeyecek durumda olduğunun beyan edilmesi ve klinik endikasyonlardan herhangi birinin oluşması dikkate alındı.

Biyokimyasal analizler (Kan eNOS düzeyi ölçümü)

Hasta ve kontrol örneklerinin biyokimyasal analizlerinden, total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL), trigliserid, lökosit, platelet, ortalama trombosit hacmi (OTH), glukoz, kan üre azotu (BUN), kreatinin, C reaktif protein (CRP) ve beyin natriüretik peptit (BNP) değerlerinin ölçümü yapıldı.

Efor öncesi ve efor sonrası hastalardan, teste girmeden 5 dakika önce ve test bitiminden 5 dakika sonra eNOS seviyelerini ölçmek için 10 ml'lik vakumlu steril K3-EDTA tüpe kan örnekleri alındıktan sonra, 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve serumu ve plazması ayrıldı. Plazmalar, 1.5 ml'lik ependorf tüplere alınarak, derin dondurucuda -40 °C'de çalışma gününe kadar saklandı. Çalışma günü çözdürülüp çalışıldı. Bütün örnekler toplandıktan sonra, eNOS kiti (Uscn Life Science Inc. Wuhan, China, E90868Hu, L101129537) ELISA yöntemi ile ölçüldü.

İstatistiksel Analizler

Verilerin analizi SPSS 17,0 bilgisayar istatistik programı (SPSS Inc, Chicago, A.B.D) kullanılarak değerlendirilmiştir. Değişken değerler \pm standart sapma, kategorik değerler yüzde olarak ifade edildi. Her iki grup arasında kategorik değişkenler Pearson Chi-square testi veya Fisher's exact chi-square testi, devamlı değişkenler independent student's-t testi ile karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol grubunda egzersiz öncesi ve sonrası plazma eNOS, BNP, CRP düzeyleri karşılaştırılmasında Paired t-testi kullanıldı. TIMI kare sayısı ve plazma eNOS, BNP, CRP seviyeleri arasında ilişki Pearson korelasyon testi ile test edildi. Tüm analizde $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma gruplarının klinik özellikleri ve her üç koroner arter için hasta ve kontrol grubu TIMI frame sayıları tablo 3'de gösterilmiştir. Yaş ortalaması, cinsiyet, sistolik ve diyastolik kan basınçları, total kolesterol düzeyleri, sigara kullanımı, koroner arter hastalığı ve aile hikayesi bakımından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Hasta grubunda bir hastanın EKG'sinde sol dal bloğu mevcuttu. Beş YKA'lı hastada koroner anjiyografi esnasında kontrast madde enjeksiyonu ile 2-3 mm ST depresyonu ve göğüs ağrısı oldu. Egzersiz testi esnasında, 7 YKA'lı hastada 2 mm'nin üzerinde ST depresyonu ve göğüs ağrısı olması nedeniyle test sonlandırıldı. Kontrol grubunda hem anjiyografi işleminde hem de efor testi esnasında göğüs ağrısı olmadı.

Tablo 3. Hasta grupları ve kontrol grubu klinik karakteristikleri.

Yaş (yıl)	48,5 ± 10,9	48,7 ± 9,6	AD
Erkek cinsiyet n(%)	19 (% 86,4)	12 ± (%70,6)	AD
Total kolesterol (mg/dl)	191,4 ± 39,9	190,9 ± 41,6	AD
LDL kolesterol (mg/dl)	121,1 ± 31,7	117,8 ± 36,9	AD
HDL kolesterol (mg/dl)	36,4 ± 8,0	40,8 ± 8,4	AD
Trigliserit (mg/dl)	172,6 ± 82,0	157,5 ± 91,2	AD
Sigara n(%)	14 (%63,6)	11 (%58,8)	AD
Açlık kan şekeri (mg/dl)	101,9 ± 12,1	96,6 ± 8,7	AD
Aile hikayesi n(%)	13 (% 54,2)	9 (%60,0)	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	127,3 ± 17,4	124,8 ± 16,2	AD
Diastolik kan basıncı (mmHg)	82,5 ± 12,6	79,9 ± 11,8	AD
Kalp hızı (atım/dk)	85 ± 15	79 ± 21	AD
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	61,1 ± 3,8	61,1 ± 3,9	AD
TIMI kare sayısı	49,4 ± 11,7	19,9 ± 5,9	P < 0,0001

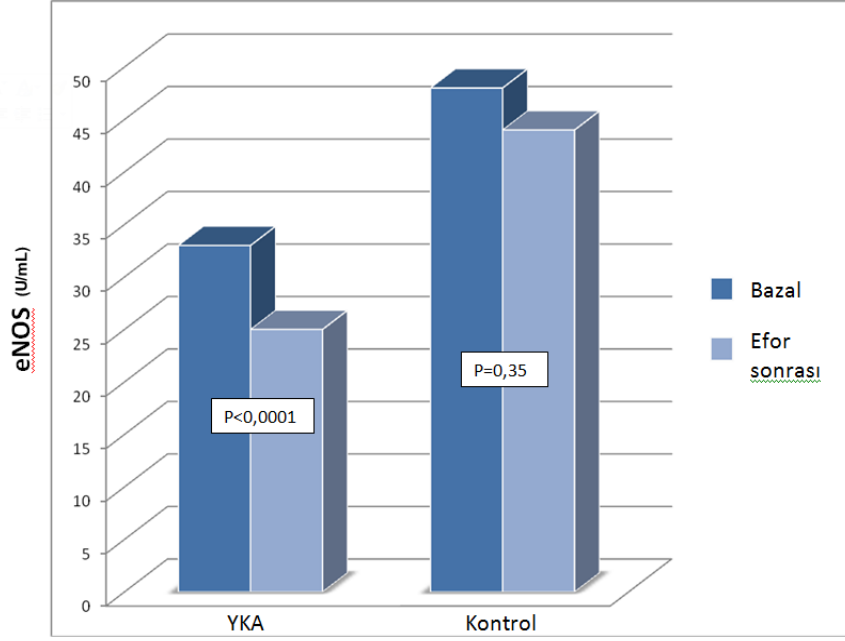
AD; Anlamlı değil

Bazal ve efor sonrası hasta ve kontrol grubunun plazma eNOS, BNP, CRP ve OTH düzeyleri tablo 4’te verilmiştir. Bazal plazma eNOS düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü ($32,58 \pm 21,36$, $48,16 \pm 24,35$, $p = 0,040$). Efor sonrası plazma eNOS düzeyi hasta ve kontrol gurubunda karşılaştırıldığında, hasta grubunda anlamlı derecede daha fazla düştüğü gözlendi ($25,02 \pm 17,69$, $44,13 \pm 17,39$, $p=0,002$).

