



**T.C.**  
**SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER EKTAZİ OLAN ve OLMAYAN KORONER**  
**YAVAŞ AKIM HASTALARINDA MİYOKARDİYAL**  
**PERFORMANS İNDEKSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ve**  
**PLATELET FONKSİYONLARI İLE İLİŞKİSİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Oğuz AYDIN**

**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Doç. Dr. Mustafa KARABACAK**

**ISPARTA - 2023**

## BEYAN

*“Koroner Arter Ektazi Olan ve Olmayan Koroner Yavaş Akım Hastalarında Miyokardiyal Performans İndeksinin Değerlendirilmesi ve Platelet Fonksiyonları ile İlişisinin Araştırılması”* adlı Uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi SDÜ Tıp Fakültesi Uzmanlık Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Hazırlayan

**Oğuz AYDIN**

Danışman

**Doç. Dr. Mustafa KARABACAK**

## TEŞEKKÜR

Araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladığım günden bu yana, bilimselliği ve insancıl yaklaşımıyla mesleği sevdiren, hastalara katkı sağlamak için çaba gösteren, her fırsatta öğreten tez danışmanım değerli hocam Doç. Dr. Mustafa KARABACAK'a,

Uzmanlık eğitimi sürecimde büyük katkıları olan değerli hocalarım Prof. Dr. Ercan VAROL, Prof. Dr. Ahmet Altınbaş, Doç. Dr. Fatih AKSOY, Doç. Dr. Ali BAĞCI, Dr. Öğretim Üyesi Bayram Ali UYSAL'a

Mesai arkadaşlarım Rıza Burak ÖZ, Bektaş ÖNAL, Ahmet PEYNİRCİ, Adnan ŞAHİN, Murat ŞEN, Ömer ÖZDİL, Selim Süleyman SERT'e,

Hemşireleri, sekreterleri, personelleri ile Kardiyoloji AD ailesine,

Her zaman yanımda olan, beni hep destekleyen biricik eşim Dr. Özlem AYDIN'a,

Beni dünyaya getiren, bugünlere gelmem için emek harcayan, sevgi ve şefkatlerini esirgemeyen annem ve babam, sevgi dolu kardeşime teşekkür ederim.

**Dr. Oğuz AYDIN**

**Isparta - 2023**

# İÇİNDEKİLER

<b>BEYAN.....</b>	<b>i</b>
<b>TEŞEKKÜR .....</b>	<b>ii</b>
<b>İÇİNDEKİLER .....</b>	<b>iii</b>
<b>KISALTMALAR DİZİNİ .....</b>	<b>v</b>
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ .....</b>	<b>vii</b>
<b>TABLolar DİZİNİ .....</b>	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Histolojik Özellikleri.....	3
2.2. Koroner Kan Akımı Fizyolojisi.....	4
2.2.1. Koroner Kan Akımını Etkileyen Mekanik Faktörler .....	5
2.2.2. Koroner Kan Akımını Etkileyen Metabolik Faktörler .....	6
2.2.3. Koroner Kan Akımını Etkileyen Nöronal Faktörler .....	6
2.2.4. Koroner Kan Akımını Etkileyen Endotelial Faktörler .....	7
2.3. Koroner Yavaş Akım Fenomeni (KYAF).....	8
2.3.1. Giriş.....	8
2.3.2. Etiyopatogenez .....	9
2.3.2.1. Ateroskleroz.....	9
2.3.2.2. Mikrovasküler Disfonksiyon .....	9
2.3.2.3. Endotelial Disfonksiyon .....	10
2.3.2.4. İnflamasyon .....	10
2.3.3. Klinik.....	10
2.3.4. Tedavi.....	12
2.4. TIMI ve TIMI Kare Sayısı Hesaplanması.....	14
2.4.1. TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction).....	14
2.4.2. Düzeltilmiş TIMI Kare Sayısı Hesaplanması .....	15
2.5. Ekokardiyografi.....	16
2.5.1. Genel Bilgiler .....	16
2.5.2. Doppler Ekokardiyografi .....	17
2.5.2.1. Devamlı Dalga (Continuous Wave) Doppler.....	17
2.5.2.2. Nabız Dalgalı (Pulse Wave) Doppler .....	17
2.5.2.3. Renkli Akım Doppler .....	17

2.5.2.4. Doku Doppler .....	18
2.5.2.4.1. Doku Doppler Görüntüleme ile Değerlendirilen Parametreler ..	18
2.5.2.4.2. Sistolik Faz.....	18
2.5.2.4.3. Diyastolik Faz .....	19
2.5.2.4.4. Prognostik Bir Gösterge Olarak E/Ea .....	21
2.5.3. Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Ekokardiyografi .....	22
2.5.3.1. Pulsed Wave Doppler ile Mitral Akım Hızları .....	22
2.5.3.2. Normal Diyastolik Doluş.....	23
2.5.3.3. Anormal Diyastolik Doluş Türleri.....	23
2.5.4. Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Ekokardiyografi .....	25
2.6. Miyokardiyal Performans İndeksi .....	25
2.7. Sol Kalp Boşluklarının Değerlendirilmesi .....	27
2.8. SCUBE-1.....	27
<b>3. MATERYAL ve METOD .....</b>	<b>29</b>
3.1. Hasta Seçimi.....	29
3.2. Etik Onay.....	30
3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması .....	30
3.4. Koroner Anjiyografi.....	31
3.5. Ekokardiyografik Değerlendirme.....	31
3.6. İstatistiksel Analiz .....	32
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>34</b>
4.1. Çalışma Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri.....	34
4.2. Hasta Gruplarının Anjiyografik Özellikleri .....	35
4.3. Konvansiyonel ve Doppler Ekokardiyografi Bulguları.....	36
4.4. Doku Doppler Ekokardiyografi Bulguları.....	36
4.5. Koagülasyon Kaskadı ile İlişkili Bulgular .....	38
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>41</b>
<b>6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....</b>	<b>46</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>47</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>48</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>49</b>

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b>ACE</b>	: Anjiotensin converting enzim
<b>ARB</b>	: Anjiotensin reseptör blokörü
<b>AKS</b>	: Akut koroner sendrom
<b>C- GMP</b>	: Siklik guanozin monofosfat
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>Cx</b>	: Sirkümfleks arter
<b>DFO</b>	: D-dimer/ fibrinojen oranı
<b>DM</b>	: Diyabetes mellitus
<b>DTKS</b>	: Düzeltilmiş TIMI kare sayısı
<b>DZ</b>	: Deselerasyon Zamanı
<b>EDRF</b>	: Endotel kaynaklı gevşeme faktörü
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyogram
<b>ELISA</b>	: Enzim bağlantılı immunosorbent assay
<b>EZ</b>	: Ejeksiyon zamanı
<b>FFR</b>	: Fraksiyonel akım rezervi
<b>GFR</b>	: Glomerüler filtrasyon hızı
<b>HDL</b>	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
<b>HsCRP</b>	: Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>IL-1</b>	: İnterlökin-1
<b>IL-6</b>	: İnterlökin-6
<b>İVGZ</b>	: İzovolümetrik gevşeme zamanı
<b>İVKZ</b>	: İzovolümetrik kasılma zamanı
<b>İVUS</b>	: İntravasküler ultrasonografi
<b>KAE</b>	: Koroner Arter Ektazisi
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KYA</b>	: Koroner yavaş akım
<b>KYAF</b>	: Koroner yavaş akım fenomeni
<b>LAD</b>	: Sol ön inen arter
<b>LAO</b>	: Sol ön oblik
<b>LDL</b>	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
<b>LVOT</b>	: Sol ventrikül çıkış yolu

<b>MPI</b>	: Miyokardiyal performans indeksi
<b>MVO2</b>	: Miyokardiyal oksijen volümü
<b>NKA</b>	: Normal koroner akım
<b>NLO</b>	: Nötrofil/ lenfosit oranı
<b>NO</b>	: Nitrik oksit
<b>NSTEMI</b>	: ST eleve olmayan miyokard infarktüsü
<b>RAO</b>	: Sağ ön oblik
<b>RCA</b>	: Sağ koroner arter
<b>ROC</b>	: Alıcı işletim karakteristiği
<b>SA</b>	: Sol atriyum
<b>SağV</b>	: Sağ ventrikül
<b>SAVİ</b>	: Sol atriyum volum indeksi
<b>SCUBE-1</b>	: Signal peptide–CUB-EGF domain-containing protein-1
<b>STEMI</b>	: ST eleve miyokard infarktüsü
<b>SV DSC</b>	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı
<b>SV EF</b>	: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
<b>SV SSC</b>	: Sol ventrikül sistol sonu çapı
<b>SV</b>	: Sol ventrikül
<b>TAPSE</b>	: Triküspit kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi
<b>TIMI</b>	: Thrombolysis in myocardial infarction
<b>TY</b>	: Triküspit yetersizliği
<b>VKİ</b>	: Vücut kitle indeksi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>Şekil 2.1.</b> KYA ile KSX hemodinamik karşılaştırılması. ....	12
<b>Şekil 2.2.</b> İlk TIMI karesinin belirlenmesi.....	15
<b>Şekil 2.3.</b> TIMI kare sayısı tekniği. İlk ve son kare belirlenmesi ve her koroner arterin hedeflenen distal sınırları görülmektedir. ....	16
<b>Şekil 2.4.</b> Lateral mitral annulustan doku Doppler ekokardiyografi tekniğiyle elde edilen normal diyastolik faz dalgaları *Kısaltmalar: e':erken hızlı doluş faz dalgası a':geç yavaş doluş faz dalgası .....	21
<b>Şekil 2.5.</b> Apikal 4 boşluk doku doppler görüntüleme zaman aralıkları. *Kısaltmalar: A; Geç yavaş doluş faz dalgası, E; Erken hızlı doluş faz dalgası, IVK; İzovolumetrik kasılma zamanı, IVR; İzovolumik gevşeme zamanı, S; Sistolik kasılma faz dalgası .....	21
<b>Şekil 2.6.</b> Normalden restriksiyona kadar olan diyastolik fonksiyon bozukluğu evrelerinin mitral akım Doppler görüntüleri ile mitral anulus doku Doppler görüntüleri. ....	25
<b>Şekil 2.7.</b> Miyokardiyal performans indeksinin (MPI) hesaplanmasının şematik gösterilmesi.....	27
<b>Şekil 4.1.</b> KAE, KYA hastaları ve kontrol grubunda SCUBE-1 seviyeleri. SCUBE-1 seviyeleri KAE hastalarında diğer gruplara göre daha yüksektir (p < 0.05). ....	39
<b>Şekil 4.2.</b> KYA hastalarında plazma SCUBE-1 değerlerinin ROC eğrisi analizi. SCUBE-1'in optimum cut-off değeri 6.6 ng/ml ve ROC eğrisinin altındaki alan 0,660'ti (%95 GA: 0,537–0.783).....	40

## TABLolar DİZİNİ

<b>Tablo 2.1.</b> Endotel tarafından üretilen Major Vazoaktif faktörler ve görevleri .....	4
<b>Tablo 2.2.</b> Koroner kan akımının kontrol mekanizmaları .....	5
<b>Tablo 2.3.</b> Koroner kan akımının nöral kontrolü.....	7
<b>Tablo 2.4.</b> Koroner arter fizyolojisinde endotel fonksiyonu .....	8
<b>Tablo 2.5.</b> Koroner yavaş akım fenomeni sınıflaması.....	9
<b>Tablo 2.6.</b> Koroner yavaş akım ve kardiyak sendrom X karşılaştırması.....	11
<b>Tablo 4.1.</b> Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri. ....	34
<b>Tablo 4.2.</b> Çalışma gruplarındaki hastaların laboratuvar testlerinin karşılaştırılması. ....	35
<b>Tablo 4.3.</b> Gruplara göre TIMI kare sayılarının karşılaştırılması. ....	36
<b>Tablo 4.4.</b> Ekokardiyografik parametreler açısından grupların karşılaştırılması. ....	37
<b>Tablo 4.5.</b> Koagülasyon kaskadı ile ilişkili parametrelerin karşılaştırılması. ....	39
<b>Tablo 4.6.</b> Bağımlı değişken olarak D-dimer, fibrinojen düzeyi, serum trombosit sayısı, hsCRP düzeyi, ortalama platelet volümü, doku Doppler ve nabız dalgalı Doppler ile bakılan İVGZ, İVKZ ve MPI üzerindeki etkisinin doğrusal regresyon analizi. ....	40

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Koroner dolaşım, epikardiyal arterler ve mikro damar sisteminden (pre-arteriyoller ve arteriyoller) oluşur. Epikardiyal arterler, kondüit damarlar gibi davranır ve stenoz olmadığında koroner akıma çok az direnç gösterirler. Prearteriyoller ve arteriyoller (çap <400 µm) ise dirençli damarlar olarak adlandırılırlar ve koroner vasküler direncin ana bileşenleridir. Koroner kan akımının düzenlenmesi esas olarak bu dirençli damarların vazomotor tonusundaki değişikliklerle kontrol edilir ve koroner mikrovasküler anormallikler klinik olarak anlamlı miyokardiyal iskemiye neden olabilirler (1, 2).

Koroner yavaş akım (KYA); önemli epikardiyal koroner hastalık yokluğunda gecikmiş distal damar opasifikasyonu ile karakterize anjiyografik bir bulgudur (3). İlk kez Tambe ve arkadaşları tarafından göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran altı hastada tanımlanmış olup koroner anjiyografi serilerinde insidansı %5,5 olarak bildirilmiştir (4, 5). Günümüzde halen neden olan patofizyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlatılmamıştır. Birçok çalışmada koroner akım rezervinin bozuk olduğu bildirilmiş ve endotel disfonksiyonu ile mikrovasküler disfonksiyon suçlanmıştır (6). Patolojik kesitlerde koroner mikrovasküler dejenerasyon, kalınlaşma, miyointimal proliferasyon, medial hipertrofi, endotel ödemi saptanmıştır (7). Bazı çalışmalarda ise erken faz aterosklerozun bir formu olarak ve inflamasyonun patofizyolojide önemli rolünün olduğu iddia edilmiştir (8). Çalışmalarda, hastalarda plazma adezyon molekülü, yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP) ve interlökin-6 gibi inflamatuvar marker seviyelerinin yüksek olması da bu bilgileri desteklemektedir (9, 10). Klinik olarak ise KYA yaşamı tehdit eden aritmi, miyokardiyal iskemi, ani kardiyak ölüm, yineleyen akut koroner sendrom (AKS) ile ilişkilendirilmiştir (11, 12).

Miyokard performans indeksi (MPI veya Tei indeksi), her iki ventrikül için ayrı ayrı hesaplanabilmektedir. Kantitatif olarak global (sistolik ve diyastolik) ventrikül fonksiyonlarını gösteren, ventrikül geometrisinden etkilenmeyen, alternatif bir yöntem olarak tanımlanmıştır (13).

Çalışmalarda miyokard infarktüsü, obstruktif uyku apnesi, diyabetes mellitus, pulmoner hipertansiyon gibi hastalıklarda çalışılmış ve önemi vurgulanmıştır (14, 15).

SCUBE-1 (Signal peptide–CUB-EGF domain-containing protein-1), platelet-endotelial hücre adezyon molekülü seviyesini, platelet agregasyonu ve subendotelial matrikse platelet adezyonunu artırır (16). Yapılan çalışmalarda aterosklerotik lezyonların subendotelial matriksinde saptanmıştır. Ayrıca endotelial disfonksiyon ile ilişkili olduğu ve AKS, akut iskemik stroke gibi hastalıklarda belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (17-19). Ek olarak pulmoner emboli, hipertansiyon ve diyabetik retinopati hastalarında da önemi vurgulanmıştır (20-22).

Koroner arter ektazisi (KAE) ise KYA'nın sekonder nedenlerinden birisidir ve KYA'da olduğu gibi KAE'de de Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) kare sayısı belirgin olarak yükselmektedir (23). Kaplan ve arkadaşları KAE ile birlikte KYA olmasının tekrarlayan göğüs ağrısı nedeniyle hastaneye yatış oranlarını belirgin olarak arttırdığını bildirmişlerdir (24).

Çalışmamızda, KAE olan ve olmayan KYA hastalarında, global sol ventrikül (SV) ve sağ ventrikül (SağV) fonksiyonları ile ilişkili olan MPI ve platelet aktivasyon belirteci olarak tanımlanan serum SCUBE-1 düzeyleri değerlendirilecektir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Koroner Arterlerin Yapısı ve Histolojik Özellikleri

Arterler fonksiyon ve yapısal olarak elastik ve musküler olmak üzere ikiye ayrılır. Elastik arterler, sistolde genişleme özellikleri ile basınç dalgalarının pulsasyonunun azalarak kapillere iletilmesini sağlarlar. Böylece kan akımının sürekliliği sağlanır ve kan basıncı düzenlenir. Elastik arterlere en önemli örnek aortadır. Musküler arterlerin düz kas içeriği daha fazladır ve koroner arterler örnek verilebilir (25).

Normal arterler histolojik olarak tunika intima, tunika media ve tunika adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşurlar. En içteki tunika intima tek tabakalı bitişik endotel hücrelerinden oluşur. Kan basıncı düzenlenmesi, koagülasyon ve inflamasyonda önemli rol alır. Endotelyal tabaka, bazal membran üzerinde tip 4 kollajen, laminin, fibronektin ve diğer ekstraselüler matriks moleküllerini içerir. Kemotaktik moleküllerin endotelyal sekresyonunu, lökositlerin inflamasyon bölgesine ulaşmasını sağlayan adezyon moleküllerinin ve IL-1, IL-6 gibi inflamatuvar markerlerin upregülasyonunu sağlar. Ayrıca birçok vazoaaktif faktörlerin (endotelin, prostasiklin vs) salgılanmasında görev alır. Bu sayede vasküler genişleme ve gerginliğin düzenlenmesinde, dolayısı ile sistemik kan basıncı ve kan akışını kontrol etmede önemli rol alır. Endotel hücrelerinin yüzeyinde, trombin molekülünü bağlayan protein C ve S'yı aktive ederek antitrombotik özellik gösteren trombomodulin ve hem doku hem de ürokinaz tipi plazminojen aktivatörleri üretilir. Ek olarak vasküler hemostaz için oldukça önemli olan heparan sülfat ve proteoglikan molekülleri de salgılanır. İç elastik membran tunika intima ve tunika media arasında bulunur. Tunika media eksternal elastik membranın altında, internal elastik membranın üzerinde yer alır ve düz kas hücrelerini bulundurur. Damar tonusunun ve dolayısı ile kan akımının ayarlanmasında rol alır. Adventisya en dıştaki tabakadır. Gevşek dizilmiş kollajen lifleri, vazo vazorumlar, fibroblastlar, mast hücreleri, sinir uçlarından oluşur (Tablo 2.1) (26, 27).

Koroner arterlerin normal düzeni, ilgili koroner sinüsün 1-2 cm yukarısında, asendan aorttan köken alan sol ana koroner arter ve sağ koroner arterden (RCA)

oluşur. Sol ana koroner arter sırasıyla interventriküler ve atriyoventriküler (AV) olukta seyreden, sol ön inen arter (LAD) ve sirkumfleks arter (CX) dallarına ayrılır. RCA kalbin sağına doğru atriyoventriküler olukta seyredip tipik olarak inferior interventriküler olukta sonlanır. Her arter boyutu giderek küçülerek periarteriyol, arteriyol ve kapillere kadar dallanarak epikardiyal damar ağı oluşturur (27).

**Tablo 2.1.** Endotel tarafından üretilen Major Vazoaktif faktörler ve görevleri

<b>Majör Vazoaktif Faktörler</b>	<b>Görevleri</b>
Prostasiklin, Nitrik Oksit	Vazodilatasyon
Endotelin	Vazokonstriksiyon
Faktör VIII, Von Willebrand Faktör, Trombomodülin, Doku Plazminojen Aktivatörü	Koagülasyon/Fibrinolitik Sistem
Kollajen, Elastin, Glikozaminoglikan, Fibronektin	Ekstraselüler Matriksi Oluşturan Yapısal Komponentler
Lipoprotein Lipaz, Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Reseptör	Lipid Metabolizması

## **2.2. Koroner Kan Akımı Fizyolojisi**

Koroner damar sisteminin temel görevi, miyokardın ihtiyacı olan oksijen ve besini sağlamak ve yıkım ürünlerini uzaklaştırmaktır (27). Aort kapağın hemen üstünde aortik sinüsten çıkan iki koroner arter epikardiyal bölgede dallanarak intramural arter, arteriol ve venüllerden geniş bir damar ağını oluşturur (28). Koroner kan akımı drenajı büyük oranda koroner sinüs ve kardiyak venler yoluyla sağ atriyuma olur. Az bir kısmı ise Thebesian venler ve miyokardiyal sinüzoidler aracılığıyla diğer odacıklara olabilmektedir (29).

