

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SOL ÖN İNEN KORONER ARTERİNDE YAVAŞ
AKIM SAPTANAN HASTALARDA MANYETİK
REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE MİYOKARDİYAL
SKAR DOKUSU TESPİTİ VE SKAR DOKUSU İLE
NT- PROBNP İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. MUSTAFA CANDEMİR

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. N. BÜLENT BOYACI

ANKARA
EKİM 2016

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TEZ SINAV TUTANAĞI

Adı ve Soyadı	Mustafa Candemir
Baba Adı	Ahmet Selim
Doğum Yeri/Tarihi	Çorum/16.06.1986
Diploma Tarihi/Diploma No	29.07.2011/6920
Mezun olduğu Fakülte	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/ Bilim Dalı	Kardiyoloji Anabilim Dalı
İhtisas Süresi	4 yıl 6 ay
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

Uzmanlık Tezinin Adı: Sol Ön İnlen Koroner Arterinde Yavaş Akım Saptanan Hastalarda Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Mikrovasküler İskeminin Gösterilmesi ve Mikrovasküler İskemi ile NT-ProBNP İlişkisi

Tez Savunma Tarihi : 06.10.2016

Jüri Kararı: Kardiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütülmüş olan çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri:

Prof.Dr.N.Ömer Boyacı

BAŞKAN

Doç.Dr.Asife Şahin Arslan

ÜYE

Prof.Dr.Ömer Akyürek

ÜYE

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ilgi ve desteğini her zaman gördüğüm, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Atiye Çengel'e, Prof. Dr. N. Bülent Boyacı'ya, Prof. Dr. Rıdvan Yalçın'a, Prof. Dr. Adnan Abacı'ya, Prof. Dr. H.Murat Özdemir'e, Prof. Dr. Mustafa Cemri'ye, Prof. Dr. Yusuf Tavil'e, Doç. Dr. Sedat Türkoğlu'na, Doç. Dr. Gülten Taçoy'a, Doç. Dr. Asife Şahinarslan'a ve Uzm. Dr. Salih Topal'a teşekkürlerimi sunarım. Anabilim dalımız kurucu öğretim üyeleri ve hayatımın en mutlu gününde yanımda oldukları için Prof. Dr. Halis Dörtlemez ve Prof. Dr. Övsev Dörtlemez'e teşekkür ediyorum.

Tez çalışmam boyunca gösterdiği ilgi, destek, anlayış ve sabırlarından dolayı Prof. Dr. N. Bülent Boyacı'ya, Doç. Dr. Asife Şahinarslan'a, Prof. Dr. A. Yusuf Öner'e, Yrd. Doç. Dr. Aslıhan Çavunt Bayraktar'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma ve tez çalışmamdaki yardımları için Dr. Merve Yazol'a teşekkür ederim.

Bugüne kadar verdiğim her kararda arkamda olan her zaman güvendiğim ve güveneceğim aileme teşekkür ediyorum.

Son olarak hayatımın sonuna kadar yanımda olacağını bildiğim, çok sevdiğim ve hep çok seveceğim sevgili eşim Dr. Burcu Candemir'e teşekkür ediyorum.