Tablo 4. Bazal ve efor sonrası plazma eNOS, BNP, CRP ve OTH değerleri

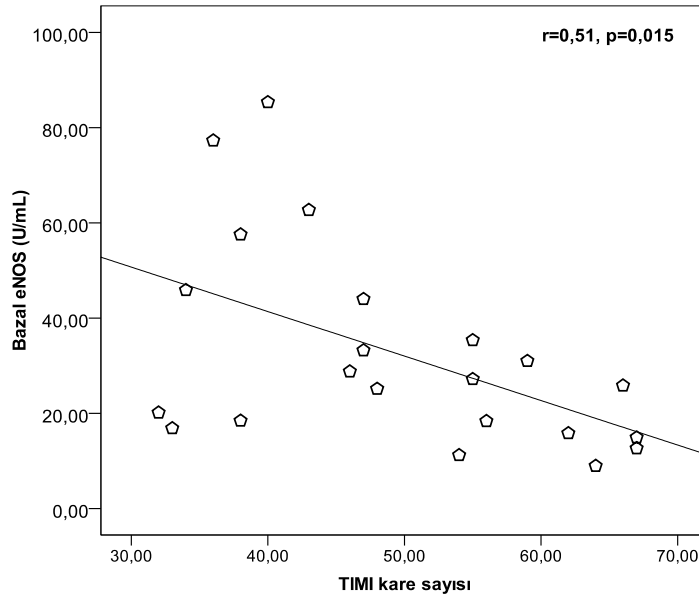
	YKA (n=22)	Kontrol (n=17)	P değeri
eNOS			
Bazal	$32,58 \pm 21,36$	$48,16 \pm 24,35$	$p = 0,040$
Efor sonrası	$25,02 \pm 17,69$	$44,13 \pm 17,39$	$p = 0,002$
BNP			
Bazal	$98,01 \pm 47,72$	$82,10 \pm 34,86$	AD
Efor sonrası	$106,38 \pm 51,32$	$88,57 \pm 36,57$	AD
CRP			
Bazal	$2,19 \pm 1,9$	$1,68 \pm 1,8$	AD
Efor sonrası	$2,35 \pm 2,05$	$1,94 \pm 1,9$	AD
OTH	$9,21 \pm 2,5$	$7,77 \pm 0,90$	$p = 0,027$

YKA’lı hastalarda bazal plazma eNOS değeri ile efor sonrası plazma eNOS değeri karşılaştırıldığında eforla birlikte plazma eNOS düzeylerinin çok anlamlı derecede azaldığı gözlenirken ($32,57 \pm 21,36$, $25,02 \pm 17,69$, $p<0,0001$), kontrol grubunda ise bazal plazma eNOS değeri ile efor sonrası plazma eNOS değeri azalma eğiliminde olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ($48,16 \pm 24,35$, $44,13 \pm 17,39$, $p=0,35$) (şekil 4).

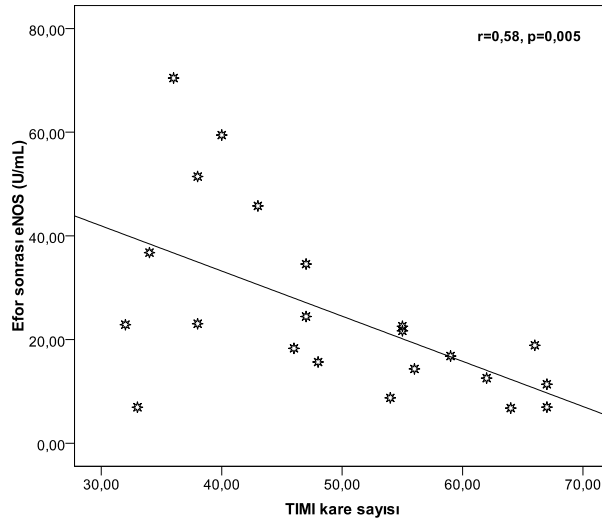


Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunda bazal ve efor sonrası plazma eNOS düzeyleri

Hem hasta grubunda hem de kontrol grubunda, bazal ve efor sonrası plazma BNP ve CRP düzeyleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak bir fark izlenmedi. YKA'lı hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında OTH, YKA'lı hastalarda anlamlı derecede daha yüksekti ($9,21 \pm 2,5$, $7,77 \pm 0,90$, $p=0,027$). YKA'lı hastalarda, TIMI kare sayıları ile hem bazal hem de efor sonrası plazma eNOS düzeyleri arasında ciddi korelasyon vardı ($r=0,51$, $p=0,015$, $r= 0,58$, $p =0,005$, sırasıyla) (şekil 5,6).

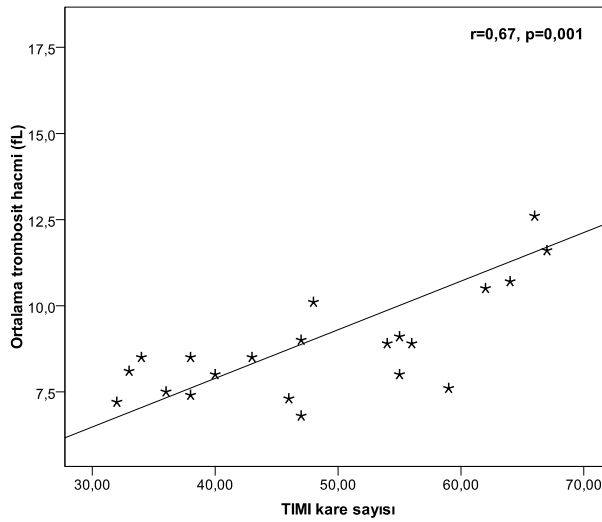


Şekil 5. TIMI kare sayısı ile bazal plazma eNOS düzeyi arasındaki ilişki.