Miyokard oksijen tüketim volümü (MVO<sub>2</sub>), koroner kan akımı ürünleri ve koroner damar yatağına karşı oluşan arteriyovenöz oksijen gradientine eşittir. Her atım başına oluşan basınç ve kontraktileyle ilişkili yanıtların toplamı ile saptanır. Normal şartlarda MVO<sub>2</sub> toplam metabolizmanın duyarlı bir ölçütüdür ve koroner kan akımındaki değişikliklere paralel olarak değişebilir. En önemli düzenleyicileri kalp hızı, miyokard kasılabilirliği ve miyokard duvar gerginliğidir. Kalp hızındaki yaklaşık %50 oranındaki artış MVO<sub>2</sub>'yi de %50 oranında artırır (26, 29).

Dinlenme durumunda normal koroner kan akımı yaklaşık olarak 100 gr miyokard için 60-90 ml/dk olup, aortik basınç ortalamaları seviyesindedir. Koroner kan akımı, diyastolik aortik ve SV basınçlarının farklarının ortalamasından hesaplanan diyastolik basınç zaman indeksi ile yakın korelasyon gösterir. Sistemik hipotansiyon, SV diyastol sonu basınç artışı ve taşikardi ile azalır. Koroner kan akımının otoregülasyonu mekanik, metabolik, otonomik, endotelial faktörler tarafından düzenlenir (Tablo 2.2). Aortik basınç azaldığında koroner kan akımı arteriyollerin dilatasyonu aracılığıyla sürdürülür. Arteriyoller, kapillere yakın, koroner anjiyografi ile saptanamayan küçük damarlardır. Ancak perfüzyon basıncı 70 mmhg'dan düşük olduğunda basınç-akım ilişkisi lineerdir. Perfüzyon basıncındaki azalma direkt olarak aynı oranda kan akımında azalmayla sonuçlanır. Çok düşük perfüzyon basınçlarında (yaklaşık 20 mmhg) ise kan akımı tamamen kesilir (26).

**Tablo 2.2.** Koroner kan akımının kontrol mekanizmaları

<b>Mekanizma</b>	<b>Etken</b>
Metabolik aktiflik	Egzersiz
Miyokardiyal kontraksiyon	Sistolik-diyastolik kan akımı değişiklikleri
Endotel	Endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF), Nitrik oksit
Farmakolojik	Adenozin, asetilkolin
Nöral faktörler	Sempatik, parasempatik
Perfüzyon basıncı	Aortik veya poststenotik basınç
Otoregülasyon	Vazokonstriktör yanıt

### **2.2.1. Koroner Kan Akımını Etkileyen Mekanik Faktörler**

Artmış lümen içi basınç nedeniyle arteriyoller düz kasta kontraksiyon meydana gelir ve perfüzyon basıncı artmasına rağmen artan direnç kan akımının değişmesini engeller. Bu mekanizma miyojenik kontrol olarak tanımlanır (26). Arteriyollerde bulunur fakat otoregülasyona etkisi göreceli olarak düşüktür (30). Koroner kan akımının yaklaşık %60'ı LAD'de diyastol esnasında gerçekleşir (29). Sistol sırasında SV'de miyokardiyal liflerin kasılmasına bağlı olarak koroner kan akımı çok düşüktür Hatta sistol sırasında koroner arterlerde saptanabilir geri akım oluşur (26, 27). RCA'da sistol esnasında SağV tarafından baskı daha az olduğu için

sistol esnasında koroner kan akımı daha az değişir. Proksimal RCA'da sistol ve diyastolde kan akımı farklı değildir. Ancak distal RCA'da (SağV margin dalının sonrası) diyastolik komponent baskındır ve inferior SV beslenmesini sağlar. Subendokardiyal tabaka subepikardiyal tabakaya göre sistolik miyokardiyal kontraksiyona daha fazla maruz kalır. Bu yüzden subendokardiyal tabaka kan akımı azalmasına daha fazla duyarlıdır. Miyokard oksijen gereksiniminin arttığı ve koroner kan akımının azaldığı durumlarda subendokardiyal infarkt daha sık görülür (27, 29).

### **2.2.2. Koroner Kan Akımını Etkileyen Metabolik Faktörler**

Adenozin, nitrik oksit (NO), prostaglandinler güçlü koroner vazodilatasyon mediyatorleridir. Adenozin koroner kan akımının düzenlenmesinde en etkili faktördür. Adenozin trifosfatın yıkımından uretilir, iskemi sırasında düsük oksijen oranı nedeniyle uretilemez. Adenozin, adenozin monofosfatın 5-nükleotidaz enzimi ile parçalanması ile oluşur. Adenozin uretimi miyokardiyal oksijen arz talep dengesizliği sırasında belirgindir (26, 29). Prostaglandinler, adenozin, potasyum-adenozin trifosfat kanalları koroner kan akımını sağlamada bir mediyatorun kaybında birbirlerini upregülasyon ile kompanse ederler (31). Doku parsiyel oksijen ve dokudaki karbondioksit gibi diğer metabolik urunler perfuzyon basınç değişimine bağlı olarak salınıp, koroner arter tonusuna direk olarak etkide bulunabilir (27).

### **2.2.3. Koroner Kan Akımını Etkileyen Nöronal Faktörler**

Koroner kan akımı sempatik ve parasempatik sinir sistemi tarafından kontrol edilir (Tablo 2.3). Sempatik stimülasyon, artmış metabolik ihtiyaç ve beta reseptör aktivasyonu yoluyla koroner kan akımını arttırır. Beta sempatik blokaj; koroner vazokonstriksiyon, düsük kalp hızı ve kontraktilite sonucu miyokardiyal ihtiyacın azalması yoluyla koroner kan akımını azaltır. Parasempatik stimülasyon vazodilatör etki gösterir. Ancak kan basıncı ve kalp hızı dususu yapması, metabolik ihtiyaç azaltması dolayısıyla koroner kan akımını azaltır. Parasempatik blokaj ise vazokonstriksiyon yapması nedeniyle bir miktar koroner kan akımını azaltır ancak kalp hızını ve kan basıncını arttırması nedeniyle koroner kan akımında artışa neden olur. Fakat koroner kan akımındaki değişiklikler temel olarak mekanik faktörler ve kontraktilite tarafından belirlenir (27-29).

**Tablo 2.3.** Koroner kan akımının nöral kontrolü

<b>Parasempatik</b>	<b>Direkt Nöral Etki</b>	<b>Sekonder Metabolik Etki</b>
Vagal Uyarı	Vazodilatasyon	↓KH ↓KB ↓KKA, vazokonstriksiyon
Vagal Blokaj	Vazokonstriksiyon	↑KH ↑KB ↑KKA, vazodilatasyon
<b>Sempatik</b>	<b>Direkt Nöral Etki</b>	<b>Sekonder Metabolik Etki</b>
Beta blokaj	Vazokonstriksiyon	↓KH, ↓KKA, ↓kontraktilite
Beta stimülasyon	Vazodilatasyon (B2)	↑KH, ↑KKA, ↑kontraktilite
Alfa blokaj	Vazodilatasyon	↓KH, ↓KKA, vazokonstriksiyon
Alfa stimülasyon	Vazokonstriksiyon	↑KH, ↑KKA, vazodilatasyon

KH= Kalp Hızı; KB=Kan Basıncı; KKA=Koroner Kan Akımı; B2=Beta-2 Reseptör

#### **2.2.4. Koroner Kan Akımını Etkileyen Endotelial Faktörler**

Endotel, kan lümeni ile vasküler düz kas hücreleri arasında kan kaynaklı sinyalleri aktaran, lümendeki fiziksel güçleri saptayan ve bazı vazoaaktif hüromal faktörler aracılığıyla vasküler tonusu ayarlayan tek katlı hücreler topluluğudur (32). Koroner arter fizyolojinde endotel sadece yarı geçirgen membran olmasından ziyade birçok kompleks fonksiyona sahiptir (Tablo 2.4). Endotel kaynaklı gevşeme faktörü (EDRF), NO, prostaglandin, endotelin gibi vasküler tonus düzenleyicilerini salgılaması bunlardan bazılarıdır. Hem fiziksel hem de sistemik uyarılar yoluyla koroner kan akımındaki artış büyük ölçüde endotel bağımlı dilatasyon yoluyla sağlanır. Endotel kaynaklı dilatasyon geniş arterlerin yanı sıra direnç arterlerinde (arteriyol) de görülen önemli düzenleyici mekanizmadır. Uygunsuz yanıt endotel disfonksiyonu olarak tanımlanır. Endotelial disfonksiyon, aterosklerozun en erken aşamasıdır. Diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), sigara, dislipidemi gibi kardiyak risk faktörleri olan hastalarda yoğun olarak görülmektedir. Koroner arterlerde kan akımını bozarak, ateroskleroza hızlandırmaktadır (29, 33, 34).

Endotel hücrelerinde EDRF, NO sentaz enzimi yoluyla L-argininden oluşan NO radikali olup intakt endotelden asetilkolin ilişkili vazodilatasyonda görev almaktadır (35). Ayrıca asetilkolin, histamin, substans-P ve akışkan duvar stresi endotelial hücrelerden NO üretimini uyarır.

NO hem düz kas gevşemesi ve trombosit inhibisyonuna neden olan c-GMP (siklik guanozin monofosfat) artışına hem de kemotaktik sitokinler, lökosit adezyon

molekülleri ve makrofaj oluşumunda görevli faktörlerin üretimini azaltarak inflamatuvar hücre oluşumunu inhibe ederek etki gösterir (26, 29).

Endotelin, en potent vazokonstriktör olup, düz kas hücre çoğalması, vasküler remodeling ve lökosit adezyon molekülleri oluşumunu uyarır (36). Trombin, adrenalin, vazopressin, okside düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) gibi birçok faktör salınımını artırır (26). Endotelin-1 plazma düzeyi; miyokard infarktüsü, konjestif kalp yetmezliği, HT, hiperlipidemi gibi birçok kardiyovasküler hastalıkta yüksek bulunmuştur (36).

**Tablo 2.4.** Koroner arter fizyolojisinde endotel fonksiyonu

<b>Koroner Arterlerde Endotel Hücrelerinin Fonksiyonları</b>
1. Vazomotor tonusu düzenler
2. Lökosit ve platelet adezyonunu düzenler
3. Lipid oksidasyonunu azaltır
4. Seçici bariyer oluşturur
5. Trombojenik yanıtı azaltır

### **2.3. Koroner Yavaş Akım Fenomeni (KYAF)**

#### **2.3.1. Giriş**

Koroner yavaş akım, önemli epikardiyal koroner arter hastalığı yokluğunda, distal damar yatağına opak madde ilerleyişinin yavaş olduğu anjiyografik bulgudur (3). Genel popülasyonda %1-5,5 arasında prevalansa sahiptir. Bazı çalışmalarda erkek cinsiyette daha sık gözlense de genel anlamda cinsiyetler arasında belirgin farklılık izlenmemiştir. Fakat sigara içen, obez, metabolik sendromu olan hastalarda daha sık görüldüğüne dair kanıtlar vardır. Çalışmaların çoğunda normal koroner artere sahip hastalar ile aterosklerotik risk faktörleri bakımından farklılık saptanmamıştır (6, 37, 38). Tablo 2.5 de KYAF' nin sınıflandırması ve dışlanması gereken sekonder etiyolojik nedenler belirtilmiştir (39).

Aterosklerotik hastalık varlığından bağımsız olarak önemli epikardiyal koroner arter hastalığı yokluğunda koroner mikrovasküler disfonksiyon semptomları açıklamaktadır (40).

**Tablo 2.5.** Koroner yavaş akım fenomeni sınıflaması

<b>Primer KYAF Anjiyografik Bulguları</b>
1. Epikardiyal koroner arterlerde damar distaline opak madde ilerleyişinin yavaşlaması
2. Obstruktif koroner arter hastalığının dışlanması (anjiyografide $\geq$ %40 lezyon saptanmaması)
3. Düzeltilmiş TIMI kare sayısı $>27$ olması (görüntüler 30 kare/sn hızında alınmalı)
4. Gecikmiş distal damar kontrast opasifikasyonu
5. TIMI-2 akım (damar opasifikasyonu sağlamak için en az 3 kalp atımı gerekmesi)
<b>Koroner Yavaş Akım Fenomeni Sekonder Nedenleri</b>
1. Koroner ektazi
2. Koroner emboli
3. Dışardan vazokonstriktör alımı (kokain gibi)
4. No-reflow fenomeni

### **2.3.2. Etiyopatogenez**

#### **2.3.2.1. Ateroskleroz**

Koroner yavaş akım fenomeni patofizyolojisinde, koroner arteriyollerde tıkaçıcı hastalık olduğu gösterilmiş ve bu durum aterosklerozun erken formu ile ilişkilendirilmiştir (41).

Anjiyografik olarak normal koroner arterlere sahip KYAF hastalarında intravasküler ultrasonografi (İVUS) ile yapılan bir çalışmada koroner arterlerde diffüz ateroskleroz ve longitudinal masif kalsifikasyon saptanmıştır. İVUS ve fraksiyonel akım rezervi (FFR) ile yapılan bir başka çalışmada ise önemli ölçüde daha düşük FFR değerine neden olan distal koroner basınçta düşme ve İVUS ile epikardiyal arter boyunca diffüz intimal kalınlaşma, kalsifikasyon saptanmıştır (42, 43).

#### **2.3.2.2. Mikrovasküler Disfonksiyon**

Koroner yavaş akım fenomeni hastalarında suçlanan bir diğer önemli patofizyolojik mekanizma koroner mikrovasküler disfonksiyondur (3). SV ve SağV

biyopside koroner mikrosirkülasyonda damar duvarının kalınlaşmasına bağlı lümen çapının azaldığı saptanmıştır. İstirahat ve provokasyonla koroner hemodinamik ölçümlerin yapıldığı başka bir çalışmada, KYAF hastalarında koroner sinüs oksijen saturasyonunda düşme ve istirahat koroner mikrovasküler tonusta artış gösterilmiştir. Diğer suçlanan predispozan faktörler ise artmış kan viskozitesi ve damar çapı, vazokonstriktör ve vazodilatör faktörler arasında dengesizlik, platelet fonksiyon bozukluğu ve inflamasyondur (44-49).

### **2.3.2.3. Endotelyal Disfonksiyon**

Koroner yavaş akım fenomeni hastalarında yapılan çalışmalarda endotelyal disfonksiyon ile ilişkili adiponektin, paraoksonaz ve NO (düşük serum düzeyleri yapısal ve fonksiyonel olarak damar sertliği ile ilişkilendirilmiştir) serum düzeylerinin belirgin olarak düşük olması KYAF patofizyolojisinde endotel ve mikrovasküler disfonksiyonun etkili olduğunu göstermektedir (50-52). Diğer çalışmalarda ise başlangıç ve pik egzersiz endotelin-1 plazma düzeylerinin yüksek, NO plazma konsantrasyonu düşük bulunmuştur (47, 52).

### **2.3.2.4. İnflamasyon**

Koroner yavaş akım fenomeni hastalarında inflamatuvar biyobelirteçlerle ilişkili yapılan çalışmalarda hsCRP, IL-6 ve ürik asit düzeylerinde artış saptanmıştır (9, 53). Hem endotelyal aktivasyon hem de inflamasyonun göstergesi olan intraselüler adezyon molekülü-1, E-selektin, vasküler hücre adezyon molekülü-1 gibi plazma çözümlü adezyon molekülü seviyelerinde de belirgin artış saptanmıştır (10). Kronik inflamasyonla seyreden kronik obstrüktif akciğer hastalığında da KYA insidansı önemli ölçüde yüksek bulunmuştur (54).

### **2.3.3. Klinik**

Hastalar genel anlamda majör kardiyovasküler olaylar açısından iyi prognoza sahiptir ancak tekrarlayıcı, kronik, kalıcı göğüs ağrısı yaşam kalitelerini bozabilir. Acil servislere veya polikliniklere sadece göğüste belirsiz rahatsızlık hissi şeklinde başvurabilecekleri gibi stabil angina, unstabil angina, ST segment elevasyonlu akut miyokard infarktüsü (STEMI), ST segment elevasyonu olmayan akut miyokard

infarktüsü (NSTEMI), non-sustained ventriküler taşikardi gibi daha önemli klinik tablolarla da başvuruabilirler (55). Göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve koroner arter hastalığı (KAH) şüphesi olan hastaların yaklaşık %7'sinde KYAF tespit edilmiştir (41). Hastaların çoğunda (>%80) istirahat sırasında rekürren göğüs ağrısı gelişir ve bu hastaların yaklaşık %20'si koroner yoğun bakımda tedavi edilmesi gerekir. En sık elektrokardiyografi (EKG) bulgusu, istirahatte ST segment depresyonu ve T dalga değişikliğidir (3). Az sayıda vakada muhtemel QTc uzaması ve yaşamı tehdit eden aritmiler nedeniyle ani kardiyak ölüm bildirilmiştir (12, 56).

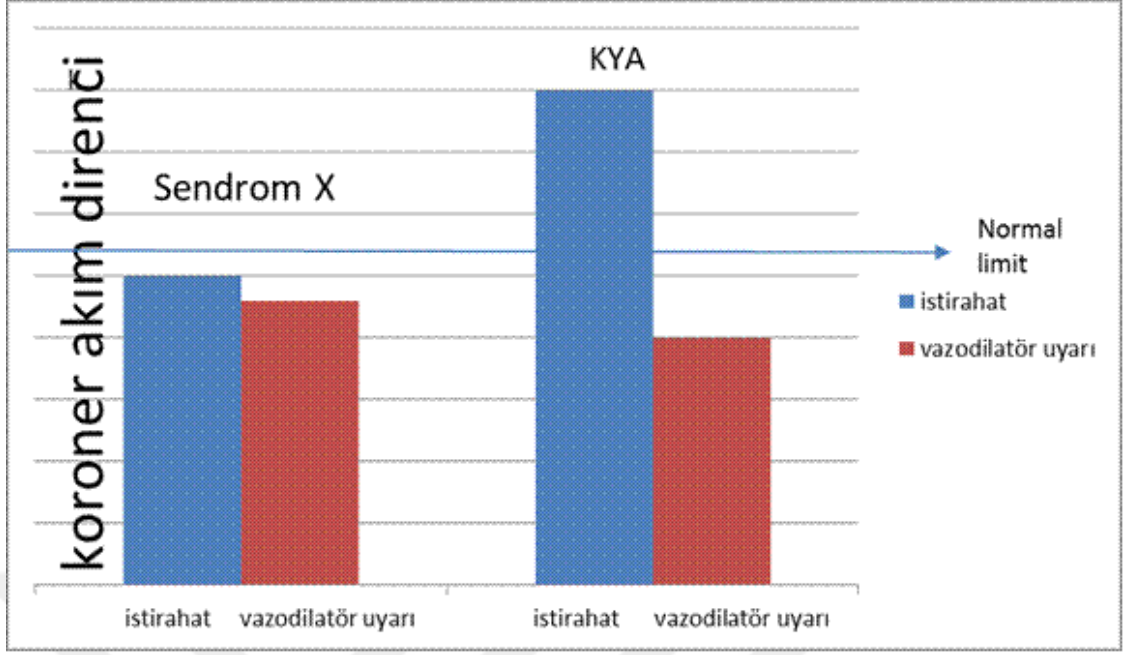
Genellikle postmenapozal kadınlarda görülen tipik olarak egzersizle indüklenen göğüs ağrısı, pozitif stres testi ve minimal EKG değişikliği ile karakterize olan kardiyak sendrom X ile ayırıcı tanının yapılması önemlidir (Tablo 2.6) (Şekil 2.1) (57-59). Kardiyak sendrom X hastalarında istirahat halinde koroner damar direnci normaldir ve vazodilatör stimülasyona yetersiz yanıt mevcuttur (Şekil 2.1) (60).

**Tablo 2.6.** Koroner yavaş akım ve kardiyak sendrom X karşılaştırması

	<b>Koroner Yavaş Akım</b>	<b>Kardiyak Sendrom X</b>
<b>İstirahatte koroner direnç</b>	Artmış	Normal
<b>Vazodilatörlere yanıt</b>	Yeterli	Yetersiz
<b>Hasta popülasyonu</b>	Erkek; sigara; metabolik sendrom	Postmenapozal kadın
<b>Klinik başvuru</b>	AKS; unstabil angina; EKG değişiklikleri yaygın	Egzersiz anginası; pozitif stres testi; EKG değişikliği nadir
<b>Prognoz</b>	Rekürren, VT	Benign; yaşam kalitesinde düşme

AKS= Akut koroner sendrom; VT= Ventriküler Taşikardi; EKG= Elektrokardiyografi

Koroner yavaş akım üç koroner arteri de etkileyebilir ve etkilenen koroner arter sayısından bağımsız LAD sıklıkla etkilenir. LAD'nin tek damar olarak etkilendiği hastalar vakaların %40'ını ve en geniş grubunu oluşturmaktadır. LAD vakaların %90'ından fazlasında etkilenirken, RCA ve CX arterlerde KYA sırasıyla vakaların %37-48'inde saptanmıştır (44).