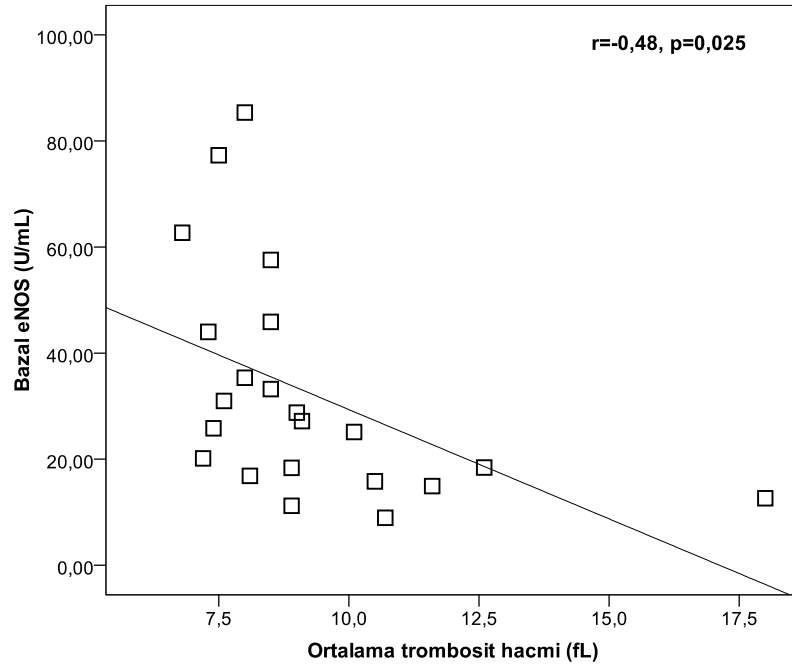


Şekil 6. TIMI kare sayısı ile efor sonrası plazma eNOS düzeyi arasındaki ilişki.

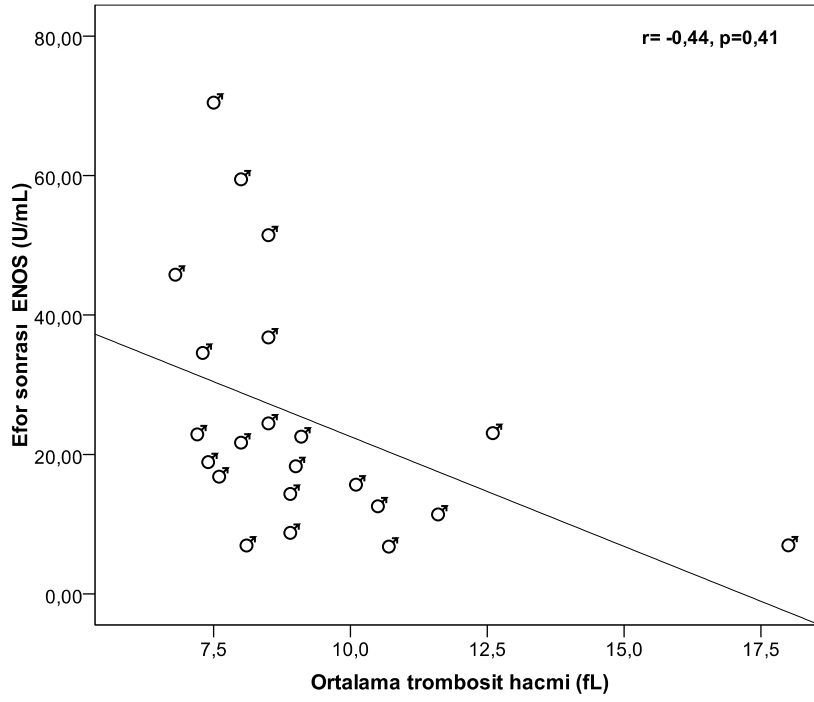
YKA'lı hastalarda TIMI kare sayıları ile OTH arasında da belirgin korelasyon izlendi ($r=0,44$, $p=0,04$) (şekil 7). Ayrıca YKA'lı hastalarda OTH ile hem bazal hem de efor sonrası plazma eNOS seviyeleri arasında negatif korelasyon vardı ($r=-0,48$, $p=0,025$, $r=-0,44$, $p=0,041$, sırasıyla) (şekil 8,9). YKA'lı hastalarda, BNP ve CRP ile TIMI kare sayıları arasında herhangi bir korelasyon izlenmedi.



Şekil 7. TIMI kare sayısı ile ortalama trombosit hacmi arasındaki ilişki.



Şekil 8. Ortalama trombosit hacmi ile bazal plazma eNOS seviyeleri arasındaki ilişki.



Şekil 9. Ortalama trombosit hacmi ile efor sonrası plazma eNOS seviyeleri arasındaki ilişki.

5.TARTIŞMA

Koroner yavaş akım, tipik angina pectoris ve normal koroner anjiyografi ile birlikte epikardiyal koroner arterlerde kontrast madde akım hızının düşüklüğü ile karakterize anjiyografik bir tanıdır. İlk kez Tambe ve arkadaşları tarafından 1972 yılında tanımlandığından bugüne kadar YKA'nın sendrom X'in bir alt grubu olabileceği düşünülmüş, ancak YKA fenomeninde güçlü kanıtlarla mikrovasküler hastalık üzerinde yoğunlaşılsa da, YKA'da sendrom X'den farklı olarak epikardiyal koroner arterleri de içine alan yavaş akım gibi bir fenomen söz konusudur (1-4). Bu durum acaba YKA fenomeninde mikrovasküler sistemin yanında epikardiyal koroner arterlerin de tutulduğu aterosklerotik sürecin bir evresi olabilir mi sorusunu gündeme getirmektedir. Çünkü daha önceki yapılan çalışmalarda (92,93) koroner akım rezervinin azalması koroner arter hastalığının en erken anormalliklerinden biri olarak kabul edilmekte ve bu hastalarda izleyen yıllarda anlamlı koroner arter hastalığının oluşabileceği kabul edilmektedir. Ayrıca YKA'lı hastalarda yapılan biyopsi çalışmalarında (2,3) miyofibriler hipertrofi, miyofibriler dejenerasyon, hiperplastik fibromusküler kalınlaşma, luminal daralma ve endotelyal dejenerasyon gibi koroner akım rezervinin azalmasına yol açabilecek küçük damar hastalığı bulguları tespit edilmiştir. Ek olarak, bu hastalarda dipridamol tedavisi ile YKA'da belirgin düzelme olduğu gösterilmiştir (3,4). Dipridamolun 200µm. altındaki damarlarda da etkili olduğu göz önüne alındığında bu bulgu YKA'nın patogenezinde artmış mikrovasküler rezistansın rol oynadığını desteklemektedir.