**Şekil 2.1.** KYA ile KSX hemodinamik karşılaştırılması. KYA'da artmış istirahat koroner direnci ve vazodilatör uyarıya yeterli cevap (korunmuş koroner akım rezervi) mevcut. KSX'da ise normal koroner akım direnci ve vazodilatör uyarıya yetersiz yanıt mevcut. Adapted from Leone MC, Gori T, Fineschi M. The coronary slow flow phenomenon: a new cardiac “Y” syndrome? Clin Hemorheol Microcirc. 2008;39:185-90. \*Kısaltmalar: KYA= Koroner Yavaş Akım ; KSX= Kardiyak Sendrom X

#### 2.3.4. Tedavi

Geleneksel kılavuz temelli antianginal tedavinin KYA'lı hastaların kronik yönetiminde değeri sınırlıdır. Ayrıca bugüne kadar KYA'da farmakolojik ilaçların etkisiyle ilgili büyük randomize kontrollü çalışma yoktur ve mevcut kanıtlar küçük çalışmalardan elde edilmiştir (61, 62).

Farklı farmakolojik ilaçların etkin kullanımıyla ilgili olarak, koroner mikrovasküler çap tedavide önemli bir faktördür. Örneğin; dipiridamol, <200 µm altındaki arterlerin fonksiyonel darlıklarında etkiliyken, nitroglicerine, çapı >200 µm üstündeki arterlerde etki göstermektedir (63).

Bu gözlem muhtemelen nitratların farmakodinamik özellikleriyle ilgili de olabilir. Nitratlar inaktif formda alınır. Küçük koroner damarlar, nitratların aktif metabolitlerine dönüşmesi için gerekli enzimlere sahip değildir. Bu yüzden çapı <400 µm altındaki koroner arterlerin fonksiyonel obstrüksiyonunda nitratlar

etkisizdir (64, 65). Nitratların KYA üzerinde etkileriyle ilgili çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (66). Bu çalışmaların bazılarında nitratların koroner kan akımını etkilemediği hatta azalttığı gösterilmişken (41, 63), diğerlerinde koroner kan akımında artışa neden olduğu saptanmıştır (66-68).

Dipiridamol, vasküler endotel ve eritrositler tarafından adenozin geri alımını engelleyerek, küçük damarlarda vazodilatasyona neden olur. Dipiridamolün oral, intravenöz ve intrakoroner kullanımı ile KYA'lı hastalarda yararlı etkileri olduğu gösterilmiştir (41, 63, 69).

Konvansiyonel L-tipi kalsiyum kanal blokörlerinin KYA'lı hastalarda semptomları azaltmada etkileri sınırlıdır (70). Kalsiyum kanal blokörleriyle ilgili bu gözlem, koroner mikrodamarlarda voltaj kapılı L-tipi kalsiyum kanallarının yokluğundan kaynaklanmaktadır. Koroner mikrovasküler tonusun düzenlenmesi, özellikle T-tipi olmak üzere, diğer voltaj kapılı kalsiyum kanallarına bağlı olabilir (71). İki çalışmada, KYA'lı hastalarda L-tipi kalsiyum kanal blokörü olan diltiazemin oral veya intrakoroner kullanımının, koroner kan akımını arttırdığı ve antianginal etki gösterdiği raporlanmıştır. T-tipi kalsiyum kanallarını bloke edici özelliğe sahip başka bir L-tipi kalsiyum kanal blokörü olan verapamilin intrakoroner uygulanması ile tedavi sonrası koroner akım hala normalden yavaş olmakla birlikte, KYA'lı hastalarda koroner kan akımını iyileştirdiği saptanmıştır (72-74).

Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörlerinden, felodipin ve nifedipinin T-tipi kalsiyum kanalları üzerinde etkisi çok az olmasına rağmen, literatürde sublingual nifedipin kullanımına yanıt veren KYA'lı 3 hastadan oluşan vaka serisi bulunmaktadır (75). Amlodipin ve nikardipin, L-tipi kalsiyum kanalları kadar T-tipi kalsiyum kanalları üzerinde de blokaj özelliğine sahiptir. Dihidropiridin türevi kalsiyum kanal blokörü olan nikardipinin intrakoroner uygulanması, spontan KYA'nın tersine çevrilmesinde oldukça etkili görünmektedir. Literatürde KYA'lı hastalarda amlodipinin etkisiyle ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır (76, 77).

Mibefradil, KYA'lı hastalarda semptomları hafifletmede etkili olduğu gösterilen uzun etkili bir T-tipi kalsiyum kanal blokürüdür. Fakat sitokrom p450

üzerindeki güçlü inhibisyon etkisine bağlı yan etkiler ve yüksek ilaç etkileşimi nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır (78).

Statinlerin endotel fonksiyonları geliştirme ve antiinflamatuvar etki yoluyla KYA'da faydalı olduğu gösterilmiştir (79). Ayrıca NO kaynağı ve endotel bağımlı vazodilatör etkiye sahip bir beta blokör olan nebivololün de KYA'da semptomları belirgin iyileştirdiği, QT mesafesini kısalttığı ve yaşam kalitesini arttırdığı saptanmıştır (80, 81).

Anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri ve alfa blokörler mikrovasküler tonusu azaltma ve mikrovasküler perfüzyonu iyileştirme etkileri nedeniyle KYA'lı hastalarda kullanılabilir (57).

Bununla birlikte yakın tarihli mikrovasküler disfonksiyonla ilişkili anginası olan hastalarda yapılan sistemik meta-analizde, bu hastalarda alfa blokör, statin ve ACE inhibitörlerinin semptomları iyileştirmede etkili olduğuna ilişkin kanıt saptanmamıştır (82).

Diğer çalışmalarda eğer kardiyopulmoner arrest veya kardiyojenik şok ile ilişkiliyse, hastaların akut yönetiminde intrakoroner adenosin, dipiridamol, verapamil ve sodyum nitroprussid kullanılabileceği vurgulanmıştır (41, 55, 72).

## **2.4. TIMI ve TIMI Kare Sayısı Hesaplanması**

### **2.4.1. TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)**

TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) akım sınıflaması, koroner arter kan akımını değerlendirmede yaygın olarak kullanılır. Koroner akım 4 grupta değerlendirilmiştir (83).

**TIMI 0:** Koroner kan akımı yok

**TIMI 1:** Tıkanıklık distaline opak geçişi var ancak distal yatakta perfüzyon yok.

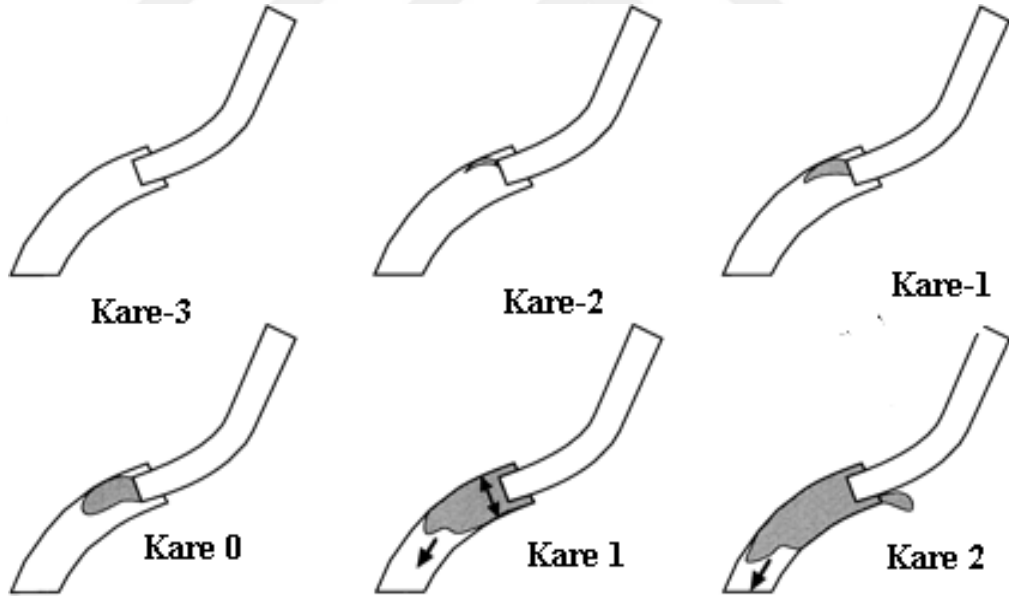
**TIMI 2:** Parsiyel perfüzyon; distal vaskülerite için 3 veya daha fazla kalp atımı gerekir.

**TIMI 3:** Komplet perfüzyon; distal dolun ve opak temizlenme hızı normal.

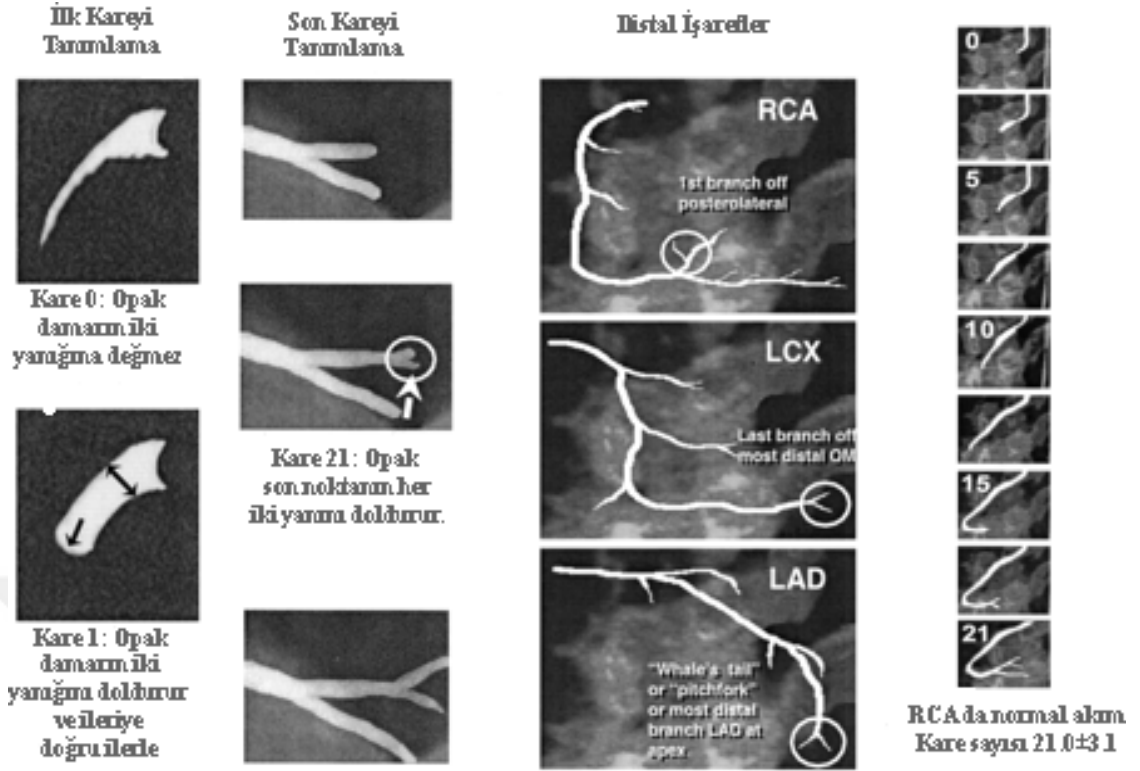
#### 2.4.2. Düzeltilmiş TIMI Kare Sayısı Hesaplanması

Düzeltilmiş TIMI kare sayısı (DTKS), Gibson ve arkadaşları tarafından tanımlanmış objektif koroner akım derecelendirme yöntemidir. Amaç, koroner görüntüleme için kullanılan opak maddenin önceden tespit edilen distal sınıra ulaşana kadar geçen film kare sayısını saptamaktır. Katater çapı, kan basıncı ve kalp hızı ile net ilişkisi saptanmamıştır. Opak maddenin verilme hızındaki farklılık DTKS’de sadece <2 kare altında değişim ile sonuçlanmıştır (83).

İlk kare opak maddenin koroner arter ostiumunun iki kenarına da dokunduğu ve distale doğru ilerlemeye başladığı zaman belirlenir (Şekil 2.2). Kontrast maddenin ulaşması hedeflenen distal dallar; RCA’da posterolateral arterin ilk dalı, CX arterde obtus marginal dalın en distal ayrım yeri, LAD’nin distal bifurkasyon noktasıdır (Şekil 2.3). Kontrast madde distal belirlenen hedefe girdiğinde ilk kareden son kareye kadar olan kare sayısı sayılır. Görüntüleme hızı yaygın olarak kullanılan şekilde, 30 kare/saniye hızında belirlenmelidir (83).



**Şekil 2.2.** İlk TIMI karesinin belirlenmesi. Kare 0, kontrast maddenin koroner ostiumu tam doldurmadığı görülmektedir. Kare 1, kontrast maddenin ostiumu tam doldurması ve distale doğru harekete geçmesi nedeniyle başlangıç noktası olarak belirlenmiştir.



**Şekil 2.3.** TIMI kare sayısı tekniği. İlk ve son kare belirlenmesi ve her koroner arterin hedeflenen distal sınırları görülmektedir.

TIMI kare sayısını hesaplamak için RCA, Cx ve LAD kranial-kaudal açılı, sağ ve sol oblik şekilde görüntülenir. Koroner arterlerin ortalama TIMI kare sayısı LAD için  $36,2 \pm 2,6$  Cx için  $22,2 \pm 4,1$  ve RCA için  $20,4 \pm 3,0$  olarak belirlenmiştir. LAD diğer damarlardan daha uzun olduğu için TIMI kare sayısı diğer damarlardan daha fazladır. Bu yüzden tüm koroner damarlar için standardizasyon sağlanması amacıyla LAD için düzeltilmiş TIMI kare sayısı 1,7 ile bölünerek oluşturulur. KYA kriteri, her damar için ayrı ayrı belirlenen ortalama değerlerin 2 standart sapmadan fazla olması olarak belirlenmiştir (83).

## 2.5. Ekokardiyografi

### 2.5.1. Genel Bilgiler

Ekokardiyografi kardiyak yapı ve fonksiyonların değerlendirilmesinde en sık tercih edilen kardiyak görüntüleme yöntemidir (26).

### **2.5.2. Doppler Ekokardiyografi**

Doppler ekokardiyografi kalp dokusunun ve kanın birbiriyle ilişkisini doppler etkisi kavramını kullanarak ölçer. Doppler etkisi kavramı hareket halindeki bir ses üreticisinin frekansının gözlemciye yaklaşırken arttığı, gözlemciden uzaklaşırken ise azaldığı temeline dayanmaktadır. Kalpte bu hareketli dalga kaynakları miyokard, kırmızı kan hücreleri ve mitral annulus olabilir. Doppler inceleme yöntemleri, nabız dalgalı, devamlı dalgalı, renkli Doppler ve doku Dopplerdir. Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi, invaziv yolla yapılan hemodinamik ölçümlerin yerine kullanılmakla birlikte bazı durumlarda daha faydalı bilgiler sağlar (84-86).

#### **2.5.2.1. Devamlı Dalga (Continuous Wave) Doppler**

Transdüserin iki farklı kristali ile hedeflenen akıma devamlı ultrason dalgaları gönderilir ve yansıyan dalgalar kaydedilir. Bu yüzden ölçülecek akımın hızı ve maksimum frekans farkı sınırlı değildir (Nyquist limit bulunmaz). Genellikle yüksek akım hızlarında olmak üzere tüm akım hızlarının ölçümünde kullanılabilir. Tekniğin en büyük avantajı görüntü sapmasının olmaması ve çok yüksek akım hızlarının saptanabilmesidir (87).

#### **2.5.2.2. Nabız Dalgalı (Pulse Wave) Doppler**

Transdüserin tek kristalinin belirlenen noktasal bir hedefe art arda ultrason dalgaları göndermesi ve yansıyan dalgaları saptaması prensibine dayanır. Pulsed wave Doppler tekniğinin en fazla ölçebileceği frekans farkı iletilen frekansın yarısı düzeyindedir, buna Nyquist limit denilir, bu nedenle çok yüksek akımlar bu teknikle ölçülemez, daha sıklıkla düşük akım hızlarının ölçülmesinde kullanılır. Nyquist limiti aşan frekans farkı oluştuğunda frekanslar bazal çizginin üstünde ve altında düzensiz dalgalar olarak kaydedilir, buna aliasing denilir (88).

#### **2.5.2.3. Renkli Akım Doppler**

Renkli akım görüntüleme nabızlı dalga Doppler prensibine dayanır. İntrakaviter kan akımını, türbülansın yönü, boyutu, hızı veya ortalama hızdan sapma gibi özelliklere bağlı olarak üç renkte (kırmızı, mavi, yeşil) veya bunların kombinasyonları şeklinde yapılır. Multiple ultrason demetleri üzerinde ve multiple

örneklem bölgesi kullanarak görüntü oluşturulur (multigated). Her örnekleme yerinde, frekans kayması otomatik olarak dijital forma dönüştürülür ve önceden düzenlenmiş renk şemasıyla ilişkilendirilir ve 2 boyutlu görüntüleme üst üste binen renk akımı şeklinde görüntülenir. Transdüserle yaklaşan kan akımı pozitif frekans kaymasına sahiptir, yansıyan ultrason frekansı, iletilen frekanstan daha yüksektir, kırmızı renklidir. Transdüserden uzaklaşan yönde kan akımı ise negatif frekans kaymasına sahiptir ve mavi renklidir. Her rengin birden fazla tonu vardır ve birincil rengin içindeki tonlar Nyquist limiti dahilinde daha yüksek hızlara atanır. Akım hızı Nyquist limitinden fazla olduğunda, renk aliasing oluşur ve renk tersine döner. Değişik kan akım hızları ve yönleri oluştuğunda, ortalama hızdaki değişim düzeyine göre farklı renk ile sıklıkla yeşil olarak kodlanır. Anormal bir kan akımı, akım hızı, yönü ve türbülansın düzeyine göre multiple renk kombinasyonu şeklinde temsil edilir (88).

#### **2.5.2.4. Doku Doppler**

Doku Doppler ekokardiyografi, klasik "Pulsed Doppler" in modifiye şeklidir. Ventriküllerin global veya bölgesel, sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır. Klasik konvansiyonel Doppler ile kalpteki yüksek hız ve düşük amplitütle hareket eden kan akım hızı ölçülürken, doku Doppler ekokardiyografi ile miyokardın yüksek amplitütlü ve düşük hızlı hareketleri görüntülenir (89).

##### **2.5.2.4.1. Doku Doppler Görüntüleme ile Değerlendirilen Parametreler**

##### **2.5.2.4.2. Sistolik Faz**

##### **İzovolümetrik Kasılma Zamanı (İVKZ)**

Ventrikül kasılmasının başlaması ile ejeksiyonun başlamasına kadar geçen süredir. Eş zamanlı yapılan elektrokardiyografik monitörizasyonda "R" dalgasının tepe noktası veya birinci kalp sesi ile başlayıp semilunar kapaklar açılana kadar geçen süre olarak tanımlanır. İVKZ sırasında miyokard lifleri kasılmaya başlar ve ventriküler hacimde değişiklik olmadan SV basıncı artar. Miyokardiyal fonksiyon bozuldukça İVKZ uzar (90, 91).

### **Sistolik Kasılma Faz Dalgası (Sa)**

QRS dalgasının sonu ile T dalgasının bitişi arasında oluşan dalgadır. SV ejeksiyonu bu periyotta gerçekleşir. Mitral anulus sistolik hareketinin hızı SV sistolik fonksiyonu ve atım hacmiyle ilişkilidir. Normalde mitral annulusun sistolik hızı (S') 6 cm/s'nin üstündedir (92).

Mitral annulusta altı bölgeden alınan peak miyokardiyal sistolik velositenin ortalamasının SV ejeksiyon fraksiyonu (SV EF) ile korelasyon gösterdiği ve cut-off değerinin >7,5 cm/s üstünde saptanması %79 sensitivite ve %88 spesifite ile global sistolik fonksiyonların normal olduğunu gösterdiği saptanmıştır. Diğer bir çalışmada Sa >5,4 cm/s üzerinde olmasının %88 sensitivite ve %97 spesifite ile SV EF'nin %50'den fazla olduğunu belirleyicisi olduğu saptanmıştır. Segmenter miyokardiyal velositeler sadece bölgesel ventriküler kontraktile ile ilgili bilgi verir ancak mitral annuler velosite ölçümü tüm SV fonksiyonunun tahmininde belirleyicidir (93, 94).

### **2.5.2.4.3. Diyastolik Faz**

#### **İzovolümetrik Gevşeme Zamanı (İVGZ)**

İzovolümetrik gevşeme zamanı sistolik hareketin bitişinde başlar, erken diyastolik akım öncesi sonlanır. Bu fazda volüm değişikliği olmaksızın SV basıncı hızla azalır. İVGZ, en kolay şekilde aortik kapak kapanma sesinin ortasından mitral akımın E dalgasının başlangıcına kadar ölçülür. İzovolümetrik gevşeme zamanı, miyokardiyal gevşeme oranının bir göstergesidir. Çoklu faktörler İVGZ'nin süresini etkiler. Örneği; bozulmuş gevşeme İVGZ'yi uzatırken, sol atriyal basınçtaki artış İVGZ'yi kısaltır. Ayrıca İVGZ yaşla birlikte artar ve hem kalp atış hızı hem de sistolik fonksiyondaki değişikliklere duyarlıdır. Bu nedenler dolayısıyla İVGZ'nin diyastolik fonksiyonun bir belirleyicisi olarak izole olarak kullanılması önerilmez. Normal değerleri 70-90 ms olarak belirlenmiştir (95, 96).

#### **Erken Hızlı Doluş Faz Dalgası (Ea)**

Elektrokardiyografide T dalgasının bitişinden sonra ilk negatif dalga şeklinde kaydedilir. SV diyastolik doluşunun yaklaşık olarak %80'i bu aşamada gerçekleşir. Erken diyastolik doluş fazında kalbin hızlı relaksasyonu sonucu kaydedilir. Ea

lateral, inferior ve posterior segmentlerde anterior ve septal segmentlere göre daha fazladır ve normal şartlarda 9 cm/s'den büyük olduğu kabul edilir. Eğer diyastolik disfonksiyon varsa, Ea göreceli olarak önyükten bağımsızdır. Ancak diyastolik fonksiyon normale Ea artmış dolum basınçlarıyla birlikte artar. Bu nedenle normal kişilerde Ea kullanımı sınırlıdır (95).

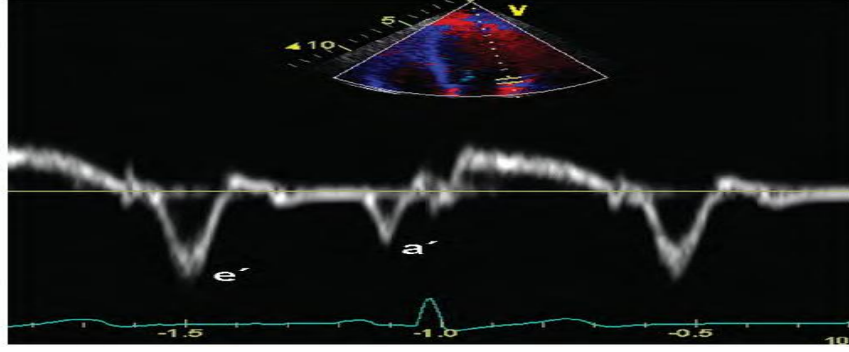
### **Diyastazis Fazı**

Bu aşamada sol atriyum (SA) ve sol ventrikül (SV) basınçları yaklaşık olarak birbirine eşittir. Atriyovenriküler basınç farkı ortadan kalktıktan sonra pulmoner venlerden SA'ya gelen kan SV'ye akmakta ve ek bir SV doluşu izlenmektedir. Bu fazda miyokardiyal gevşeme sürmektedir ancak doku Doppler görüntülemeye bu faza ait herhangi bir dalga izlenmez (97).

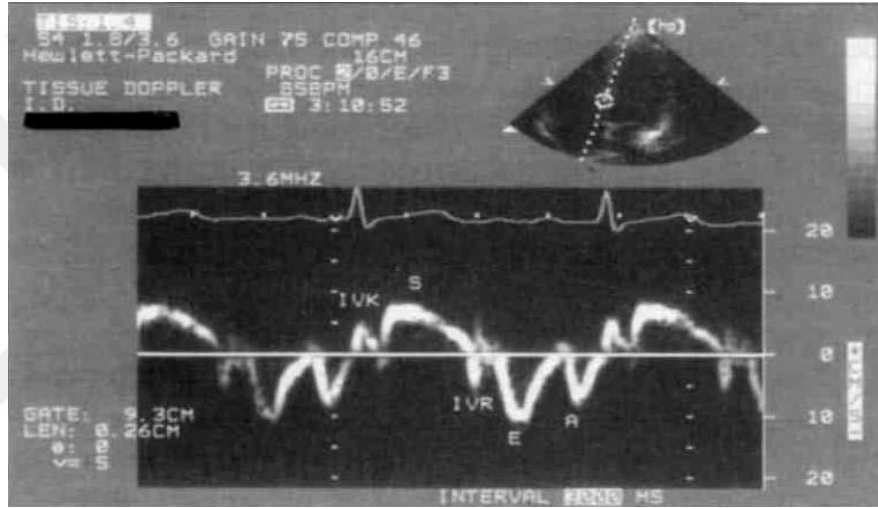
### **Geç Diyastolik Yavaş Doluş Fazı (Aa)**

Diyastazis aşamasından sonra atriyal kontraksiyon sonucu doku Doppler incelemesinde ikinci negatif dalga olarak (Aa) belirlenen geç doluş fazı başlar ve sağlıklı bir kalpte tüm SV doluşunun yaklaşık olarak % 15-20'sini sağlar. Aa, sol ventrikül boyunca homojen ölçülmekle birlikte bazal SV segmentlerine kıyasla orta sol ventrikülde biraz daha düşüktür. Aa erken diyastolik disfonksiyonda A dalgası gibi artış gösterir atriyal fonksiyon bozulursa azalır, SA fonksiyonuyla ilişkilidir (97, 98).

Ea / Aa oranı normalde 1'den büyüktür (Şekil 2.4). Sol ventrikül relaksasyon bozukluğunda Ea azalır, Aa artar, Em/Am oranı tersine döner ve İVGZ uzar. Normal kişilerde Ea/Aa oranı >1 üstünde iken psödonormalizasyon paterninde Ea/Aa oranının <1 olarak tespit edildiği görülmektedir. Restriktif patern ve iskemik kalp hastalığında Ea ve Aa velositelerinin birlikte azalması nedeniyle Ea/Aa oranı daima 1'in altında saptanmaktadır (Şekil 2.5) (85, 94, 95, 99).



**Şekil 2.4.** Lateral mitral annulustan doku Doppler ekokardiyografi tekniğiyle elde edilen normal diyastolik faz dalgaları \*Kısaltmalar: e':erken hızlı doluş faz dalgası a':geç yavaş doluş faz dalgası



**Şekil 2.5.** Apikal 4 boşluk doku doppler görüntülemeye zaman aralıkları. \*Kısaltmalar: A; Geç yavaş doluş faz dalgası, E; Erken hızlı doluş faz dalgası, IVK; İzovolumetrik kasılma zamanı, IVR; İzovolumik gevşeme zamanı, S; Sistolik kasılma faz dalgası

#### 2.5.2.4.4. Prognostik Bir Gösterge Olarak E/Ea

Dolum basıncı arttıkça mortalite ve morbidite artmaktadır. Bu nedenle yüksek E/Ea yüksek dolum basınçlarını ve dolayısıyla kötü prognozu tahmin etmede yararlıdır. E/Ea>15 üstü olduğu durumlarda sıklıkla SA basıncı 15 mmhg'dan yüksektir. Akut miyokard infarktüsü hastalarında E/Ea>15 üstü olması artmış mortalite ile ilişkilidir. Asemptomatik hastalarda artmış E/Ea kalp yetmezliği gelişimi için ana belirleyicilerden biri olarak tespit edilmiştir (100, 101).

### 2.5.3. Diyastolik Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Ekokardiyografi

#### 2.5.3.1. Pulsed Wave Doppler ile Mitral Akım Hızları

Diyastolik dolum ilk olarak mitral akım erken hızlı dolum dalgası (E) pik hızı, atriyal kasılma sonucu geç yavaş dolum dalgası (A) pik hızı ve E/A oranına göre sınıflandırılır. E ve A hızlarını doğru şekilde hesaplamak için Doppler akım kayıtları yeterli olmalıdır. Taşikardi veya birinci derece atriyoventriküler blok E ve A hızlarında birleşmeye neden olabilir. Genel olarak eğer E hızı, A hızı başladığında 20 cm/s den daha fazlaysa hem A hızı hem de E/A oranı E ve A dalgalarının füzyonuna bağlı olarak etkilenir (85).

Erken doluşun deselerasyon zamanı (DZ), SV gevşeme hızını yansıtır ve E dalgasının zirve yaptığı noktadan bazal çizgiyi kestiği noktaya kadar geçen süredir. Normal diyastolik doluşu olan 50 yaş altı kişilerde DZ 220 msn'den kısadır. SV gevşemesi bozulduğunda DZ uzar. Bu hastalarda, SV içindeki basınç düşüşü yavaştır. Bu nedenle, basıncın SA basıncına eşitlenmesi ve transmitral akımın durması, diyastolün ortalarına hatta geç diyastole kadar uzayabilir. Taşikardi, hiperdinamik durumlarda, SV kompliyansının azaldığı veya diyastol sonu basıncının çok artmış olduğu koşullarda DZ daha kısadır (99).

Aort kapağının kapanmasından mitral kapağın açılmasına kadar geçen süre İVGZ'dir. Diyastolik fonksiyonun en önemli parametrelerinden biridir. Enerji bağımlı, aktif bir dönemdir. Aort kapağının kapanmasını ve mitral kapağın açılmasını etkileyen faktörlerden etkilenir. Süresi, genellikle DZ ile paralellik gösterir. Gevşeme yavaşladığında, İVGZ uzar, hızlandığında ve SA basıncı arttığında kısalır. Uzamış değerler 30 yaşın altında >90 msn, 30-50 yaş arasında >100 msn, 50 yaşın üzerinde >105 msn'dir. SV basıncındaki azalma, en önemli faktördür. Düşük aort diyastolik basıncı ve yüksek SA basıncı gevşeme hızından bağımsız olarak İVGZ'yi kısaltır (99).

İzovolümetrik kasılma zamanı (İVKZ), atrioventriküler kapakların kapanmasıyla başlar. SV içi basınç 10-15 mmHg'dan 90-100 mmHg'a kadar yükselir. Aort basıncının yakalanması ve semilunar kapakların açılmasına kadar

sürer. Ventriküllerde kasılma olduğu halde boşalma olmadığı için hacim sabittir. Bu süre, SV miyokardında kasılma kusuru ve ön yük azalması durumunda uzar (99).

Ejeksiyon zamanı (EZ), İVKZ'den sonra semilunar kapakların açılması ile başlar, kapanmasıyla son bulur. Sistolik fonksiyon hakkında değerli bilgi verir. Sistolik fonksiyon bozukluğunda, EZ kısalır (99).

### **2.5.3.2. Normal Diyastolik Doluş**

İstirahat veya egzersiz esnasında, SV'nin diyastol sonu basıncında artış olmaksızın yeterli doluşunun sağlanmasıdır. SV doluşu, kalbe ait ve kalp dışı pek çok faktörden etkilenir. Gevşeme aktif, enerjiye bağımlı bir süreçtir. SV basıncı, SA basıncının altına düştüğü zaman, mitral kapak açılır ve SV'nin hızlı erken diyastolik doluşu (E dalgası) başlar. Erken diyastolik doluşu etkileyen en önemli faktör, SV'nin gevşeme hızıdır ve SV doluşunun %80'i bu fazda tamamlanır. Hızlı doluş ile SV basıncı yükselir, SA ile SV basınçları eşitlenmesiyle transmitral akım durur. Geç diyastolde atriyumun kasılmasıyla, SA basıncı yeniden yükselir ve geç diyastolik ikinci dalga oluşmasına (A dalgası) neden olur. Geç doluş, toplam doluşun %15-20'sidir (99).

Genç popülasyonda E/A oranı genellikle  $\geq 1,5$  beklenir ancak yaşla birlikte atriyal katkı artar. Standardizasyon için yaşlı sağlıklı popülasyon da dahil edilerek normal değerler,  $E/A \geq 0,8$ ,  $e'$  septal  $\geq 7$  cm/s,  $e'$  lateral  $\geq 10$  cm/s,  $E/e' \leq 15$  mediyal ölçüm için, 14 ortalama, 13 lateral ölçüm için, sol atriyum volum indeksi (SAVI)  $\leq 34$  ml/m<sup>2</sup> ve triküspit yetersizliği (TY) hızı  $\leq 2,8$  m/s olarak belirlenmiştir (85).

### **2.5.3.3. Anormal Diyastolik Doluş Türleri**

Konvansiyonel ekokardiyografi ile sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu progresyonuna göre başlıca 4 evreye ayrılır (Şekil 2.6). Bu evreler sırası ile şu şekilde tarif edilir:

#### **Evre 1. Miyokart gevşemesinin uzaması**

İlk gelişen diyastolik fonksiyon bozukluğudur. Mitral E akım hızı azalır, A akım hızı artar (atriyal katkının artmasına bağlı), İVGZ ( $>100$  msn), DZ ( $>220$  msn),

e' septal < 7 cm/s ve e' lateral < 10 cm/s olması beklenir. E/A oranı 1'den küçüktür. Mitral E hızı büyük oranda  $\leq 50$  cm/s ve  $E/e' < 8$  altında saptanır. Bu hasta grubunda  $E/A \leq 0,8$  olmasına rağmen e' hızı belirgin azalır, mitral E hızı sıklıkla 50 cm/s' den büyük ve sonuç olarak  $E/Ea > 14$  olarak saptanan evre 1a olarak sınıflandırılan hasta grubu da mevcuttur. Pulmoner ven diyastolik dalgası azalırken pulmoner ven sistolik dalgası artar ve pulmoner ven sistolik /diyastolik dalgası oranı artar. Pulmoner ven geri akım dalga hızı ve süresi genellikle normaldir (99).

### **Evre 2. Psödo-normal doluş**

Diyastolik fonksiyon bozuldukça, uzamış gevşemeden restriktif doluşa geçiş olur ve transmitral akım normal doluşa benzer bir görüntü çizer. Bu durum SA basıncındaki orta düzeyde olan artışın gevşeme bozukluğuna eklenmesi ile oluşur. DZ normal (160-200 msn), E/A oranı 1-1,5 arasındadır. Bu fazda gevşeme bozukluğuna ek olarak SA basıncı orta derecede artmıştır. SV doluş basıncı genellikle normalin üst sınırlarını aşmıştır (> 15 mmHg). Ayrımında en önemli yardımcılardan biri SA doluş basıncındaki artmaya bağlı gelişen PV sistolik dalgada azalma diyastolik dalgada artış ve pulmoner ven sistol/diyastol oranında tersine dönmedir. Valsalva manevrası ve nitrogliserin testi ile E hızında anlamlı derecede düşme olması, A hızında düşme olmaması veya artma olması ve sonuçta E/A oranı < 1,0 olması ve uzamış gevşeme örneğine dönüş olması şüphelendirmelidir. Oysa gerçek normal örnekte E ve A hızlarında birlikte, orantılı bir düşüş meydana gelir. E/A oranı 1-2 arasında seyrederek (99).

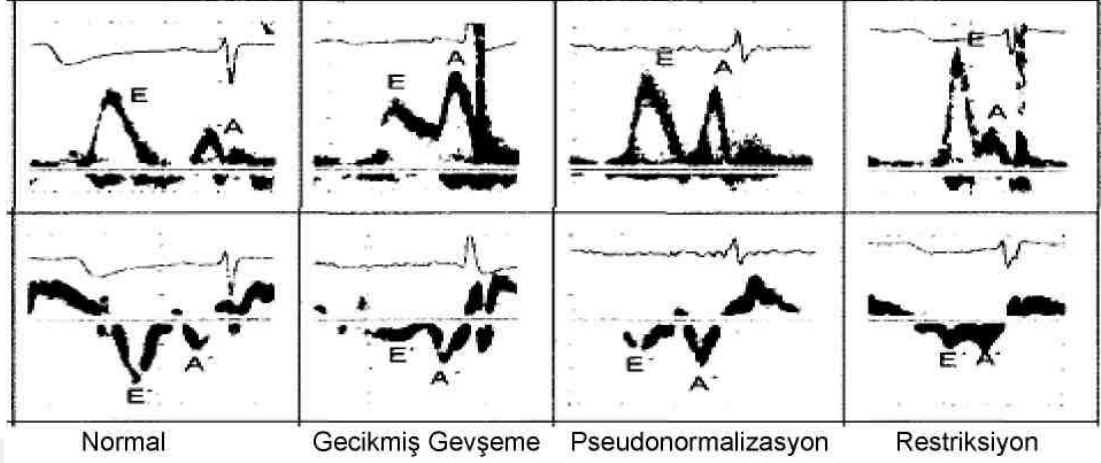
### **Evre 3. Geri dönüşlü restriktif doluş (Azalmış kompliyans)**

Restriktif tipte diyastolik doluş, SV kompliyansının azaldığı ve SA basıncının belirgin yükseldiği hastalıklarda gelişir (Örn; Dekompanze kalp yetmezliği, ciddi KAH, restriktif perikardit ve restriktif kardiyomiyopati). Mitral E akımı hızlı, A akımı yavaş, DZ (<150 msn) ve İVGZ (<60 msn) kısalmıştır. Mitral E/A oranı 2'den fazladır (99).

### **Evre 4. Geri dönüşsüz restriktif doluş (Azalmış kompliyans):**

Mevcut kalp hastalığının ilerlemesi SV kompliyansının daha da azalması ve SA basıncındaki artış neticesinde saptanan bulgular testlere cevap vermez hale gelir. Kötü prognoz işaretidir. Yükselen SV basıncı A hızının ileri derecede azalmasına

neden olur. Aynı zamanda artmış art yük nedeniyle pulmoner ven ters akım kaybolması da izlenir (99).



**Şekil 2.6.** Normalden restriksiyona kadar olan diyastolik fonksiyon bozukluğu evrelerinin mitral akım Doppler görüntüleri ile mitral anulus doku Doppler görüntüleri.

#### 2.5.4. Sistolik Fonksiyonların Değerlendirilmesinde Ekokardiyografi

Ejeksiyon fraksiyonu, SV sistolik fonksiyonlarını değerlendirmede en sık kullanılan parametredir. Diyastol sonu ve sistol sonu volümler (atım volümü) ile hesaplanmaktadır. Modifiye simpson tekniği en çok kullanılan tekniktir. Deneyimli bir araştırmacı EF'yi diğer kantitatif değerlendirme teknikleriyle uyumlu olarak hesaplayabilir. Ancak, önyük ve ardyükten etkilenir. Önyükün ani artışı ve/veya ardyükün ani azalmasında yüksek, tersi durumda ise düşük hesaplanır (102-104). Geleneksel yöntemlerle EF ölçümü, kalbin anatomik şekline dayanır. Özellikle SağV'nin anatomisinin SV kadar düzenli silindirik yapıda olmaması, transtorasik ulaşım pencerelerinin yetersiz olması, ölçümlerde zorluk yaratmaktadır. MPI, Doppler ekokardiyografik yöntemlerle elde edilen kantitatif olarak global (sistolik ve diyastolik) ventrikül fonksiyonlarını gösteren, ventrikül geometrisinden etkilenmeyen alternatif bir yöntemdir (85).