Buffon ve ark. (94) sendrom X'li hastalarda yaptıkları çalışmada, atrial pacing ile oluşturulan taşikardi sonrası iskemi reperfüzyon hasarını gösteren lipoperoksidaz salınımını göstermişlerdir. Yine yeni yapılan bir çalışmada, Panting ve ark. (5) sendrom

X'li hastalarda intravenöz adenozin vererek magnetik rezonans görüntüleme ile subendokardiyal iskemi olduğu göstermişlerdir. Pekdemir ve ark. atrial “pacing” ile oluşturulan stres sonrasında, koroner sinüste ET₁ konsantrasyonlarını yüksek, NO konsantrasyonlarını düşük bulmuşlardır (42,70,71). Çamsarı ve ark. yaptıkları çalışmada YKA'lı hastalarda egzersiz ile ET₁ düzeylerinin arttığını, öte yandan NO seviyesinin ise azaldığını göstermiştir (6). Sezgin ve ark. (7) yaptığı çalışmada YKA hastalarında plazma NO düzeylerini normalden daha düşük bulmuşlar ve bu durumun endotel disfonksiyona bağlı olduğunu ileri sürdüler. Özellikle endotel kaynaklı nitrik oksit biyoyararlanımında azalma sonucu oluşan endotel disfonksiyonu, ateroskleroz patogenezinde ve komplikasyonlarının oluşumunda erken evrede anahtar rolü olan sistemik bir bozukluktur (95). Özetle bu çalışmalarda gösterilen ET₁ düzeyi yüksekliği ve NO konsantrasyonlarının düşüklüğü YKA'nın etyopatogenezinde endotel disfonksiyonunun önemli bir rol aldığını düşündürmektedir. Bu çalışmada YKA'lı hastalarda plazma eNOS düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin şekilde düşük bulundu. Ayrıca efor ile YKA'lı hastalarda plazma eNOS seviyesi belirgin şekilde daha da düşerken, bu düşüşün kontrol grubunda gözlenmemesi YKA'nın etyopatogenezinde endotel disfonksiyonu destekler niteliktedir.

Aterosklerozun erken dönemlerinde veya yoğun koroner arter hastalığı risk faktörlerinin bulunduğu durumlarda anjiyografik olarak aterosklerotik hastalık ortaya çıkmadan önce, farmakolojik ve fizyolojik stresle koroner rezistif arteriyollerin vasodilatasyon kapasitesinin bozulduğu da bilinmektedir (96,97). De Bruyne ve ark. (11) yaptıkları çalışmada, normal koroner arterlerde distal ve proksimal koroner arterler arasında gradiyent 1 mmHg'dan fazla değilken önemli tıkaçıcı lezyon olmasa da ateroskleroz varlığında distal ve proksimal koroner arter arasında 10 mmHg'nin üzerinde gradiyent (epikardiyal direnç) saptamışlar, bu epikardiyal direnç artışını diffüz aterosklerotik hastalığa bağlamışlar. Ek olarak, yapılan otopsi çalışmalarında (98,99) küçük damar hastalığı ile epikardiyal koroner tutulumunun birlikteliğinin sık olduğu gösterilmiştir. Bu durum birçok IVUS çalışmasıyla (58,60,61) anjiyografik olarak normal koroner arterlerde intimal kalınlaşma ve distensibilite azalması gibi diffüz aterosklerotik hastalık varlığının gösterilmesiyle de desteklenmektedir. Kesin bir kanıya vardırarak klinik bir çalışma olmasa da Von Liden ve ark. (48) YKA'lı bir hastada intrakoroner dopplerle koroner akım rezervini ölçmüşler ve çok belirgin koroner yavaş akım hızına rağmen

koroner akım rezervinin normal sınırlar içinde olduğunu göstermişler. Bu durumu ise YKA'nın sadece mikrovasküler sistemden kaynaklanmadığını, aksine koroner ektazi gibi bir epikardiyal koroner arter hastalığının sonucu olabileceğine bağlamışlar. Pekdemir ve ark YKA'lı hastaların epikardiyal koroner arterlerinde FFR'da azalmayla birlikte aynı koroner arterde IVUS ile yaygın ateromatöz değişiklikler ve kalsifikasyonların olduğu gösterdiler. Bu durumu diffüz ateroskleroza bağlı epikardiyal koroner arterlerdeki rezistans artışına bağladılar (63). Tüm bu veriler göz önüne alındığında YKA'nın nedeni olarak epikardiyal tutulumdan bağımsız sadece mikrovasküler disfonksiyonu suçlamak etyopatogenezi açıklamada yetersiz gibi gözükmektedir.