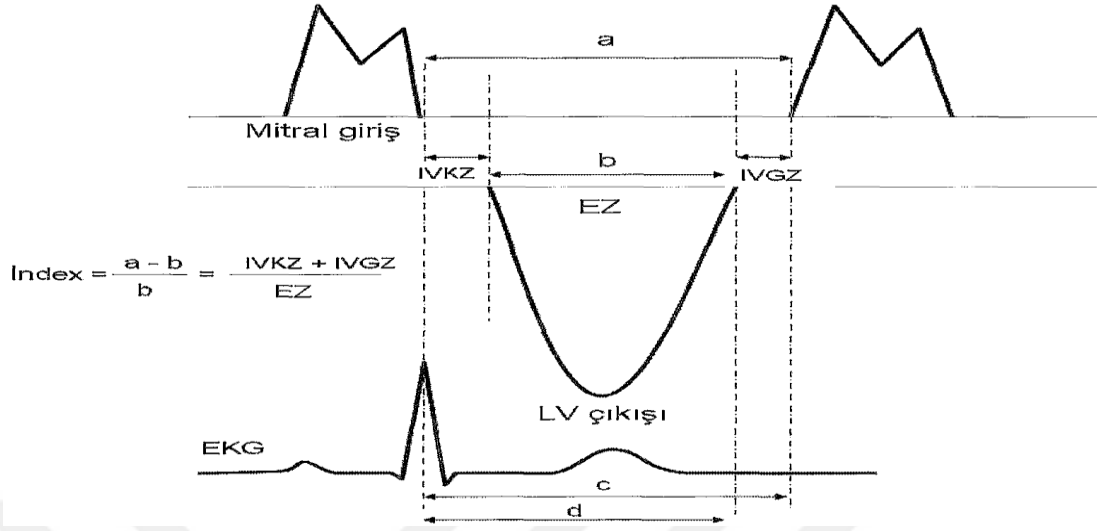
#### 2.6. Miyokardiyal Performans İndeksi

Tei indeksi (Doppler total ejeksiyon izovolüm indeksi) olarak da adlandırılan MPI, Chuwa Tei tarafından primer miyokardiyal sistolik disfonksiyonu olanlarda,

kolayca ölçülebilen, ventrikül geometrisinden etkilenmeyen, SV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının birlikte değerlendirilebildiği alternatif bir yöntem olarak önerilmiştir. Tei indeksi basit, noninvaziv, tekrarlanabilir bir yöntemdir ve değerlendiren kişiler arasında minimal değişkenlik gösterir. Kan basıncı, 50-120 atım/dk arası kalp atım hızında, ventriküler geometri, atriyoventriküler kapak yetersizliği, afterload ve supin pozisyondaki hastalarda preload bağımsız olarak kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarını kombine olarak değerlendirme imkanı sunar. Normal değerler  $0.39 \pm 0.05$  olup dilate kardiyomiyopati hastalarında  $0.59 \pm 0.10$ 'a yükselir MPI, SağV için de değerlendirilmiş olup primer pulmoner hipertansiyonlu hastalarda normal vakalardan ayrılmasında güçlü bir değişkendir ( $0.93 \pm 0.34$  e karşı  $0.28 \pm 0.04$ ). Dahası, invaziv sistolik ve diyastolik hemodinamik parametrelerle yakın korelasyon gösterir (105-107).

Apikal dört boşluktan pulse Doppler ekokardiyografiyle, kardiyak zaman aralıkları ölçülerek hesaplanır. Mitral kapakçıkların uçlarına örneklem hacim yerleştirildiğinde mitral akımın sonu ve başlangıcı arasındaki zaman aralığı (a) elde edilir (Şekil 2.7). Apikal beş boşluk görüntüye geçilip örneklem hacim SV çıkım yoluna, aort kapakçıkların hemen altına yerleştirilip EZ (b) ölçülür. SV izovolemik zamanlarının toplamı (İVKZ+İVGZ), mitral akımın sonu ve başlangıcı arasındaki zaman aralığından EZ çıkartılarak hesaplanabilir (a-b). MPI, (a-b/b) formülü ile hesaplanır. Doku Doppler ekokardiyografiyle de SV ve SağV MPI hesaplanabilir. Pulse ve doku Doppler ekokardiyografiden elde edilen değerler birbirleri ile uyumlu bulunmuştur (108, 109).

$$\text{MPI veya Tei indeks} = (\text{IVKZ} + \text{IVGZ}) / \text{EZ}$$



**Şekil 2.7.** Miyokardiyal performans indeksinin (MPI) hesaplanmasının şematik gösterilmesi.

### 2.7. Sol Kalp Boşluklarının Değerlendirilmesi

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, diyastol sonu hacmin her bir kalp atımında ne düzeyde SV'den atıldığının ölçüsüdür. SV EF nicel olarak en sık simpson yöntemi kullanılarak 2D veya 3D ekokardiyografi ile ölçülür. Ölçümde gerçek endokardiyal sınır iyi çizilmeli, trabeküler ve papiller kaslar SV boşluğuna dahil edilmelidir (85).

Sol atriyum hacmi ise aynı yöntemle ventriküler sistolün sonunda mitral kapak açılmasından hemen öncesinde SA boyutu maksimum iken alınır. Ölçüm sırasında pulmoner ven orifisleri, SA apendiks, atriyal septal anevrizma dışlanmalıdır. Normal SA volümü için kabul edilen üst limit iki cinsiyette de 34 ml/m<sup>2</sup>'dir (85).

SV EF = (SV diyastol sonu hacim – SV sistol sonu hacim) x 100 / SV diyastol sonu hacim formülüyle hesaplanır.

### 2.8. SCUBE-1

SCUBE-1 proteini normal şartlarda trombosit alfa granüllerinde depolanır, trombin aktivasyonu olursa trombosit yüzeyine yerleşir. Platelet-endotelial hücre

adezyon molekülü, platelet agregasyonu ve subendotelyal matrikse platelet adezyonunu artırır (16, 17).

Aterosklerotik lezyonların subendotelyal matriksinde artmış serum SCUBE-1 düzeyi saptanması, bu molekülün ateroskleroz ilişkisini kanıtlamıştır. Serum SCUBE-1 düzeyi artışı endotel hasarına bağlı AKS, akut iskemik stroke ve endotelyal disfonksiyon ile ilişkili bulunmuştur. Unstabil angina ile göğüs ağrısının nonspesifik sebeplerinden ayrılmasında, aterosklerotik plak progresyonun erken dönemde saptanmasında ve akut iskemik stroke ile geçici iskemik atak ayırıcı tanısında, risk sınıflamasında kullanılabileceği belirtilmiştir (17-19).

Pulmoner emboli, hipertansiyon ve diyabetik retinopati hastalarında da SCUBE-1 düzeyi yüksek saptanmıştır ve bu hastalıkların tanısında, komplikasyon ve hastalık progresyonun takibinde ve tedavisinde kullanılabileceği vurgulanmıştır (20-22).

### 3. MATERYAL ve METOD

#### 3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya, Ocak 2022 ve Ağustos 2022 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi acil servisine veya Kardiyoloji Anabilim Dalı polikliniğine göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran, KAH açısından yüksek riskli olması nedeni ile tanı ve tedavi amacıyla koroner anjiyografi yapılan ve TIMI kare sayım yöntemiyle KYA tanısı koyulan 60 hasta (25 kadın, 35 erkek; ortalama yaş  $59\pm 7$ ) dahil edilmiştir. Hastalar yaş ve cinsiyetlerine dikkat edilerek koroner ektazi olan 32 hasta (13 kadın, 19 erkek; ortalama yaş  $60\pm 6$ ) ve olmayan 28 hasta (12 kadın, 16 erkek; ortalama yaş  $58\pm 7$ ) şeklinde randomize edildiler. Ayrıca karşılaştırma için yaş, cinsiyet ve kardiyak risk faktörleri açısından benzer, koroner arterleri ve koroner kan akımı normal saptanan 27 kişi (19 kadın, 8 erkek; ortalama yaş  $59\pm 10$ ) ile kontrol grubu oluşturuldu.

Tüm hastalardan ayrıntılı tıbbi öykü alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların kalp hızları, kan basınçları, boy, kiloları ölçüldü ve vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hiperlipidemi, HT, DM, ailesel kalp hastalığı öyküsü, tütün içiciliği gibi risk faktörleri ayrıntılı sorgulandı. Hastalara 12 derivasyon elektrokardiyografi çekildi. İki deneyimli kardiyoloji uzmanı tarafından ayrıntılı olarak transtorasik ekokardiyografi yapıldı.

Sistolik kan basıncı  $>140$  mmhg, diyastolik kan basıncı  $>90$  mmhg veya anti-hipertansif ilaç kullanan hastalar HT, açlık kan şekeri  $>126$  veya anti-diyabetik ilaç kullanan hastalar DM olarak değerlendirildi. Hiperlipidemi  $>200$  mg/dl toplam kolesterol seviyesi veya  $>100$  mg/dl LDL kolesterol seviyesi veya  $>150$  mg/dl trigliserit seviyesi veya son 3 ay dışında statin kullanım öyküsü olarak tanımlandı. Hastaneye yatmadan önce sigara içen hastalar sigara kullanıcısı olarak kabul edildi. Glomeruler filtrasyon hızı, Cockcroft-Gault formülü ile hesaplandı.

Çalışmaya kardiyak cerrahi, balon veya stent öyküsü olan,  $>50$  darlığa sahip koroner arter hastalığı, atriyal fibrilasyon, orta-ciddi kalp kapak hastalığı, miyoperikardit, ejeksiyon fraksiyonu  $< 55$  altında konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, periferik arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği

[Glomerüler filtrasyon hızı (GFR)<60 ml/dk/1.73 m<sup>2</sup>], geçirilmiş serebrovasküler olay, karaciğer yetmezliği, hipertiroidi, hipotiroidi, romatizmal hastalık, kronik inflamatuvar barsak hastalığı, kronik akciğer hastalığı, geçirilmiş derin ven trombozu, pulmoner emboli öyküsü, obezite (VKİ≥30 üstü), aktif infeksiyon, malignite, DM dışında metabolik hastalığı, hematolojik hastalık öyküsü, <18 yaş ve >80 yaş üstü hastalar dahil edilmemiştir.

### **3.2. Etik Onay**

Çalışmamız, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 06.01.2022 tarih 1/1 sayılı kararında alınan onay sonrası başlamış ve 6 ay içinde tamamlanmıştır. Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmış, çalışma Helsinki Deklarasyonu, iyi klinik uygulamalar ve Uluslararası Uyum Konferansı kararlarına uygun olarak yürütülmüştür.

### **3.3. Kan Örneklerinin Toplanması ve Çalışılması**

Tüm hastaların kanları 12 saat açlık sonrası antekübital venden hastaneye başvurularında sabah saat 08:00- 11:00 arasında alındı. Rutin biyokimyasal parametrelerin dışında, kardiyak enzimlar (CK-MB, troponin-T), d-dimer, fibrinojen, ve hsCRP standart tekniklerle çalışıldı. DFO (d-dimer/fibrinojen oranı), NLO (nötrofil/lenfosit oranı) ve non-yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (Total kolesterol-HDL kolesterol çıkarılarak) düzeyi hesaplandı.

SCUBE-1 için alınan 5cc kan bekletilmeden 5000 devirde 10 dk santrifüj edilerek elde edilen serum ayrı ayrı 2cc'lik eppendorf tüpüne aktarılarak analiz edilene kadar -20°C de saklandı.

Analiz gününde serumların oda ısısına gelmesi beklendikten sonra serumlar Elabscience marka human SCUBE-1 enzim bağlantılı immunosorbent assay (ELISA) kit (Duyarlılık: 0.38 ng/mL; standart aralık: 0.63 ng/mL- 40 ng/mL; Cat. No E-EL-H5405) ile firma kataloğunda önerilen tekniğe uyularak "Biotek ELX 50" şerit yıkayıcı ve" BioTek ELX 800 (BioTek Instruments, USA)" marka ELISA makroplate okuyucu kullanılarak çalışılarak sonuçlar ng/mL cinsinden verildi.

### **3.4. Koroner Anjiyografi**

Koroner Anjiyografi, Toshiba Infinix marka kardiyak anjiyografi cihazıyla, hastaların klinik özelliklerini bilmeyen iki deneyimli girişimsel kardiyolog tarafından standart Judkins tekniği ile femoral yoldan yapıldı. Tüm hastalara koroner anjiyografi sırasında kontrast madde olarak Iopromide (Ultravist-370®) kullanıldı. Koroner anjiyografi sırasında kontrast madde her pozisyonda manuel olarak 6-10 ml enjekte edildi. Koroner arterler kranial ve kaudal açılarda, sağ ve sol oblik düzlemlerde görüntülendi. Her hasta için maksimum 50 cc opak madde kullanıldı.

Koroner kan akımı, Gibson ve arkadaşları tarafından tanımlanan TIMI kare sayısı metodu kullanılarak değerlendirildi (110). LAD ve Cx arterlerin TIMI kare sayıları RAO (sağ ön oblik) kranial veya LAO (sol ön oblik) kaudal görüntülerden, RCA ise genellikle LAO görüntüden 30-mm cine film saniyede 30 kare hızda (30 fps) değerlendirildi.

İlk kare kontrast maddenin proksimal koroner ostiumunun her iki kenarına dokunduğu, ostiumu tamamen doldurduğu ve distale doğru hareket ettiği zaman belirlendi. Son kare kontrast maddenin LAD için bıyık hizası, Cx için obtus marginal dalın en distal ayrım yeri, RCA için posterolateral arterin ilk dalına girdiği an olarak belirlendi. LAD'nin diğer koroner arterlerden daha uzun olması nedeni ile TIMI kare sayısı 1,7'ye bölünerek düzeltildi. Koroner arterlerin normal TIMI kare sayıları literatürde daha önce tanımlandığı gibi LAD için  $36,2 \pm 2,6$  Cx için  $22,2 \pm 4,1$  ve RCA için  $20,4 \pm 3,0$  olarak kabul edildi. Üç damarın herhangi biri için normal değerlerden 2 standart sapmadan fazla TIMI kare sayısına sahip hastalar KYA grubuna alındı. Her hasta için ortalama TIMI kare sayısı, LAD, Cx ve RCA'nın TIMI kare sayılarının toplanıp 3'e bölünmesiyle elde edildi.

### **3.5. Ekokardiyografik Değerlendirme**

Hastaların hepsine Philips ekokardiyografi cihazı kullanılarak detaylı ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Ekokardiyografik parametreler 2,5 MHz prob ile sol-lateral pozisyonda ölçüldü. Ölçümler, M mod ve 2D ekokardiyografi kullanılarak parasternal uzun aks ve apikal 4 boşluk görüntüleri üzerinden alındı. Bu yöntemler ile kapak hastaları olan ve duvar hareket kusuru olan hastalar dışlandı.

Tüm ölçümler diyastol sonunda, ekspiryumda, aynı anda 25 cm/sn elektrokardiyografik kayıt eşliğinde, QRS dalgasının başlangıcından alınan üç ardışık ölçümün ortalaması ile belirlendi. Hastaların ejeksiyon fraksiyonları apikal 4 boşluk pencereden modifiye simpson tekniği kullanılarak hesaplandı. SV sistol sonu çap (SV SSC), SV diyastol sonu çap (SV DSC), SA çapı, SağV kalınlığı ve triküspit kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi (TAPSE) ölçüldü.

Apikal 4 boşluk nabız dalgalı Doppler görüntüleme ile örnekleme volümü mitral kapak uçları düzeyinin yaklaşık olarak yarım cm üzerine konularak diyastolik mitral akım dalgaları elde edildi. Erken diyastolik pik akım hızı (E dalgası), geç diyastolik pik akım hızı (A dalgası) ölçüldü. E dalga deselerasyon zamanı (DZ) ve E/A oranları hesaplandı. Örnekleme volümü SV çıkış yoluna yönlendirilerek aort kapak açık iken İVGZ (İzovolümetrik gevşeme zamanı), İVKZ (İzovolümetrik kasılma zamanı), EZ ( ejeksiyon zamanı) ölçüldü ve (İVGZ+İVKZ)/EZ formülü kullanılarak MPİ hesaplandı.

Ekokardiyografi doku Doppler ekokardiyografi moduna alınarak nabuz dalgalı doku Doppler görüntüleme ile SV medial annulus/ medial duvardan ve SağV lateral duvardan sistolik mitral anüler dalga Sa, İVGZa, İVKZa, EZa değerleri ölçüldü. MPİ formülü kullanılarak MPİa hesaplandı. Erken hızlı doluş faz dalgası (Ea), geç diyastolik yavaş doluş faz dalgası (Aa) ölçüldü. Ea/Aa, E/Ea hesaplandı. MPİ normal değeri SV için  $0.39 \pm 0.05$  (106) ve SağV için  $0.28 \pm 0.04$  (111).

### **3.6. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler SPSS 26.0 (Statistical Package for Windows, Chicago, Illinois, USA) programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılımını incelemek amacıyla Kolmogorov- Smirnov testi kullanıldı. Sayısal değişkenlerden normal dağılım gösterenler (parametrik) ortalama±standart sapma, normal dağılım göstermeyenler (non-parametrik) ise ortanca (medyan) değer olarak beraberinde (çeyrekler arası aralık) ile ve kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi. Gruplar arasındaki istatistiksel farklılıklar, sırasıyla parametrik veya parametrik olmayan sayısal değişkenler için post hoc Scheff'e düzeltmesi veya Kruskal-Wallis testi ile tek yönlü varyans analizi ile test edildi. Kategorik değişkenler Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Hasta ve kontrol gruplarında yaş ve cinsiyet için SCUBE-1' deki

farklılıkları belirlemek için tek değişkenli doğrusal regresyon modeli kullanıldı. Daha sonra, SCUBE-1'in bağımlı bir değişken olarak üç grup arasında potansiyel karıştırıcı faktörlerle olası ilişkisini belirlemek için adım adım lineer regresyon analizi yapıldı. Bu karıştırıcılar, D-dimer, fibrinojen düzeyi, serum trombosit sayısı, Hs-CRP düzeyi, ortalama platelet volümü, doku doppler ve nabız dalgalı doppler ile bakılan izovolümetrik gevşeme ve kasılma zamanı ve miyokardiyal performans indeksi idi. Alıcı işletim karakteristiği (ROC) eğrisi altındaki alan, koroner yavaş akım olan hastaları belirlemek için SCUBE-1'in ayırt edici yeteneğini hesaplamak için kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında ölçüldü. İstatistiksel anlamlılık, p değeri < 0.05 olarak tanımlandı.



## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışma Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri

Kontrol grubunun yaş ortalaması  $59 \pm 10$  idi ve 10'u erkek 17'si kadındı. KYA ve KAE grubundaki 32 hastanın 19'u erkek 13'ü kadındı ve grubun ortalama yaş ortalaması  $60 \pm 6$  idi. KYA grubundaki 28 hastanın 16'sı erkek 12'si kadın ve grubun ortalama yaşı  $57 \pm 8$  yıl idi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp hızı ve VKİ açısından belirgin fark yoktu. 38 hasta (%63) AKS tanısı ile başvurdu. Benzer olarak KAH için risk faktörü olan DM, HT, sigara, hiperlipidemi öyküsü bakımından da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo 4.1). Gruplar arasında glukoz, kreatinin, GFR, total protein, total kolesterol, LDL ve HDL kolesterol, trigliserid, temel hemogram parametreleri (hemoglobin, hemotokrit, beyaz kan hücresi, nötrofil, lenfosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı), karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolitleri (sodyum, potasyum), tiroid uyarıcı hormon, hsCRP gibi bazal laboratuvar parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.2). KAE olan hastaların 7 (%22) tanesinde, KYA hastalarının ise 5 (%18) tanesinde 5 kat ve üzerinde troponin-T yüksekliği vardı. Gruplar arasında anlamlı farklılık olmamakla birlikte kontrol grubuna göre KAE olan hastalarda troponin-T ( $p=0.09$ ) ve CK-MB ( $p=0.08$ ) düzeyleri daha yüksek olmaya meyilliydi.

**Tablo 4.1.** Hastaların bazal demografik ve klinik özellikleri.

Değişkenler	KYA ve KAE n= 32	KYA n= 28	Kontrol n= 27	P Değeri
Yaş ortalaması, yıl	60±6	57±8	59±10	0.25
Erkek / Kadın, n/n	19/13	16/12	10/17	0.10
Sistolik KB, mmHg	119±10	120±8	121±9	0.79
Diyastolik KB, mmHg	75±7	75±7	73±9	0.41
Kalp hızı, vuru/dk	74±7	72±7	76±11	0.10
Vücut kitle indeksi, kg/m <sup>2</sup>	26±2	25±3	25±3	0.12
Hipertansiyon, n(%)	17 (53)	11 (39)	11 (41)	0.50
Diyabet melitus, n(%)	10 (31)	6 (21)	7 (26)	0.70
Hiperlipidemi, n(%)	22 (69)	18 (64)	14 (52)	0.40
Sigara, n (%)	6 (18)	5 (18)	3 (11)	0.70

KB: Kan Basıncı, KAE: Koroner Arter Ektazi, KYA: Koroner Yavaş Akım.

**Tablo 4.2.** Çalışma gruplarındaki hastaların laboratuvar testlerinin karşılaştırılması.

Değişkenler	KYA ve KAE n= 32	KYA n= 28	Kontrol n=27	P Değeri
Glukoz, mg/dl	116±39	106±25	116±45	0.47
Kreatinin, mg/dl	0.73±0.16	0.72±0.14	0.68±0.20	0.52
GFR, mL/dk/1,73 m <sup>2</sup>	92±12	94±12	95±13	0.68
Sodyum mmol/L	140±2.6	141±1.9	140±3.4	0.52
Potasyum, mmol/L	4.3±0.3	4.3±0.3	4.4±0.4	0.22
AST, U/L	21±7	21±6	18±5	0.12
ALT, U/L	22±7	22±7	17±6	0.08
TSH, mIU/L	1.88 (0.5-3.9)	1.81 (0.6-4.3)	1.91 (0.9-5.1)	0.91
Hemoglobin, g/dl	14.1±2.23	14.4±1.56	13.7±1.44	0.35
Hematokrit, %	42.4±3.6	42.1±3.8	40.8±4.1	0.24
Total Potein, g/dl	6.6±0.4	6.8±0.3	6.7±0.4	0.23
WBC, 10 <sup>3</sup> /µL	7.2±1.7	6.8±1.7	7.3±1.8	0.60
TK, mg/dl	201±41	208±55	197±50	0.68
LDL-K, mg/dl	122±40	122±46	122±45	0.99
Trigliserid, mg/dl	145±72	146±75	122±51	0.34
HDL-K, mg/dl	48±11	57±20	53±12	0.07
Hs-CRP median IQR, mg/L	3.4 (1.1-4.5)	3.3 (1.6-4.9)	2.2 (1.2-3.4)	0.58
Nötrofil sayısı, 10 <sup>3</sup> /µL	4.3±1.5	4.0±1.4	4.5±1.5	0.37
Lenfosit sayısı, 10 <sup>3</sup> /µL	2.2±0.6	2.0±0.6	1.9±0.6	0.26
Nötrofil/Lenfosit oranı (NLO)	2.2±1.2	2.0±0.8	2.6±1.5	0.22
Troponin T median IQR, ng/L	7.2 (0.6-7.7)	0.4 (0.2-0.9)	0.2 (0.1-0.5)	0.09
CK-MB, U/L	17±9	14±5	13±3	0.08

ALT: alanin transaminaz; AST: aspartat transaminaz; CK-MB: kreatinin kinaz miyokard bandı; GFR: glomerular filtrasyon hızı; Hs-CRP: yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein; HDL-K: yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; KAE: Koroner Arter Ektazi; KYA: Koroner Yavaş Akım; LDL-K: düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; TK: total kolesterol, TSH: tiroid uyarıcı hormon; WBC: beyaz kan hücresi.

#### 4.2. Hasta Gruplarının Anjiyografik Özellikleri

Tek damarda KYA olan hasta sayısı 5 (%15.6), iki damarda KYA olan hasta sayısı 12 (%37.5), üç damarda KYA olan hasta sayısı ise 15 (%46.9) idi. KAE grubunda LAD, CX, RCA ve düzeltilmiş LAD TIMI kare sayıları sırasıyla 53±18, 28±8, 33±15 ve 31 ± 11 idi. KYA grubunda ise LAD, CX, RCA ve düzeltilmiş LAD TIMI kare sayıları sırasıyla 60±30, 31±14, 41±18 ve 36 ± 17 idi. Bu tablo kontrol grubunda aynı sıra ile 36 ± 11, 15 ± 4, 18 ± 3, 21 ± 7 şeklindeydi. Hasta grupları

arasında anlamlı farklılık olmasa da kontrol grubunda, hasta gruplarına göre TIMI kare sayısı belirgin olarak daha düşüktü ( $p<0.01$ ) (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Gruplara göre TIMI kare sayılarının karşılaştırılması.

Değişkenler	KYA ve KAE n= 32	KYA n= 28	Kontrol n=27	P Değeri
LAD (DTKS)	31±11*	36±17*	21±7	<0.01
LAD (TKS)	53±18*	60±30*	36±11	<0.01
Cx (TKS)	28±8*	31±14*	15±4	<0.01
RCA (TKS)	33±15*	41±18*	18±3	<0.01

LAD: Sol Ön İnen Arter; Cx: Sirkümfleks arter; RCA: Sağ koroner arter KAE: Koroner Arter Ektazi; KYA: Koroner Yavaş Akım; DTKS: Düzeltilmiş TIMI kare sayısı \* :  $p<0.05$  kontrol grubuna göre.

### 4.3. Konvansiyonel ve Doppler Ekokardiyografi Bulguları

Gruplar arasında SV EF, SV DSC, SV SSC, SA çapı ve TAPSE açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. SağV kalınlığı KYA gruplarında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazlaydı ( $p<0.05$ ). Doppler ekokardiyografi parametreleri değerlendirildiğinde E ve A dalga akım hızı, E/A, E/Ea ve DZ açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (Tablo 4.4). SV İVGZ, İVKZ, MPİ değerleri hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ( $P<0.05$ ). Ayrıca SV İVGZ değeri KYA ve KAE grubunda, KYA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p<0.05$ ). Diğer nabız dalgalı Doppler parametreleri bakımında iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. SV EZ değeri hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.4).

### 4.4. Doku Doppler Ekokardiyografi Bulguları

Sol ventrikül septal duvar Aa, Ea/Aa, E/Ea doku Doppler ekokardiyografi parametreleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. SV septal duvar Ea değeri KYA ve KAE grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük saptandı ( $p<0.05$ ). SV İVGZa, MPİa değerleri hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptandı ( $P<0.05$ ). SV İVKZa değeri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. SV EZa değeri, hasta gruplarında kontrol

grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktü ( $p<0.05$ ). Nabız dalgalı doku Doppler parametreleri açısından hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. SağV lateral İVKZa, EZa, MPIa değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. SağV lateral İVGZa KYA ve KAE grubunda, KYA grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Ekokardiyografik parametreler açısından grupların karşılaştırılması.

Değişkenler	KYA ve KAE n= 32	KYA n= 28	Kontrol n= 27	P değeri
SV EF, %	65.3±2.3	65.8±1.0	65.5±1.8	0.56
SV DŞÇ, mm	44.7±3.8	45.3±3.6	43.5±3.5	0.20
SV SŞÇ, mm	27.8±4.0	27.2±3.3	26.3±3.2	0.28
Sol atriyum, mm	34.3±2.7	34.3±2.2	32.9±2.8	0.07
Mitral E dalgası, m/s	0.75±0.22	0.73±0.14	0.75±0.12	0.87
Mitral A dalgası, m/s	0.84±0.26	0.78±0.17	0.74±0.15	0.15
Mitral E/A oranı	1.0±0.5	1.0±0.3	1.0±0.3	0.69
Mitral DZ, ms	206±30	218±37	212±30	0.08
Septal Ea dalgası, cm/s	9.2±1.4*	9.7±1.5	10.5±1.8	<0.05
Septal Aa dalgası, cm/s	9.8±1.9	9.5±1.8	10±1.0	0.56
Septal Ea/Aa oranı	0.97±0.20	1.04±0.19	1.05±0.16	0.18
Septal E/Ea oranı	8.2±2.2	7.6±1.1	7.2±0.8	0.06
Septal Sa dalgası, cm/s	8.8±1.4	9.1±1.2	8.9±0.8	0.57
SV İVGZ, ms	98±11*	90±13 <sup>Ω</sup>	83±10	<0.05
SV İVKZ, ms	50±6*	50±4*	45±3	<0.05
SV EZ, ms	273±31*	273±29*	295±25	<0.05
SV MPI	0.54±0.07*	0.52±0.07*	0.43±0.05	<0.05
SV İVGZa, ms	95±9*	89±12*	82±9	<0.05
SV İVKZa, ms	49±6	50±5	47±3	0.09
SV EZa, ms	270±29*	271±25*	295±22	<0.05
SV MPIa	0.53±0.06*	0.51±0.06*	0.44±0.05	<0.05
SağV İVGZa, ms	84±13	76±10 <sup>Ω</sup>	82±10	<0.05
SağV İVKZa, ms	48±4	47±4	49±3	0.18
SağV EZa, ms	293±34	283±29	292±31	0.12
SağV MPIa	0.45±0.05	0.44±0.04	0.45±0.04	0.47
SağV kalınlığı, mm	2.8±0.4*	2.7±0.4*	2.4±0.5	<0.05
TAPSE, mm	22.9±1.8	22.5±1.9	22.0±1.3	0.09

A: Geç diyastolik dolum, Aa: Geç diyastolik doluş mitral annüler dalga, E: Hızlı erken diyastolik doluş, Ea: Erken diyastolik doluş mitral anüler dalga, EZ: ejeksiyon zamanı; İVKZ: izovolümetrik kasılma zamanı; İVGZ: izovolümetrik gevşeme zamanı; KAE: Koroner Arter Ektazi; KYA: Koroner Yavaş Akım; MPI: miyokardiyal performans indexi; Sa: Sistolik mitral anüler dalga, SV EF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu; SV DŞÇ: sol ventrikül diyastol sonu çapı, SV SŞÇ: sol ventrikül sistol sonu çapı; SağV: sağ ventrikül, SV: sol ventrikül, TAPSE: triküspit kapağın anüler planda sistolik yer değiştirmesi; TDI: doku doppler ekokardiyografi; \*:  $p<0.05$  kontrol grubuna göre, <sup>Ω</sup>:  $p<0.05$  koroner ektazi ile birlikte yavaş akım grubuna göre.

#### 4.5. Koagulasyon Kaskadı ile İlişkili Bulgular

Trombosit sayısı ( $p=0.06$ ), DFO ( $P=0.20$ ) ve MPV düzeyleri ( $p=0.68$ ) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. D-dimer ve fibrinojen değerleri KYA ve KAE grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p<0.05$ ) (Tablo 4.5).

Benzer olarak, kontrol grubuna göre KAE grubunda SCUBE-1 düzeyleri de istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ( $6.8\pm 4.3$  ve  $8.7\pm 6.6$  ve  $11.7\pm 6.7$  ng/mL,  $p<0.05$ ) (Tablo 4.5) (Şekil 4.1).

Korelasyon analizlerinde, SCUBE-1 düzeyleri ile serum troponin-T düzeyleri ( $p < 0.001$ ,  $r=0.486$ ) arasında pozitif yönde orta düzeyde, E/Ea oranı ( $p= 0.005$ ,  $r=0.286$ ) arasında ise pozitif yönde hafif düzeyde korelasyon izlendi.

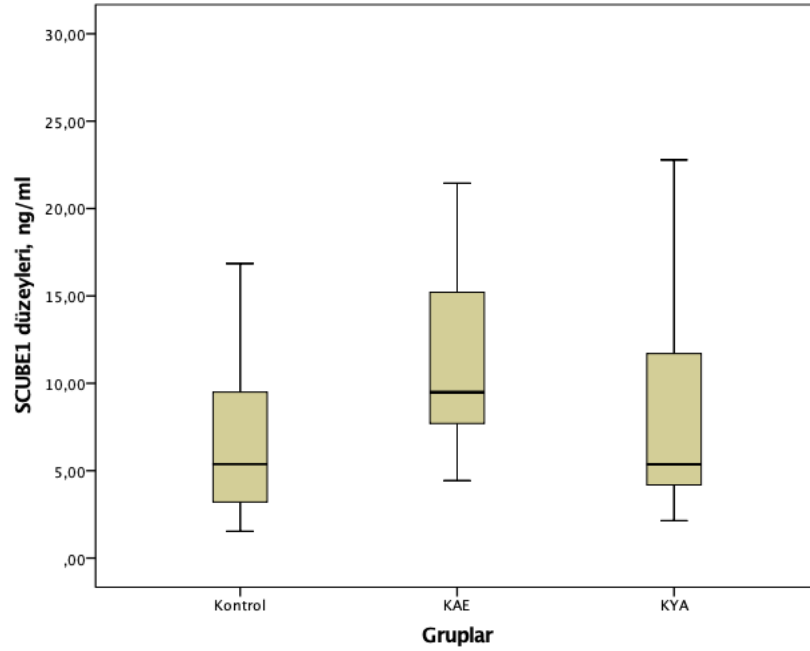
SCUBE-1 sonuçları ROC eğrisi yöntemi kullanılarak analiz edildiğinde KYA hastalarında SCUBE-1'in optimum cut-off değeri 6.6 ng/ml iken ROC eğrisinin altındaki alan 0,660'ti (%95 GA: 0,537–0.783) (Şekil 4.2).

D-dimer, fibrinojen düzeyi, serum trombosit sayısı, SV doku ve nabız dalgalı Doppler ile bakılan İVGZ, İVKZ ve MPİ değerleri gruplar arasında farklıydı ve öncelikle aşamalı bir yöntemle lineer regresyon analizinde kullanıldı. Daha sonra, SCUBE-1 düzeyi ile ilişkili bağımsız değişkenleri tanımlamak için multivariable logistik regresyon analizi yapıldı. Tek değişkenli belirleyiciler arasında sadece troponin-T değeri (Beta = 0.446, % 95 CI: 12.781- 32.301,  $p < 0.01$ ) SCUBE-1 ile bağımlı olarak ilişkiliydi (Tablo 4.6).

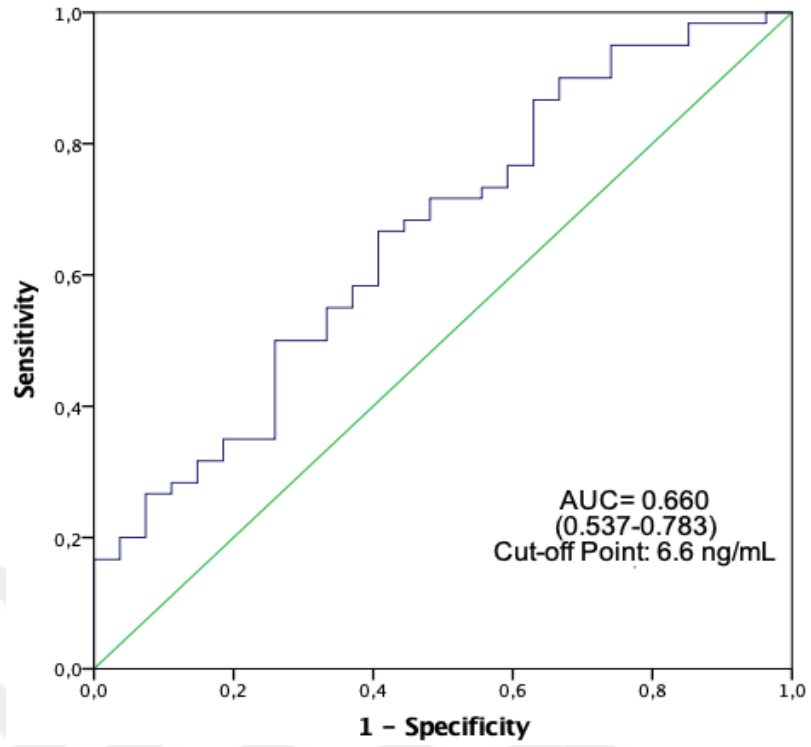
**Tablo 4.5.** Koagulasyon kaskadı ile ilişkili parametrelerin karşılaştırılması.

Değişkenler	KYA ve KAE n=32	KYA n=28	Kontrol n=27	P değeri
Platelet, $10^3/\mu\text{L}$	247±51	239±41	272±61	0.06
D-dimer, ng/mL	365±305★	316±295	192±165	<0.05
Fibrinojen, mg/dL	280±73★	265±62	230±35	<0.05
D-dimer/Fibrinojen oranı	1.29±1.07	1.23±1.14	0.84±0.77	0.20
MPV, fL	8.4±1.1	8.6±0.9	8.3±1.0	0.68
SCUBE-1, ng/mL	11.7±6.7★	8.7±6.6	6.8±4.3	<0.05

MPV: ortalama trombosit hacmi, SCUBE-1: Signal peptide–CUB-EGF domain containing protein-1  
★: p<0.05 kontrol grubuna göre



**Şekil 4.1.** KAE, KYA hastaları ve kontrol grubunda SCUBE-1 seviyeleri. SCUBE-1 seviyeleri KAE hastalarında diğer gruplara göre daha yüksektir (p < 0.05).



**Şekil 4.2.** KYA hastalarında plazma SCUBE-1 değerlerinin ROC eğrisi analizi. SCUBE-1'in optimum cut-off değeri 6.6 ng/ml ve ROC eğrisinin altındaki alan 0,660'ti (%95 GA: 0,537–0.783).

**Tablo 4.6.** Bağımlı değişken olarak D-dimer, fibrinojen düzeyi, serum trombosit sayısı, hsCRP düzeyi, ortalama platelet volümü, doku Doppler ve nabız dalgalı Doppler ile bakılan İVGZ, İVKZ ve MPİ üzerindeki etkisinin doğrusal regresyon analizi.

Model	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	
	B	Std. Error	Beta			
1	(Constant)	8,561	,606		14,122	,000
	Troponin-T	24,798	4,746	,493	5,225	,000

a. Dependent Variable: Scube1

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda, gerek nabız dalgalı Doppler ile gerekse doku Doppler ekokardiyografi ile bakılan MPI değerleri kontrol grubuna göre hasta gruplarında belirgin olarak yüksekti. Fakat hasta grupları arasında anlamlı farklılık yoktu. Dahası serum D-dimer, fibrinojen ve SCUBE-1 düzeyleri belirgin olarak KYA ve KAE grubunda daha yüksekti. Ek olarak troponin-T düzeyleri ve SCUBE-1 düzeyleri arasında anlamlı ilişki vardı.

Koroner yavaş akım tanımını ilk olarak Tambe ve arkadaşları, göğüs ağrısıyla başvuran hastalarda koroner arterlerin yıkanmasının geç olması olarak tanımladı (4). Daha sonra Beltrame ve arkadaşları önemli epikardiyal koroner hastalık yokluğunda gecikmiş distal damar opasifikasyonu ile karakterize anjiyografik bulgu, yeni bir koroner mikrovasküler hastalık şeklinde tanımladılar (3).

Çalışmalarda, sigara içen erkeklerde daha sık görüldüğü, obezite, metabolik sendrom, artmış total kolesterol, LDL düzeyleriyle, düşük HDL düzeyiyle ilişkili olduğu bildirildi (44, 112, 113). Fakat çalışmamızda ortalama yaş, cinsiyet, kardiyovasküler risk faktörleri, VKİ ve kolesterol düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Klinik olarak KYA hastaları sadece göğüste belirsiz rahatsızlık hissi şeklinde başvurabileceği gibi STEMI veya non-sustained ventriküler taşikardi gibi daha önemli klinik tablolar ile de karşımıza çıkabilirler (55). Çalışmalarda hastaların yaklaşık üçte ikisinin AKS ile başvurduğu bildirilmiştir (3, 44, 114). Bizim çalışmamızda da daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak 38 hasta (%63) AKS tanısı ile başvurdu. KAE olan hastaların 7 (%22) tanesinde, KYA hastalarının ise 5 (%18) tanesinde 5 kat ve üzerinde troponin-T yüksekliği vardı. Gruplar arasında anlamlı farklılık olmamakla birlikte kontrol grubuna göre KAE olan hastaların troponin-T ve CK-MB düzeyleri daha yüksek olmaya meyilliydi.

Çalışmalarda KYA hastalarında hiperlipidemi, hematokrit, total serum proteini yüksek saptanması nedeniyle kan viskozitesindeki artışın hastalığın oluşumunda etkili olduğu iddia edilmiştir (46, 115, 116). Bizim çalışmamızda serum

kolesterol düzeyleri, hematokrit ve total serum proteini düzeyleri açısından gruplar arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Koroner yavaş akım çalışmalarında, inflamatuvar markerlar olarak bilinen plazma hsCRP, IL-6 düzeyleri ve nötrofil/lenfosit oranı yüksek olarak saptanmıştır (9, 10). Bizim çalışmamızda gruplar arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Bu sonuç çalışmamızda hasta gruplarını seçerken kronik inflamatuvar hastalık, aktif enfeksiyonun ekarte edilmesi ve hasta gruplarında bulunan AKS hastalarının sayısının toplam istatistiksel anlamlılık düzeyini etkilememesine bağlı olabilir.

Koroner yavaş akım, koroner arterlerde anlamlı darlık olmamasına rağmen mikrovasküler iskemi ile kardiyak hasar oluşturabilmektedir (49).

Yapılan çalışmalarda KYA hastaları temel ekokardiyografik parametreler açısından değerlendirilmiş SV EF, SV DSC, SV SSC, SA çapı, interventriküler septum, posterior duvar çapı açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (117-119). Biz de çalışmamızda bu bulgular açısından gruplar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadık.

Zhiyuan ve arkadaşları ile Yonghuai ve arkadaşlarının yaptığı iki çalışmada KYA hastalarında kontrol grubuna göre SA çapının yüksek olduğu ve SA fonksiyonlarının bozuk olduğu saptanmıştır (120, 121). Bizim çalışmamızda da SA çapı hasta gruplarında kontrol grubuna göre yüksek olmaya meyilliydi ( $p=0.07$ ).