İlk defa Temb ve ark. (1) tarafından tanımlanmasından günümüze YKA'nın anjiyografik olarak değerlendirilmesi görsel olarak yapılmaktaydı. Gibson ve ark. (45) özellikle akut miyokard infarktüsülü hastalarda trombolitik tedavi sonrası koroner arter açıklığı ve akım hızının derecelendirilmesinde kullanılan TIMI kare sayısı yöntemini ortaya koydular. Daha sonra bu yöntem koroner anjiyografilerinde YKA saptanan hastaların akım hızının kantitatif değerlendirilmesinde de kullanıldı (4). Bu çalışmada YKA'lı hastaların hepsinde plazma eNOS seviyesi anlamlı derecede düşüktü. Ayrıca, efor testi ile plazma eNOS seviyesi azalması daha da arttı. Hem bazal hem de efor sonrası plazma eNOS seviyesi ile TIMI kare sayısı arasında belirgin negatif korelasyon saptandı. Trombositler aterosklerozun akut komplikasyonlarının gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. Ateroskleroz gelişiminde ilk aşama, trombositlerin endotele adezyonudur (100). Daha büyük trombositlerin metabolik olarak daha aktif olması nedeni ile trombosit hacmi, platelet fonksiyonlarının belirleyicilerinden biridir. Daha büyük trombosit hacmini gösteren artmış OTH trombosit fonksiyonlarının ve aktivasyonunun belirteci olarak değerlendirilmekte ve artmış kardiovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (101-103). Daha önce yapılmış birçok çalışmada YKA'lı hastalarda OTH'nin arttığı gösterilmiştir (104). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde YKA'lı hastalarda OTH'ı yüksek saptadık. Daha da önemlisi bu yükseklik yanında OTH ile TIMI kare sayısı arasında çok belirgin korelasyon belirledik.

Çalışmamız uzun süreli prospektif bir çalışma değildi. Ancak daha önce yapılan uzun süreli takip çalışmaları incelendiğinde, YKA olan hastalarda tekrarlayan koroner anjiyografi maruziyeti, rekürren iskemi ve miyokard infarktüsü gelişme sıklığının sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (105). Tüm bu bulguların neticesinde, YKA'ı koroner arter hastalığının bir alt tipi olarak görmek daha doğru bir yaklaşım olacaktır.

6. SONUÇ

Özetle çalışmamızda YKA'lı hastalarda hem bazal hem de eforla azalmış plazma eNOS seviyeleri yanında, plazma eNOS düzeyi ile TIMI kare sayısı ve OTH arasında negatif korelasyon olduğunu saptadık. Ayrıca YKA hastalarında OTH yüksek ve yine OTH ile TIMI kare sayısı arasında pozitif korelasyon bulduk. Sonuç olarak, tüm bu bulgular ile birlikte istirahat ve eforla azalmış plazma eNOS seviyeleri ve artmış OTH düzeyi, YKA'da diffüz aterosklerozun neden olduğu endotel disfonksiyonunun, mikrovasküler düzeyde miyokardiyal iskeminin etyopatogenezinde rol oynadığını gösterebilir.

7. ÖZET

Amaç: Tıkayıcı epikardiyal bir lezyon olmasa da diffüz aterosklerozun neden olduğu endotelial disfonksiyon yavaş koroner akımın (YKA) etyopatogenezinde anahtar rol oynar. Endotelial nitrik oksid sentetaz (eNOS) L-arginin'in L-sitürilline oksidasyonu sırasında nitrik oksitin sentezinde görev alan enzimdir. Azalmış plazma eNOS düzeyleri endotelial disfonksiyonun önemli bir göstergesidir. Bu çalışmada, YKA'lı hastalarda, plazma eNOS düzeylerinin belirlenmesi ve eforla ilişkisini araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Çalışmaya, en az bir koroner arterinde YKA saptanan 22 hasta (19 erkek, 3 kadın; yaş ortalaması 48,5±10,9) ve 17 sağlıklı birey (12 erkek, 5 kadın; yaş ortalaması 48,7±9,6) alındı. YKA saptanmasında TIMI kare sayısı yöntemi kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunda ortalama trombosit hacmi (OTH) ve efor öncesi ve efor sonrası plazma eNOS seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: Bazal plazma eNOS düzeyi hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü (32,58 ± 21,36, 48,16 ± 24,35, p = 0,040). Efor sonrası plazma eNOS düzeyi hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı derecede daha da düştüğü gözlemlendi (25,02 ± 17,69, 44,13 ± 17,39, p=0,002). YKA'lı hastalarda bazal plazma eNOS değeri ile efor sonrası plazma eNOS değeri karşılaştırıldığında eforla birlikte plazma eNOS düzeylerinin çok anlamlı derecede azaldığı gözlenirken (32,57 ± 21,36, 25,02 ± 17,69, p<0,0001), kontrol grubunda ise bazal plazma eNOS değeri ile efor sonrası plazma eNOS değeri azalma eğiliminde olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (48,16 ± 24,35, 44,13 ± 17,39, p=0,35). YKA'lı hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında OTH, YKA'lı hastalarda anlamlı derecede daha yüksekti (9,21±2,5, 7,77±0,90, p=0,027). YKA'lı hastalarda, TIMI kare sayıları ile hem

bazal hem de efor sonrası plazma eNOS düzeyleri arasında ciddi korelasyon vardı ($r=0,51$, $p=0,015$, $r=0,58$, $p=0,005$, sırasıyla). YKA'lı hastalarda TIMI kare sayıları ile OTH arasında da belirgin korelasyon izlendi ($r=0,44$, $p=0,04$). Ayrıca YKA'lı hastalarda OTH ile hem bazal hem de efor sonrası plazma eNOS seviyeleri arasında negatif korelasyon vardı ($r=-0,48$, $p=0,025$, $r=-0,44$, $p=0,041$, sırasıyla).

Sonuç: YKA'lı hastalarda hem istirahat ve hem de efor sonrası azalmış plazma eNOS seviyeleri ve artmış OTH düzeyi, YKA'da diffüz aterosklerozun neden olduğu endotelial disfonksiyonunun, mikrovasküler düzeyde miyokardiyal iskeminin etyopatogenezinde rol oynadığını gösterebilir.

8. SUMMARY

Objective: Endothelial dysfunction caused by diffuse atherosclerosis plays a key role in the etiopathogenesis of slow coronary flow (SCF) even if there is not any obstructive epicardial lesion. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) is an enzyme involved in the synthesis of nitric oxide in the course of the oxidation of L-arginine to L-siturillin. Reduced plasma levels of eNOS is an important indicator of endothelial dysfunction. In this study, it was aimed to determine plasma levels of eNOS and to investigate its relationship with effort in SCF patients.

Method: 22 patients have SCF in at least one coronary artery (19 men and 3 women; mean age 48.5 ± 10.9) and 17 healthy individuals (12 males, 5 females; mean age 48.7 ± 9.6) were included in this study. TIMI frame count method was used in determining SCF. Plasma levels of eNOS before and after effort and mean platelet volume (MPV) were measured in patients and control group.

Results: Basal plasma levels of eNOS was lower in the patient group than in the control group (32.58 ± 21.36 , $48,16 \pm 24.35$, $p=0.040$). Plasma eNOS levels were decreased significantly more in patient group when compared to the control group after exertion (25.02 ± 17.69 , 44.13 ± 17.39 , $p=0.002$). When basal plasma levels of eNOS compared to plasma eNOS levels after exercise in patients; while the plasma eNOS levels after exercise was observed to be decreased significantly in patients (32.57 ± 21.36 , 25.02 ± 17.69 , $p<0.0001$), the basal plasma levels of eNOS and post-exercise plasma eNOS levels in control group tends to decrease however it was not statistically significant ($48,16 \pm 24.35$, 44.13 ± 17.39 , $p=0.35$). MPV levels were significantly higher in SCF patients when compared with control group (9.21 ± 2.5 , 7.77 ± 0.90 , $p=0.027$). In SCF

patients with at there was a significant correlation between both baseline and post-exercise plasma levels of eNOS and TIMI frame counts ($r=0.51$, $p=0.015$, $r=0.58$, $p=0.005$, respectively). Also a significant correlation observed between MPV and TIMI frame counts in patients with SCF ($r = 0.44$, $p=0.04$). In addition, there was a negative correlation between both plasma levels of eNOS basal and after exercise and levels of MPV in patients with SCF ($r=-0.48$, $p=0.025$, $r=-0.44$, $p=0.041$, respectively).

Conclusion: Decreased plasma levels of eNOS both at rest and after exercise and an increased level of MPV may play a role in the etiopathogenesis of myocardial ischemia in SCF patients in whom endothelial dysfunction caused by diffuse atherosclerosis at microvascular level.

9. KAYNAKÇA

1. 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.
2. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small- vessel Coronary artery disease in patients with anjina and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986; 74: 964-72.
3. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M ve ark. Slow coronary flow: Clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37: 375-81.
4. Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dypridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001; 87(Suppl 8A): 777-9.
5. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002;346:1948-53.
6. Tousoulis D, Davies GJ, Crake T, Toutouzas PC. Vasomotion and nitric oxide bioactivity in diseased coronary arteries. *Heart* 2002; 87: 320-1.
7. Sezgin AT, Sigirci M, Barutcu I. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 155-61
8. Upton MT, Rerych SK, Roebach JR Jr, Newman GE, Douglas JM Jr, Wallace AG, Jones RH. Effect of brief and prolonged exercise on left ventricular function. *Am J Cardiol.* 1980 Jun;45(6):1154-60.
9. Griffith OW, Stuehr DJ. Nitric oxide synthases: properties and catalytic mechanism. *Annu Rev Physiol.* 1995;57:707-36.
10. Bache RJ, Dymek D. Local and regional regulation of coronary vascular tone. *Prog Cardiovasc Dis.* 1981; 24.191–212.
11. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, Bartunek J, Bech JW, Heyndrickx GR, Gould KL, Wijns W. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "Normal" coronary angiography. *Circulation.* 2001 Nov 13;104(20):2401-6.

12. WM. Coronary microcirculation in health and disease. Summary of an NHLBI workshop. *Circulation*. 1997 Jan 21;95(2):522-8.
13. Stepp DW, Nishikawa Y, Chilian WM. Regulation of shear stress in the canine coronary microcirculation. *Circulation*. 1999 Oct 5;100(14):1555-61.
14. Pijls NHJ, De Bruyne B: Coronary Pressure. Dordrecht, Netherlands, Kluwer, 1997, pp 12-13.
15. Rajagopalan S, Dube S, Canty JM Jr. Regulation of coronary diameter by myogenic mechanisms in arterial microvessels greater than 100 microns in diameter. *Am J Physiol*. 1995 Feb;268(2 Pt 2):H788-93.
16. Duffy SJ, Castle SF, Harper RW, Meredith IT. . Contribution of vasodilator prostanoids and nitric oxide to resting flow, metabolic vasodilation, and flow-mediated dilation in human coronary circulation. *Circulation*. 1999 Nov 9;100(19):1951-7.
17. Levin DC. Pathways and functional significance of the coronary collateral circulation. *Circulation*. 1974; 50: 831-7.
18. Schaper W. Collateral Circulation. In: Schaper W, ed. *The Paraphysiology of Myocardial Perfusion*. Amsterdam. Elsevier/North-Holland; 1979: 1–76.
19. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *J Mol Cell Cardiol*. 1999 Jan;31(1):61-74.
20. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Aug;38(2):297-306.
21. Murphy JG, Lloyd AM. *Mayo Clinic Cardiology* 2008, p 45-49, p 1327-1341
22. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002 Feb 5;105(5):546-9.
23. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980 Nov 27;288(5789):373-6.
24. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993 Dec 30;329(27):2002-12
25. Ignarro LJ. Endothelium-derived nitric oxide: pharmacology and relationship to the actions of organic nitrate esters. *Pharm Res*. 1989 Aug;6(8):651-9