Dolum basınçlarının saptanması amacıyla kullanılan nabız dalgalı Doppler ekokardiyografi sonuçları açısından literatür verileri değerlendirildiğinde bazı çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer olarak KYA ve kontrol grupları arasında mitral A ve E dalgası, E/A oranı ve DZ değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (117, 119). Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise mitral A dalgası, DZ ve İVGZ arasında anlamlı farklılık yoktu. Fakat mitral E dalgası ve E/A oranı belirgin olarak KYA grubunda daha düşüktü (118). Sezgin ve arkadaşları da KYA grubunda mitral E dalgası ve E/A oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğunu saptadılar. Fakat mitral A dalgası, DZ ve İVGZ plasebo grubuna göre belirgin olarak daha yüksekti (122). Benzer olarak, Aksakal ve arkadaşlarının çalışmasında da mitral E dalgası ve E/A oranı düşük bulunurken,

İVGZ yüksek saptanmıştır (123). Diğer bir çalışmada Mahmoud ve arkadaşları, KYA hastalarında kontrol grubuna göre E dalgası ve E/A oranının azaldığı, DZ'nin ise uzadığını saptadılar (124). Ardahanlı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise, mitral E, A dalgası, E/A oranı ve İVKZ açısından KYA ve kontrol grupları arasında farklılık yokken, İVGZ KYA grubunda belirgin olarak daha yüksek, EZ ise daha kısaydı. MPİ ise KYA grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti (125). Bizim çalışmamızda ise hasta gruplarında kontrol grubuna göre SV İVGZ, İVKZ ve MPİ değerleri belirgin olarak daha uzunken, EZ daha kısaydı. Hasta grupları arasında sadece İVGZ KYA ve KAE grubunda daha uzundu.

Doku Doppler ekokardiyografi sonuçları açısından literatür verileri değerlendirildiğinde, kontrol ve KYA gruplarında Ea, Aa ve E/Ea oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı bildirilmiştir (118, 126). Aksakal ve arkadaşları, KYA grubunda Ea ve Ea/Aa oranının kontrol grubuna göre daha düşük, İVGZa, DZa ve E/Ea oranının ise daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (123). Mahmoud ve arkadaşları ise, KYA grubunda kontrol grubuna göre Ea, Ea/Aa oranını daha düşük, İVGZa ve MPİa'nın ise daha yüksek olduğunu saptamışlardır (124). Ardahanlı ve arkadaşlarının çalışmasında ise SV lateral duvar İVKZa grupları arasında benzer iken, EZa KYA grubunda daha kısa, İVGZa daha uzun ve MPİa daha yüksek saptanmıştır (125). Çalışmamızda, SV septal duvardan hesaplanan doku Doppler parametrelerinden septal Aa ve Sa dalgası, Ea/Aa oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yokken, septal Ea dalgası KYA ve KAE grubunda belirgin olarak daha düşüktü. KYA ve KAE grubunda ayrıca E/Ea oranı istatistiksel olarak anlamlı olmasa da diğer gruplara göre daha yüksekti ( $p=0.06$ ). Bu sonuca göre bu hasta grubunda SV dolum basınçlarının daha yüksek olduğu düşünülebilir. Hasta gruplarında kontrol grubuna göre İVGZa belirgin olarak uzunken, EZa belirgin olarak kısa ve bunlardan elde edilen SV MPİa anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. Çalışmamızda SV mitral kapak nabız dalgalı Doppler verileri ile SV septal doku Doppler verileri birbiriyle tutarlıdır. Bu sonuçlar daha önce yapılan çalışmaları destekler nitelikte olup, hasta gruplarında SV hem sistolik hem de diyastolik fonksiyonların bozuk olduğunu düşündürmektedir.

Wang ve arkadaşları KYA olan hastalarda SağV fonksiyonlarını ekokardiyografik olarak değerlendirdiler. Triküspid E, A, Aa ve Sa dalgaları, E/A

oranı benzerken, Ea dalgasını daha düşük saptadılar ve bu sonuçları SağV diyastolik disfonksiyonu olarak yorumladılar (118).

Mahmoud ve arkadaşları, SağV lateral bölgeden yapılan doku Doppler incelemede KYA grubunda kontrol grubuna göre Ea, Ea/Aa oranını düşük, İVGZa ve MPİa'yı yüksek saptadılar (124).

Yılmaz ve arkadaşları ise KYA grubunda kontrol grubuna göre SağV Ea düşük, SağV Aa, İVGZa ve MPİa'yı yüksek saptadılar. Sa açısından gruplar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (127). Bizim çalışmamızda ise, SağV lateral duvar doku Doppler incelemede İVKZa, EZa, MPİa açısından KYA grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Fakat İVGZa belirgin olarak KAE olan KYA hastalarında olmayanlara göre daha yüksekti.

Sağ ventrikül serbest duvar çapı normal sınırları 2-4 mm olarak belirlenmiştir (128). Çalışmamızda SağV kalınlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmesine rağmen tüm gruplarda tespit edilen değerler normal sınırlarda olup SağV hipertrofisi açısından anlamlı değildir. KYA hastalarında TAPSE daha önce çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiş olup kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır (119, 129). Bizim çalışmamızda da TAPSE açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Gökçe ve arkadaşları KYA hastalarında platelet fonksiyonlarıyla ilgili yaptıkları çalışmada platelet sayısı, d-dimer ve fibrinojen değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamadılar (130). Benzer olarak Madak ve arkadaşları da KYA hastalarında fibrinojen düzeylerini kontrol grubuyla benzer saptadılar (131). Indrajaya ve arkadaşları ise, serum d-dimer, fibrinojen düzeyleri ve fibrinojen/d-dimer oranını kontrol grubuna göre benzer saptadılar (132). Benzer olarak çalışmamızda da dimer/fibrinojen oranı açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Fakat KYA ve KAE grubunda d-dimer, fibrinojen düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti.

Daha önce yapılan çalışmalarda platelet aktivasyonu ile ilişkili olduğu bilinen ortalama trombosit hacmi, KYA hastalarında kontrol grubuna göre yüksek

saptanmıştır (133, 134). Biz çalışmamızda gruplar arasında ortalama trombosit hacmi düzeyi açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptamadık.

SCUBE-1, platelet-endotelial cell adezyon molekülü, platelet agregasyonu ve subendotelial matrikse platelet adezyonunu arttıran önemli bir proteindir (16). Aterosklerotik lezyonların subendotelial matriksinde artmış serum SCUBE-1 düzeylerinin saptanması, bu molekülün ateroskleroz ile ilişkisini kanıtlamıştır (17). Sönmez ve arkadaşları AKS hastalarında SCUBE-1 düzeyini kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek saptamışlardır. (135).

Araştırmamız KYA hastalarında SCUBE-1 düzeyini araştıran ilk çalışmadır. Kontrol grubuna göre her iki hasta grubunda SCUBE-1 düzeyleri daha yüksekti. Fakat KYA ve KAE grubunda kontrol grubuna göre SCUBE-1 düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti. Dahası lineer regresyon analizinde SCUBE-1 düzeyleri ile troponin-T düzeyleri arasında ileri derecede anlamlı bir ilişki saptandı. Bu sonuçlara dayanarak KAE olan KYA hastalarında protrombotik aktivasyonun daha belirgin olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın çeşitli sınırlamaları dikkate alınmalıdır. İlk olarak, bu çalışma nispeten küçük bir örneklem boyutu nedeni ile küçük farklılıkları tespit etmek için sınırlı istatistiksel güce sahiptir. İkinci olarak, analizimiz tek bir zaman noktasındaki basit bir temel belirlemeye dayanıyordu ve bu uzun dönemler boyunca hasta durumunu yansıtmayabilir. Üçüncü olarak, trombositlerin aktivasyonunu göstermek için farklı biyokimyasal belirteçler de kullanılabilirdi (örneğin, P-selektin, tromboglobulin). Son olarak, SV sistolik ve diyastolik fonksiyonları farklı ekokardiyografik yöntemlerle (Speckle-Tracking Echocardiography) değerlendirilebilirdi.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda KAE'den bağımsız olarak KYA hastalarında SV global (sistolik ve diyastolik) fonksiyonlarını yansıtan MPI değeri belirgin olarak yüksek saptanmıştır. Bu sonuçlara dayanarak bu hastalarda sağlıklı popülasyona göre SV sistolik ve diyastolik fonksiyonlarda bozulma olduğunu söyleyebiliriz. Ek olarak KAE olan KYA hastalarında kardiyak enzimler ile d-dimer, fibrinojen ve serum SCUBE-1 düzeyleri daha yüksek saptanmıştır. Dahası SCUBE-1 düzeyleri ile troponin-T düzeyleri arasında belirgin ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar KAE olan KYA hastalarında platelet aktivasyonu ve protrombotik durumun KAE olmayanlara göre daha belirgin olduğunu düşündürmektedir.

## ÖZET

### **Koroner Arter Ektazi Olan ve Olmayan Koroner Yavaş Akım Hastalarında Miyokardiyal Performans İndeksinin Değerlendirilmesi ve Platelet Fonksiyonları ile İlişkisinin Araştırılması**

**Giriş:** Koroner arterlerde anlamlı darlık olmaksızın epikardiyal koroner arterlerin anjiyografik görüntülenmesi sırasında geç temizlenmesi koroner yavaş akım (KYA) olarak tanımlanmaktadır. Koroner arter ektazisi (KAE) ise KYA'nın sekonder nedenleri arasında yer almakta ve benzer klinik, anjiyografik bulgulara neden olmaktadır. Biz bu çalışmada, KAE ve KYA hastalarında protrombotik durum ile ilişkili parametreleri ve ekokardiyografik olarak biventriküler fonksiyonları değerlendirmeyi amaçladık.

**Yöntemler:** Çalışmaya koroner anjiyografi yapılan ve TIMI kare sayısı metoduna göre en az bir koroner arterinde KYA saptanan 60 hasta (25 kadın, 35 erkek; ortalama yaş  $59\pm7$ ) dahil edilmiştir. Hastalar KAE ile birlikte olan 32 KYA hastası (13 kadın, 19 erkek; ortalama yaş  $60\pm6$ ) ve KAE ile birlikte olmayan 28 KYA hastası (12 kadın, 16 erkek; ortalama yaş  $58\pm7$ ) olarak randomize edildiler. Ayrıca karşılaştırma için yaş, cinsiyet ve kardiyak risk faktörleri açısından benzer, koroner arterleri ve koroner kan akımı normal saptanan 27 kişi (19 kadın, 8 erkek; ortalama yaş  $59\pm10$ ) ile kontrol grubu oluşturuldu. Hastaların SV ve SağV, sistolik ve diyastolik parametrelerinin ölçümü amacıyla nabız dalgalı ve doku Doppler ekokardiyografi yapıldı. Ek olarak protrombotik süreç ile ilişkili rutin laboratuvar parametreleri ve SCUBE-1 (Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein-1) düzeyleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Hasta gruplarında her üç koroner arter için de düzeltilmiş TIMI (Thrombolysis in myocardial infarction) kare sayıları anlamlı şekilde daha yüksekti ( $p<0.01$ ). SV nabız dalgalı Doppler ekokardiyografi incelemesinde İVGZ, İVKZ, MPI değerleri de hasta gruplarında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. SV septal duvar doku Doppler ekokardiyografi incelemesinde ise Aa dalgası, Ea/Aa ve E/Ea oranı gruplar arasında benzerdi. Fakat kontrol grubuna göre KYA ve KAE grubunda Ea dalgası daha düşüktü ( $p<0.05$ ). MPIa ise kontrol grubuna her iki hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ( $P<0.05$ ). SağV doku Doppler ekokardiyografi değerleri (İVKZa, EZa, MPIa) açısından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Kardiyak enzim düzeyleri ile ilişkili SCUBE-1 ( $11.7\pm6.7$ ,  $8.7\pm6.6$ , ve  $6.8\pm4.3$  ng/mL,  $p<0.05$ ), d-dimer ve fibrinojen düzeyleri kontrol grubuna göre KYA ve KAE grubunda anlamlı olarak daha yüksekti.

**Sonuçlar:** Çalışmamızda KYA olan hastalarda SV global (sistolik ve diyastolik) fonksiyonlarında daha fazla bozulma olduğunu saptadık. Ayrıca, KAE ile birlikte KYA olan hastalarda kardiyak enzim düzeyleri ile d-dimer, fibrinojen ve serum SCUBE-1 düzeyleri daha yüksekti. Bu nedenle KAE olan KYA hastalarında platelet aktivasyonu ve protrombotik durumun daha belirgin olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner yavaş akım, koroner arter ektazi, miyokard performans indeksi, SCUBE-1.

## ABSTRACT

### **Evaluation of the Myocardial Performance Index and Investigation of its Relationship with Platelet Functions in Coronary Slow Flow Patients With and Without Coronary Artery Ectasia**

**Introduction:** Late clearance of epicardial coronary arteries during angiographic imaging without significant stenosis of the coronary arteries is defined as coronary slow flow (CSF). Coronary artery ectasia (CAE) is among secondary reasons of CSF which causes similar clinical and angiographic findings. In this study, we aimed to evaluate the parameters associated with prothrombotic status and echocardiographically biventricular functions in patients with CAE and CSF

**Methods:** The study we included 60 patients (25 females, 35 males; mean age  $59\pm 7$ ) who underwent coronary angiography and had CSF in at least one coronary artery according to the TIMI frame count method. The patients were randomized as 32 CSF patients with CAE (13 women, 19 men; mean age  $60\pm 6$ ) and 28 CSF patients without CAE (12 women, 16 men; mean age  $58\pm 7$ ). What's more, a control group of 27 people (19 women, 8 men; mean age  $59\pm 10$ ) who were similar in terms of age, gender and cardiac risk factors and whose coronary arteries and coronary blood flow were found to be normal, was formed for comparison. Pulse wave and tissue Doppler echocardiography were performed to measure systolic and diastolic parameters on the LV and RV of the patients. In addition, routine laboratory parameters associated with the prothrombotic process and SCUBE-1 (Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein-1) levels were evaluated.

**Results:** The corrected TIMI (Thrombosis in myocardial infarction) frame count were significantly higher for all three coronary arteries in the patient groups ( $p<0.01$ ). LV IVRT, IVKT, MPI values were statistically higher in the patient groups significantly compared to the control group in pulse wave Doppler examination. Am wave, Em/Am and E/Em ratio were similar among the groups in LV septal wall tissue Doppler echocardiography examination. However, the Em wave was lower in the CSF and CAE group compared to the control group ( $p<0.05$ ). On the other hand, MPI was statistically higher in both patient groups compared to the control group significantly ( $P<0.05$ ). There were no significant differences between the groups in terms of right ventricular tissue Doppler echocardiography values (IVRT, ET, MPI). SCUBE-1 which is associated with cardiac enzyme levels ( $11.7\pm 6.7$ ,  $8.7\pm 6.6$ , and  $6.8\pm 4.3$  ng/mL,  $p<0.05$ ), D-dimer and fibrinogen levels were significantly higher in the CSF and CAE group compared to the control group.

**Conclusion:** We demonstrated impairment of SV global (systolic and diastolic) function in the patients with CSF. Moreover, , cardiac enzyme levels and d-dimer, fibrinogen and serum SCUBE-1 levels were higher in patients with CSF and CAE. Therefore, we suggest that platelet activation and prothrombotic status are more prominent in these patients.

**Keywords:** Coronary slow flow, coronary artery ectasia, myocardial performance index, SCUBE-1.

## KAYNAKLAR

1. Yilmaz H, Demir I, Uyar Z. Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow. *Acta cardiologica*. 2008;63(5):579-84.
2. Erdogan D, Caliskan M, Gullu H, Sezgin AT, Yildirim A, Muderrisoglu H. Coronary flow reserve is impaired in patients with slow coronary flow. *Atherosclerosis*. 2007;191(1):168-74.
3. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon—a new coronary microvascular disorder. *Cardiology*. 2002;97(4):197-202.
4. Hawkins BM, Stavrakis S, Rousan TA, Abu-Fadel M, Schechter E. Coronary slow flow. *Circulation Journal*. 2012;76(4):936-42.
5. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries—a new angiographic finding. *American heart journal*. 1972;84(1):66-71.
6. Hawkins BM, Stavrakis S, Rousan TA, Abu-Fadel M, Schechter E. Coronary slow flow—prevalence and clinical correlations. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(4):936-42.
7. Wang X, Nie S-P. The coronary slow flow phenomenon: characteristics, mechanisms and implications. *Cardiovascular Diagnosis and Therapy*. 2011;1(1):37-43.
8. Li J-J, Xu B, Li Z-C, Qian J, Wei B-Q. Is slow coronary flow associated with inflammation? *Medical hypotheses*. 2006;66(3):504-8.
9. Li J-J, Qin X-W, Li Z-C, Zeng H-S, Gao Z, Xu B, et al. Increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 concentrations in patients with slow coronary flow. *Clinica Chimica Acta*. 2007;385(1-2):43-7.
10. Turhan H, Saydam GS, Erbay AR, Ayaz S, Yasar AS, Aksoy Y, et al. Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow. *International journal of cardiology*. 2006;108(2):224-30.
11. Cutri N, Zeitz C, Kucia AM, Beltrame JF. ST/T wave changes during acute coronary syndrome presentation in patients with the coronary slow flow phenomenon. *International journal of cardiology*. 2011;146(3):457-8.
12. Saya S, Hennebry TA, Lozano P, Lazzara R, Schechter E. Coronary slow flow phenomenon and risk for sudden cardiac death due to ventricular arrhythmias: a case report and review of literature. *Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer-Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease*. 2008;31(8):352-5.
13. Kang SM, Ha JW, Rim SJ, Chung N. Index of myocardial performance using Doppler-derived parameters in the evaluation of left ventricular function in patients with essential hypertension. *Yonsei medical journal*. 1998;39(5):446-52.
14. Karatzis EN, Giannakopoulou AT, Papadakis JE, Karazachos AV, Nearchou NS. Myocardial performance index (Tei index): evaluating its application to myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol*. 2009;50(1):60-5.
15. Chang SM, Lin CC, Hsiao SH, Lee CY, Yang SH, Lin SK, et al. Pulmonary hypertension and left heart function: insights from tissue Doppler imaging and myocardial performance index. *Echocardiography*. 2007;24(4):366-73.
16. Tu C-F, Yan Y-T, Wu S-Y, Djoko B, Tsai M-T, Cheng C-J, et al. Domain and functional analysis of a novel platelet-endothelial cell surface protein, SCUBE1. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(18):12478-88.
17. Tu C-F, Su Y-H, Huang Y-N, Tsai M-T, Li L-T, Chen Y-L, et al. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *Cardiovascular research*. 2006;71(3):486-95.

18. Dai D-F, Thajeb P, Tu C-F, Chiang F-T, Chen C-H, Yang R-B, et al. Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(22):2173-80.
19. Etili M, Karahan O. Serum SCUBE-1 levels can predict endothelial dysfunction in healthy young adults. *Turkish Journal of Vascular Surgery*. 2019;28(1):31-5.
20. Turkmen S, Sahin A, Gunaydin M, Sahin S, Mentese A, Turedi S, et al. The Value of Signal Peptide-CUB-EGF Domain-containing Protein-1 (SCUBE1) in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Preliminary Study. *Academic Emergency Medicine*. 2015;22(8):922-6.
21. Ozkan G, Ulusoy S, Mentese A, Karahan SC, Cansız M. New Marker of Platelet Activation, SCUBE1, Is Elevated in Hypertensive Patients. *American Journal of Hypertension*. 2013;26(6):748-53.
22. Icel E, Icel A, Mertoglu C, Tasli NG, Karakurt Y, Ucak T, et al. Serum SCUBE-1 levels in patients with diabetic retinopathy. *International Ophthalmology*. 2020;40(4):859-65.
23. Papadakis MC, Manginas A, Cotileas P, Demopoulos V, Voudris V, Pavlides G, et al. Documentation of slow coronary flow by the TIMI frame count in patients with coronary ectasia. *Am J Cardiol*. 2001;88(9):1030-2.
24. Kaplan M, Abacıoğlu Ö, Yavuz F, Kaplan GI, Topuz M. Slow Flow Phenomenon Impairs the Prognosis of Coronary Artery Ectasia as Well as Coronary Atherosclerosis. *Brazilian journal of cardiovascular surgery*. 2021;36(3):346-53.
25. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology E-Book*: Elsevier Health Sciences; 2010.
26. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. *Braunwald's Heart Disease E-Book: A Textbook of Cardiovascular Medicine*: Elsevier Health Sciences; 2011.
27. Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ. *Hurst's the Heart, 14th Edition: Two Volume Set*: McGraw-Hill Education; 2017.
28. Ramanathan T, Skinner H. Coronary blood flow. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2005;5(2):61-4.
29. Murphy JG, Lloyd MA, Clinic M. *Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook*: OUP USA; 2012.
30. Rajagopalan S, Dube S, Canty JM, Jr. Regulation of coronary diameter by myogenic mechanisms in arterial microvessels greater than 100 microns in diameter. *The American journal of physiology*. 1995;268(2 Pt 2):H788-93.
31. Ishibashi Y, Duncker DJ, Zhang J, Bache RJ. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels, adenosine, and nitric oxide-mediated mechanisms account for coronary vasodilation during exercise. *Circulation research*. 1998;82(3):346-59.
32. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: from physiology to therapy. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1999;31(1):61-74.
33. Selwyn AP, Kinlay S, Libby P, Ganz P. Atherogenic lipids, vascular dysfunction, and clinical signs of ischemic heart disease. *Circulation*. 1997;95(1):5-7.
34. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002;105(5):546-9.
35. Xu WM, Liu LZ. Nitric oxide: from a mysterious labile factor to the molecule of the Nobel Prize. *Recent progress in nitric oxide research. Cell research*. 1998;8(4):251-8.
36. Kelly JJ, Whitworth JA. Endothelin-1 as a mediator in cardiovascular disease. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 1999;26(2):158-61.
37. Fineschi M, Bravi A, Gori T. The "slow coronary flow" phenomenon: evidence of preserved coronary flow reserve despite increased resting microvascular resistances. *Int J Cardiol*. 2008;127(3):358-61.