26. Nathan C, Xie QW. Regulation of biosynthesis of nitric oxide. *J Biol Chem.* 1994;269(19):13725-13728. (PMID: 7514592)
27. Bredt DS, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messenger molecule. *Annu Rev Biochem.* 1994;63:175-95.
28. Lee RT, Libby P. The unstable atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997 Oct;17(10):1859-67.
29. Yada T, Richmond KN, Van Bibber R, Kroll K, Feigl EO. Role of adenosine in local metabolic coronary vasodilation. *Am J Physiol.* 1999 May;276(5 Pt 2):H1425-33.
30. Fenster BE, Tsao PS, Rockson SG. Endothelial dysfunction: clinical strategies for treating oxidant stress. *Am Heart J.* 2003 Aug; 146(2): 218-26.
31. Fukai T, Siegfried MR, Ushio-Fukai M, Cheng Y, Kojda G, Harrison DG. Regulation of the vascular extracellular superoxide dismutase by nitric oxide and exercise training. *J Clin Invest.* 2000 Jun;105(11):1631-9.
32. Kelbaek H, Gjørup T, Christensen NJ, Vestergaard B, Godtfredsen J. Cardiac function and plasma catecholamines during upright exercise in healthy young subjects. *Int J Cardiol.* 1986 Mar;10(3):223-35.
33. Nutter DO, Schlant RC, Hurst JW. Isometric exercise and the cardiovascular system. *Mod Concepts Cardiovasc Dis.* 1972 Mar;41(3):11-5.
34. Martin CE, Shaver JA, Leon DF, Thompson ME, Reddy PS, Leonard JJ. Autonomic mechanisms in hemodynamic responses to isometric exercise. *J Clin Invest.* 1974 Jul;54(1):104-15.
35. Grover RF, Weil JV, Reeves JT. Cardiovascular adaptation to exercise at high altitude. *Exerc Sport Sci Rev.* 1986;14:269-302.
36. Kemp HG, 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.
37. Cannon RO 3rd, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *JACC* 1983; 1: 1359-73.
38. Holdright DR, Lindsay DC, Clarke D, Fox K, Poole-Wilson RA, Collins P. Coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Br Heart J* 1993; 70: 513-9.

39. 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.
40. Yazıcı M, Balcı B, Demircan S. Yavaş Koroner Akımlı Hastalarda Plazma Et-1 Düzeyleri Ve Düzeltilmiş TIMI Kare Sayısı İle İlişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 466-72.
41. Wilson Rf, White Cw. Intracoronary Papaverine: An İdeal Vasodilator For Studies Of The Coronary Circulation In Conscious Humans. *Circulation* 1986;73:444-51.
42. Yazıcı M, Demircan S, Aksakal E ve ark. Yavaş koroner akımlı hastalarda plazma insulin, glukoz, lipid duzeyleri ve duzeltilmiş TIMI kare sayısı ile İlişkisi. *Anadolu Kardiyol Der.* 2003; 3: 222-6.
43. Cesar LAM, Ramires JAF, Serrano Jr CV, et al.: Slow coronary run-off in patients with angina pectoris: clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29 (5): 605-13.
44. Rosano GMC, Kaski JC, Arie S, et al.: 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* 1996; 17: 1175-80 .
45. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al.: TIMI Frame Count. A Quantitative Method of Assessing Coronary Artery Flow. *Circulation* 1996;93:879-88 .
46. Kemp HG, Kronmal RA, Vliestra RE, Frye RL.: Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 479-83.
47. Likoff W, Segal BL, Kasparian H.: Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Eng J Med* 1967; 276: 1063-6.
48. 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. *Cath Cardiovasc Diag* 1991; 23: 117-20.
49. Disalvo TG. Dipyridamole. In: Messerli FH ed. *Cardiovascular Drug Therapy*. 2nd edition, Philadelphia: WB Saunders 1996; 1451.
50. Chilian WM, Layne SM, Klausher EC, Eastham CL, Marcus ML: Redistribution of coronary microvascular resistance produced by dipyridamole. *Am J Physiol* 1989; 256: H383-H390.

51. Fam WM, McGregor M: Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional coronary resistance. *Circ Res* 1968; 22: 649-59.
52. Opherk D, Weihe E, Mall G, et al.: Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981; 63: 817-25.
53. Richardson PJ, Livesley B, Oram S, Olsen HGJ, Armstrong P: Angina pectoris with normal coronary arteries: Transvenous myocardial biopsy in diagnosis. *Lancet* 1974; 21: 677-80.
54. Beltrame JF , Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Friedman SB, Horowitz JD. The angiographic benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *JACC* 2004;44(1): 57-62.
55. McPherson DD, Hiratzka LF, Lamberth WC, Brandt B, Hunt M, Kieso RA, Marcus ML, Kerber RE. Delineation of the extent of coronary atherosclerosis by high-frequency epicardial echocardiography. *N Engl J Med* 1987;316:304-9.
56. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1987;316:1371-5.
57. Nissen SE, Gurley JC, Grines CL, Booth DC, McClure R, Berk M, Fischer C, DeMaria AN. Intravascular ultrasound assessment of lumen size and wall morphology in normal subjects and patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1991;84:1087-99.
58. Mintz GS, Painter JA, Pichard AD, Kent KM, Satler LF, Popma JJ, Chuang YC, Bucher TA, Sokolowicz LE, Leon MB. Atherosclerosis in angiographically "normal" coronary artery reference segments: an intravascular ultrasound study with clinical correlations. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1479-85.
59. Shaw JA, Kingwell BA, Walton AS, Cameron JD, Pillay P, Gatzka CD, Dart AM. determinants of coronary artery compliance in subjects with and without angiographic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1637-43.
60. Nakatani S, Yamagishi M, Tavaai J, et al. Assesment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound application of simulataneous measurement of luminal area and pressure. *Circulation* 1995; 91:2904-10.

61. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenager and young adults: evidence from intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 2705-10.
62. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Doven O, Katircibasi MT, Muslu N. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid rate atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol* 2004; 97(1): 35-41
63. Pekdemir H, Cin VG, Camsari A, Akkus MN, Doven O, Parmaksiz HT. Slow Coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol* 2004; 59(2): 127-33
64. Cin VG, Pekdemir H, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Parmaksiz HT, Katircibasi MT, Doven O. Diffuse Intimal Thickening of Coronary Arteries in Slow Coronary Flow. *Japan Heart J.* 2003; 44: 907,919
65. Bassenge E, Ruuse R. Endothelial modulation of coronary tone. *Prog Cardiovasc Dis.* 198, 30: 349-380
66. Olsson RA, Bungler R, Spaan JAE. Coronary Circulation. In: Fozzard HA, Haber H, Jennings RB, Katz AM, Morgan he, EDS. *The heart and cardiovascular system*, 2nd Ed. New York: Raven; 1991: 1393–1425
67. Marcus ML. *The Coronary Circulation in Health and Disease* New York: McGraw-Hill;1983
68. Dzau VJ. Cardiac renin-angiotensin system: Molecular and functional aspects *Am J Med* 1988; 84: 22-27
69. Hoffman JIE. Maximal coronary flow and the concept of coronary vascular reserve. *Circulation* 1984;70:153-159.
70. Camsari A, Pekdemir H, Cicek D, et al. Endothelin -1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circulation* 2003 67: 1022-28
71. Pekdemir H, Cicek D, Camsari A, et al. The relationship between plasma endothelin-1, nitric oxide leveles, and heart rate variability in patients with coronary slow flow. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004, 9(1): 24-33

72. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in Coronary sinus during rapid rate atrial pacing in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2004; 97(1): 35-41
73. Yaymaci B, Dagdelen S, Bozbuga N, Demirkol O, Say B, Guzelmeric F, Dindar I. The response of the myocardial metabolism to atrial pacing in patients with Coronary slow flow. *Int J Cardiol* 2001; 78(2): 151-6
74. Turkmen M, Barutcu I, Esen AM, Karakaya O, Esen O, Basaran Y. Comparison of exercise QRS amplitude changes in patients with slow coronary flow versus significant coronary stenosis. *Jpn Heart J* 2004; 45: 419-428
75. Cesar LA, Ramires JA, Serana Junior CV, Meneghetti JC, et al. Slow Coronary runoff In patient with angina pectoris: clinical significance and thalium-201 scintigraphic study. *Braz Med Biol Res.* 1996; 29(5): 605-13
76. Demirkol MO, Yaymaci B, Mutlu B. Dipyridamol myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patient with slow coronary flow. *Coron Artery Dis.* 2002;13(4): 223-9
77. Tebbe U, Neuhaus KL, Kreuzer H. Slow flow in the coronary system and ST elevation in the ECG in left atrium catheterization. *Z kardiol.* 1984; 73(12): 789-91
78. ZHU N, WEI GF, LI ZY. One case of coronary slow flow complicated with episodes of ST segment elevation followed by complete atrioventricular block and syncope. 2010 Sep;38(9):843-4.
79. Wozakowska-Kapłon B, Niedziela J, Krzyzak P, Stec S. Clinical manifestations of slow coronary flow from acute coronary syndrome to serious arrhythmias. *Cardiol J.* 2009;16(5):462-8.
80. Saya S, 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 Aug;31(8):352-5.
81. Avşar O, Demir I, Ekiz O, Altekin RE, Yalçinkaya S. [Relationship between the slow coronary flow and carotid artery intima-media thickness]. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2007 Mar;7(1):19-23
82. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial. *N Eng J Med.* 1985;312: 932-36

83. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tPA, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after myocardial infarction. *N Eng J Med.* 1993; 329: 1615-1622
84. Vogt A; von Essen, Tebbe U, et al. Impact of early reperfusion status of the infarct related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 21: 1391-95
85. Karagonius L, Sorensen SG, Menlove RL, MOreno F, Anderson JL, for the TEAM-2 Investigators. Does thrombolysis in myocardial infarction perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 study. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19:1-10
86. Cannon CP, McCabe CH, et al and the TIMI-4 Investigators. Comparison of front loaded recom. tPA, anistreplase, and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction.: results of TIMI-4 trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1602-10
87. Gibson CM, Cannon CP; Daley WL, Dodge JT; Alexander B Jr, Marble SJ; et al TIMI frame count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation.* 1996; 93: 879-88
88. Akçay A, Acar G, Kurutaş E, Sökmen A, Atli Y, Nacar AB, Tuncer C. Beneficial effects of nebivolol treatment on oxidative stress parameters in patients with slow coronary flow. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2010 Jun;38(4):244-9.
89. Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, Topcu S, Ciftci O, Yildirim A, Muderrisoglu H. Effects of atorvastatin on coronary flow reserve in patients with slow coronary flow. *Clin Cardiol.* 2007 Sep;30(9):475-9.
90. Li JJ, Zheng X, Li J. Statins may be beneficial for patients with slow coronary flow syndrome due to its anti-inflammatory property. *Med Hypotheses.* 2007;69(2):333-7. Epub 2007 Jan 9.
91. Cakmak M, Tanriverdi H, Cakmak N, Evrengul H, Cetemen S, Kuru O. Simvastatin may improve myocardial perfusion abnormality in slow coronary flow. *Cardiology.* 2008;110(1):39-44. Epub 2007 Oct 10.
92. Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, et al. Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:147-53.

93. Fleg JL. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced silent myocardial ischemia in apparently healthy subjects. *Am J Cardiol* 1992;69:14-8.
94. Buffon A, Rigattieri S, Santini SA, et al. Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H2627-33.
95. Diaz MN, Frei B, Vita JA, Keaney JF Jr. Antioxidants and atherosclerotic heart disease.
96. Chilian WM, Dellsperger KC, Layne SM, et al. Effects of atherosclerosis on the coronary microcirculation. *Am J Physiol* 1990;258:H529-39.
97. Zeiher AM, Schachinger V, Hohnloser SH, et al. Coronary atherosclerotic wall thickening and vascular reactivity in humans: elevated high-density lipoprotein levels ameliorate abnormal vasoconstriction in early atherosclerosis. *Circulation* 1994;89:2525-32.
98. James TN. Small arteries of the heart. *Circulation* 1977;56:2-14.
99. Ratcliffe HL, Redfield E. Atherosclerotic stenosis of the extramural and intramural coronary arteries of man. Related lesions. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat* 1972;357:1-10.
100. Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull.* 1992 Apr;39(2):110-27.
101. Valkila EH, Salenius JP, Koivula TA. Platelet indices in patients with occlusive carotid artery disease. *Angiology.* 1994;45(5):361-365.
102. Grove EL, Orntoft TF, Lassen JF, Jensen HK, Kristensen SD. The platelet polymorphism PLA2 is a genetic risk factor for myocardial infarction. *J Intern Med.* 2004;255(6):637-644.
103. Bath PM, Carney C, Markandu ND, MacGregor GA. Platelet volume is not increased in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 1994;8(6):457-459.
104. Turgay Celik, U. Cagdas Yuksel, Baris Bugan, et al. Increased platelet activation in patients with slow coronary flow. *J Thromb Thrombolysis* (2010) 29:310–315
105. 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.