38. Beltrame JF, Crea F, Camici P. Advances in coronary microvascular dysfunction. *Heart, lung & circulation*. 2009;18(1):19-27.
39. Beltrame JF. Defining the coronary slow flow phenomenon. *Circulation Journal*. 2012;76(4):818-20.
40. Cin VG, Pekdemir H, Camsar A, Çiçek D, Akkus MN, Parmaksýz T, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Japanese heart journal*. 2003;44(6):907-19.
41. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, Barillà F, Avella A, Martinotti A, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*. 1996;37(4):375-81.
42. Pekdemir H, Cin VG, Çiçek D, Camsari A, Akkus N, Döven O, et al. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol*. 2004;59(2):127-33.
43. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid right atrial pacing in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol*. 2004;97(1):35-41.
44. Sanati H, Kiani R, Shakerian F, Firouzi A, Zahedmehr A, Peighambari M, et al. Coronary Slow Flow Phenomenon Clinical Findings and Predictors. *Research in cardiovascular medicine*. 2016;5(1):e30296.
45. Xia S, Deng SB, Wang Y, Xiao J, Du JL, Zhang Y, et al. Clinical analysis of the risk factors of slow coronary flow. *Heart and vessels*. 2011;26(5):480-6.
46. Rim SJ, Leong-Poi H, Lindner JR, Wei K, Fisher NG, Kaul S. Decrease in coronary blood flow reserve during hyperlipidemia is secondary to an increase in blood viscosity. *Circulation*. 2001;104(22):2704-9.
47. Camsarl A, Pekdemir H, Cicek D, Polat G, Akkus MN, Döven O, et al. Endothelin-1 and nitric oxide concentrations and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2003;67(12):1022-8.
48. Lanza GA, Andreotti F, Sestito A, Sciahbasi A, Crea F, Maseri A. Platelet aggregability in cardiac syndrome X. *Eur Heart J*. 2001;22(20):1924-30.
49. Beltrame JF, Limaye SB, Wuttke RD, Horowitz JD. Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon. *American heart journal*. 2003;146(1):84-90.
50. Selcuk H, Selcuk MT, Temizhan A, Maden O, Saydam GS, Ulupinar H, et al. Decreased plasma concentrations of adiponectin in patients with slow coronary flow. *Heart and vessels*. 2009;24(1):1-7.
51. Yildiz A, Gur M, Yilmaz R, Demirbag R, Polat M, Selek S, et al. Association of paraoxonase activity and coronary blood flow. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):257-63.
52. Sezgin N, Barutcu I, Sezgin AT, Gullu H, Turkmen M, Esen AM, et al. Plasma nitric oxide level and its role in slow coronary flow phenomenon. *International heart journal*. 2005;46(3):373-82.
53. Yildiz A, Yilmaz R, Demirbag R, Gur M, Bas MM, Erel O. Association of serum uric acid level and coronary blood flow. *Coronary artery disease*. 2007;18(8):607-13.
54. Selcuk H, Maden O, Selcuk MT, Celenk MK, Geyik B, Tüfekcioglu O. Documentation of impaired coronary blood flow in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Circulation Journal*. 2010;74(2):346-52.
55. Chaudhry MA, Smith M, Hanna EB, Lazzara R. Diverse spectrum of presentation of coronary slow flow phenomenon: a concise review of the literature. *Cardiology research and practice*. 2012;2012:383181.
56. Wozakowska-Kapłon B, Niedziela J, Krzyzak P, Stec S. Clinical manifestations of slow coronary flow from acute coronary syndrome to serious arrhythmias. *Cardiology journal*. 2009;16(5):462-8.

57. Chalikias G, Tziakas D. Slow Coronary Flow: Pathophysiology, Clinical Implications, and Therapeutic Management. *Angiology*. 2021;33197211004390.
58. Li JJ, Wu YJ, Qin XW. Should slow coronary flow be considered as a coronary syndrome? *Med Hypotheses*. 2006;66(5):953-6.
59. Gori T, Fineschi M. Two coronary "orphan" diseases in search of clinical consideration: coronary syndromes x and y. *Cardiovascular therapeutics*. 2012;30(2):e58-65.
60. Leone MC, Gori T, Fineschi M. The coronary slow flow phenomenon: a new cardiac "Y" syndrome? *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2008;39(1-4):185-90.
61. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Freedman SB, Horowitz JD. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(1):57-62.
62. Wang X, Nie SP. The coronary slow flow phenomenon: characteristics, mechanisms and implications. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2011;1(1):37-43.
63. Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol*. 2001;87(6):777-9, a8.
64. Sellke FW, Myers PR, Bates JN, Harrison DG. Influence of vessel size on the sensitivity of porcine coronary microvessels to nitroglycerin. *The American journal of physiology*. 1990;258(2 Pt 2):H515-20.
65. Münzel T, Daiber A, Gori T. Nitrate therapy: new aspects concerning molecular action and tolerance. *Circulation*. 2011;123(19):2132-44.
66. Ozdogru I, Zencir C, Dogan A, Orselik O, Inanc MT, Celik A, et al. Acute effects of intracoronary nitroglycerin and diltiazem in coronary slow flow phenomenon. *Journal of investigative medicine : the official publication of the American Federation for Clinical Research*. 2013;61(1):45-9.
67. Vijayalakshmi K, Kunadian B, Whittaker VJ, Wright RA, Hall JA, Somasundram U, et al. Impact of catheter sizes and intracoronary glyceryl trinitrate on the TIMI frame count when digital angiograms are acquired at lower frame rates during elective angiography and PCI. *Acute cardiac care*. 2007;9(4):231-8.
68. Sadamatsu K, Tashiro H, Yoshida K, Shikada T, Iwamoto K, Morishige K, et al. Acute effects of isosorbide dinitrate and nicorandil on the coronary slow flow phenomenon. *American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions*. 2010;10(3):203-8.
69. Demirkol MO, Yaymaci B, Mutlu B. Dipyridamole myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with slow coronary flow. *Coronary artery disease*. 2002;13(4):223-9.
70. Singh S, Kothari SS, Bahl VK. Coronary slow flow phenomenon: an angiographic curiosity. *Indian heart journal*. 2004;56(6):613-7.
71. Perez-Reyes E. Paradoxical role of T-type calcium channels in coronary smooth muscle. *Molecular interventions*. 2004;4(1):16-8.
72. Zavala-Alarcon E, Cecena F, Little R, Bant A, Van Poppel S, Patel R. The no-flow phenomenon during diagnostic coronary angiography. *Cardiovascular revascularization medicine : including molecular interventions*. 2005;6(3):126-32.
73. Alvarez C, Siu H. Coronary Slow-Flow Phenomenon as an Underrecognized and Treatable Source of Chest Pain: Case Series and Literature Review. *Journal of investigative medicine high impact case reports*. 2018;6:2324709618789194.
74. Li L, Gu Y, Liu T, Bai Y, Hou L, Cheng Z, et al. A randomized, single-center double-blinded trial on the effects of diltiazem sustained-release capsules in patients with coronary slow flow phenomenon at 6-month follow-up. *PloS one*. 2012;7(6):e38851.
75. Kapoor A, Goel PK, Gupta S. Slow coronary flow--a cause for angina with ST segment elevation and normal coronary arteries. A case report. *Int J Cardiol*. 1998;67(3):257-61.

76. Furukawa T, Nukada T, Miura R, Ooga K, Honda M, Watanabe S, et al. Differential blocking action of dihydropyridine Ca<sup>2+</sup> antagonists on a T-type Ca<sup>2+</sup> channel (alpha1G) expressed in *Xenopus oocytes*. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2005;45(3):241-6.
77. Mehta HH, Morris M, Fischman DL, Finley JJt, Ruggiero N, Walinsky P, et al. The Spontaneous Coronary Slow-Flow Phenomenon: Reversal by Intracoronary Nicardipine. *The Journal of invasive cardiology*. 2019;31(3):42-5.
78. Welker HA, Wiltshire H, Bullingham R. Clinical pharmacokinetics of mibefradil. *Clinical pharmacokinetics*. 1998;35(6):405-23.
79. Niu H, Wei Z, Zhang Y, He J, Jia D. Atorvastatin improves coronary flow and endothelial function in patients with coronary slow flow. *Exp Ther Med*. 2018;15(1):904-8.
80. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, Ceylan Y, Sahin M, Simsek H. Regional functions of the left ventricle in patients with coronary slow flow and the effects of nebivolol. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2009;3(6):441-6.
81. Simsek H, Yaman M, Babat N, Akdag S, Akyol A, Demirel KC, et al. Decreased risk of ventricular arrhythmias with treatment of nebivolol in patients with coronary slow flow. *Kardiologia polska*. 2016;74(10):1174-9.
82. Marinescu MA, Löffler AI, Ouellette M, Smith L, Kramer CM, Bourque JM. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies. *JACC Cardiovascular imaging*. 2015;8(2):210-20.
83. Gibson CM, Ryan KA, Kelley M, Rizzo MJ, Mesley R, Murphy S, et al. Methodologic drift in the assessment of TIMI grade 3 flow and its implications with respect to the reporting of angiographic trial results. The TIMI Study Group. *American heart journal*. 1999;137(6):1179-84.
84. Burstow DJ, Nishimura R, Bailey K, Reeder G, Holmes Jr D, Seward J, et al. Continuous wave Doppler echocardiographic measurement of prosthetic valve gradients. A simultaneous Doppler-catheter correlative study. *Circulation*. 1989;80(3):504-14.
85. Oh JK, Seward JB, Tajik AJ. *The echo manual: Lippincott Williams & Wilkins*; 2006.
86. Hatle L, Brubakk A, Tromsdal A, Angelsen B. Noninvasive assessment of pressure drop in mitral stenosis by Doppler ultrasound. *Heart*. 1978;40(2):131-40.
87. NISHIMURA RA, CALLAHAN MJ, SCHAFF HV, ILSTRUP DM, MILLER FA, TAJIK AJ, editors. Noninvasive measurement of cardiac output by continuous-wave Doppler echocardiography: initial experience and review of the literature. *Mayo Clinic proceedings*; 1984: Elsevier.
88. *Klinik kardioloji: tanı ve tedavi: İstanbul Medikal Yayıncılık*; 2013.
89. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, et al. Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 1994;7(5):441-58.
90. Alhakak AS, Møgelvang R, Schnohr P, Modin D, Brainin P, Gislason G, et al. The cardiac isovolumetric contraction time is an independent predictor of incident heart failure in the general population. *International Journal of Cardiology*. 2020;312:81-6.
91. Fukuta H, Little WC. The cardiac cycle and the physiologic basis of left ventricular contraction, ejection, relaxation, and filling. *Heart failure clinics*. 2008;4(1):1-11.
92. Nagueh SF, Sun H, Kopelen HA, Middleton KJ, Khoury DS. Hemodynamic determinants of the mitral annulus diastolic velocities by tissue Doppler. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37(1):278-85.
93. 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(11):979-84.

94. Alam M, Wardell J, Andersson E, Samad BA, Nordlander R. Effects of first myocardial infarction on left ventricular systolic and diastolic function with the use of mitral annular velocity determined by pulsed wave Doppler tissue imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2000;13(5):343-52.
95. Armstrong WF, Ryan T. *Feigenbaum's echocardiography*: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
96. García-Fernández MA, Azevedo J, Moreno M, Arroja I, Zamorano J, Caso P. Doppler tissue imaging. *Rev Port Cardiol*. 2001;20 Suppl 1:I33-47.
97. Zamorano J, Wallbridge D, Ge J, Drozd J, Nesser J, Erbel R. Non-invasive assessment of cardiac physiology by tissue Doppler echocardiography: a comparison with invasive haemodynamics. *European heart journal*. 1997;18(2):330-9.
98. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2001;14(12):1143-52.
99. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *Journal of the American College of Cardiology*. 1998;32(4):865-75.
100. Yang H, Negishi K, Wang Y, Nolan M, Saito M, Marwick TH. Echocardiographic screening for non-ischaemic stage B heart failure in the community. *European journal of heart failure*. 2016;18(11):1331-9.
101. Hillis GS, Møller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR, et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(3):360-7.
102. Feigenbaum H AW, Ryan T. *Feigenbaum's echocardiography*. Sixth edition, Lippincott Williams- Wilkins. 2005;138-169:437-86.
103. Aurigemma GP DP, Gaash WG. Quantitative evaluation of left ventricular structure, wall stress, and systolic function. *The practice of clinical echocardiography*. Ed.by Otto CM Second edition. WB Saunders Company. . 2002:65-87.
104. Vuille C WA. Left ventricle I: General considerations, assesment of chamber size and function. *Principles and Practice of Echocardiography*. Ed.by Weyman AE. Second edition. . 1994:575-624.
105. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1997;10(2):169-78.
106. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, et al. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function--a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol*. 1995;26(6):357-66.
107. Nishimura E, Ikeda S, Naito T, Yamaguchi K, Yakabe K, Iwasaki T, et al. Evaluation of right-ventricular function by Doppler echocardiography in patients with chronic respiratory failure. *Journal of international medical research*. 1999;27(2):65-73.
108. Kjaergaard J, Hassager C, Oh JK, Kristensen JH, Berning J, Sogaard P. Measurement of cardiac time intervals by Doppler tissue M-mode imaging of the anterior mitral leaflet. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. 2005;18(10):1058-65.
109. Yilmaz R, Gencer M, Ceylan E, Demirbag R. Impact of chronic obstructive pulmonary disease with pulmonary hypertension on both left ventricular systolic and diastolic performance. *Journal of the American Society of Echocardiography* : official publication of the American Society of Echocardiography. 2005;18(8):873-81.
110. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Jr., Alexander B, Jr., Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996;93(5):879-88.

111. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, et al. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 1996;9(6):838-47.
112. Arbel Y, Rind E, Banai S, Halkin A, Berliner S, Herz I, et al. Prevalence and predictors of slow flow in angiographically normal coronary arteries. *Clinical hemorheology and microcirculation*. 2012;52(1):5-14.
113. Yilmaz H, Demir I, Uyar Z. Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow. *Acta Cardiol*. 2008;63(5):579-84.
114. Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, Sharaf BL, McCabe C, Thompson B, et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). *Am J Cardiol*. 1994;74(6):531-7.
115. Wannamethee S, Whincup P, Rumley A, Lowe G. Inter-relationships of interleukin-6, cardiovascular risk factors and the metabolic syndrome among older men. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(8):1637-43.
116. Cetin MS, Ozcan Cetin EH, Canpolat U, Aydın S, Temizhan A, Topaloglu S, et al. An overlooked parameter in coronary slow flow phenomenon: whole blood viscosity. *Biomarkers in medicine*. 2015;9(12):1311-21.
117. Nurkalem Z, Gorgulu S, Uslu N, Orhan AL, Alper AT, Erer B, et al. Longitudinal left ventricular systolic function is impaired in patients with coronary slow flow. *The international journal of cardiovascular imaging*. 2009;25(1):25-32.
118. Wang Y, Ma C, Zhang Y, Guan Z, Liu S, Li Y, et al. Assessment of left and right ventricular diastolic and systolic functions using two-dimensional speckle-tracking echocardiography in patients with coronary slow-flow phenomenon. *PloS one*. 2015;10(2):e0117979.
119. Javadi H, Sotudeh S, Javadi A, Rezaee M, Hajikarimi M. Echocardiographic Evaluation of Left and Right Ventricular Function in Patients with Coronary Slow Flow Syndrome: A Comparative Study. *Current Problems in Cardiology*. 2022;47(9):100925.
120. Shui Z, Wang Y, Sun M, Gao Y, Liang S, Wang Y, et al. The effect of coronary slow flow on left atrial structure and function. *Scientific Reports*. 2021;11(1):1-10.
121. Wang Y, Zhang Y, Ma C, Guan Z, Liu S, Zhang W, et al. Evaluation of left and right atrial function in patients with coronary slow-flow phenomenon using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Echocardiography*. 2016;33(6):871-80.
122. Sezgin AT, Topal E, Barutcu I, Ozdemir R, Gullu H, Bariskaner E, et al. Impaired left ventricle filling in slow coronary flow phenomenon: an echo-Doppler study. *Angiology*. 2005;56(4):397-401.
123. Aksakal E, Gürlertop Y, Ateflal S. Left ventricular function in patients with coronary slow flow: a tissue Doppler study. *Türk Kardiyol Dern Arfl–Arch Turk Soc Cardiol*. 2007;35:360-5.
124. Mahmoud K. Left & Right Ventricular Myocardial Performance Index and it's Relation with TIMI Frame Count in the Coronary Slow Flow Phenomenon. *Journal of Clinical & Experimental Cardiology*. 2016;07.
125. Ardahanlı İ, Akgun O, Özmen M, Gurbanov R, Mihaljevic O. Assessment of left ventricular functions with myocardial performance index in coronary slow flow phenomenon.
126. Zencir C, Cetin M, Güngör H, Karaman K, Akgüllü C, Eryılmaz U, et al. [Evaluation of left ventricular systolic and diastolic functions in patients with coronary slow flow phenomenon]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2013;41(8):691-6.
127. Yilmaz M, ÖZLÜK FÖA, Peker T, Bekler A, KARAAGAÇ K. Right ventricular function and its relation with TIMI frame count in the coronary slow flow phenomenon. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2013;43(1):46-51.
128. Foale R, Nihoyannopoulos P, McKenna W, Kleinebenne A, Nadazdin A, Rowland E, et al. Echocardiographic measurement of the normal adult right ventricle. *Heart*. 1986;56(1):33-44.

129. Hosseinsabet A, Yarmohamadi S, Narimani S, Amini-Farshidmehr N. Right ventricular function in coronary slow flow: A two-dimensional speckle-tracking echocardiographic study. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2016;44(6):466-73.
130. Gökçe M, Kaplan S, Tekelioğlu Y, Erdoğan T, Küçükosmanoğlu M. Platelet function disorder in patients with coronary slow flow. *Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer-Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease.* 2005;28(3):145-8.
131. Madak N, Nazlı Y, Mergen H, Aysel S, Kandaz M, Yanık E, et al. Acute phase reactants in patients with coronary slow flow phenomenon. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2010;10(5):416-20.
132. Indrajaya T, Ghanie A, Arman A. Accuracy of Fibrinogen/D-dimer Ratio in Predicting the Occurrence of Coronary Slow Flow Phenomenon. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences.* 2020;8(B):1229-33.
133. Demir M, Coşar S, Melek M. Evaluation of plasma eosinophil count and mean platelet volume in patients with coronary slow flow. *Clinics.* 2014;69:323-6.
134. Celik T, Yuksel UC, Bugan B, Iyisoy A, Celik M, Demirkol S, et al. Increased platelet activation in patients with slow coronary flow. *Journal of thrombosis and thrombolysis.* 2010;29(3):310-5.
135. Sonmez E, Turkdogan KA, Karabacak M, Civelek C, Yilmaz C, Ozer OF, et al. The diagnostic role of signal peptide-C1r/C1s, Uegf, and Bmp1-epidermal growth factor domain-containing protein 1 in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *The American journal of emergency medicine.* 2015;33(1):21-4.