Dr. Mustafa CANDEMİR, Ankara, Ekim 2016

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	v
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
RESİMLER DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Koroner Arter Anatomisi.....	7
2.1.1 Sol ana koroner arter (LMCA):	7
2.1.2 Sol anterior desenden arter (LAD):	8
2.1.3 Sol sirkumfleks koroner arter (LCX):	8
2.1.4 Sağ koroner arter (RCA):	9
2.2 Koroner Dolaşım.....	10
2.2.1 Koroner kan akımının kontrolü	10
2.2.2 Metabolik kontrol: Otoregulasyon	10
2.2.3 Mekanik kontrol.....	12
2.2.4 Otonomik kontrol.....	12
2.2.5 Endotelyal kontrol.....	13
2.2.6 Koroner kan akımı direncinin düzenlenmesi	13
2.3 Normal Görünen Epikardiyal Koroner Arterler.....	15
2.3.1 Bozulmuş endotelyal fonksiyon (Mikrovasküler disfonksiyon).....	16
2.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)	19
2.4.1 Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMR).....	20
2.4.2 Miyokard duvar görüntüleme.....	22
2.4.3 Miyokard duvar hareketi görüntüleme	22
2.4.4 Miyokardiyal perfüzyon KMR	22
2.4.5 Miyokardiyal canlılığın değerlendirilmesi-Geç kontrast MRG.....	24
2.4.6 Kontrast madde kullanımı	27
2.4.7 Manyetik rezonans görüntülemenin güçlü ve zayıf yanları	27
2.4.8 Zararlı etkileri	29
2.5 N-Terminal ProBNP	29
3. MATERYAL VE METOD	31

3.1 Hastalar ve Protokol.....	31
3.2 Bazı Tanımlar ve Ölçümler.....	33
3.2.1 Ekokardiyografi	34
3.2.2 NT-proBNP ölçümü	35
3.2.3 Koroner anjiyografi ve TIMI kare sayımı.....	35
3.2.4 Manyetik rezonans çekim tekniği ve verilerin analizi	38
3.2.4.1 Manyetik rezonans çekim tekniği	38
3.2.4.2 Manyetik rezonans görüntü analizi	40
3.3 İstatistiksel Analiz.....	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA	44
5.3 Koroner Yavaş Akım Fenomeninde Tedavi.....	51
5.4 Çalışmanın Kısıtlılıkları.....	53
6. SONUÇ	54
KAYNAKLAR.....	55
ÖZET	78
SUMMARY	80
ÖZGEÇMİŞ	82

KISALTMALAR

KYAF	Koroner yavaş akım fenomeni
MI	Miyokard enfarktüsü
TIMI	Miyokard enfarktüsünde tromboliz
NSTEMI	ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü
USAP	Kararsız anjina pectoris
MRG	Magnetik rezonans görüntüleme
Ark	Arkadaşları
MRG	Magnetik rezonans görüntüleme
BT	Bilgisayarlı tomografi
KYA	Koroner yavaş akım
PET	Pozitron emisyon tomografisi
SPECT	Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi
RCA	Sağ koroner arter
LCX	Sol sirkumfleks koroner arter
LAD	Sol anterior desenden arter
LMCA	Sol ana koroner arter
PDA	Posterior inen arter
CXPDA	Sirkumfleks posterior desenden arter
LV	Sol ventrikül
RV	Sağ ventrikül
EDRF	Endotelden salınan gevşeme faktörü
NO	Nitrik oksit

RF	Radyofrekans
TR	İki radyofrekans atımı arasındaki süre
TE	Sinyal dinleme süresi
DK	Dakika
IVUS	Intravasküler ultrasonografi
CRP	C-reaktif protein
SE	Spin eko
GRE	Gradyent eko
MPS	Miyokard perfuzyon sintigrafisi
CFR	Koroner akım rezervi
MPV	Ortalama trombosit hacmi
BNP	B tip natriüretik peptid
NT-proBNP	N-terminal proBNP
NPR	Natriüretik peptid reseptör
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
FFR	Fraksiyonel akım rezervi

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Yeni primer koroner mikrovasküler bozukluk tanımı : primer koroner yavaş akım için önerilen kriterler

Tablo 2. Koroner yavaş akım ve kardiyak sendrom X farklılıkları

Tablo 3. TIMI akım derecelendirilmesi

Tablo 4. Miyokardiyal boyanmanın iki fazı

Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri ve tetkik sonuçları

Tablo 6. Hastaların tetkik sonuçları

Tablo 7. Yavaş akımı olan hastaların demografik özellikleri ile kardiyak MRG sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 8. Yavaş akımı olan hastaların kardiyak MRG sonuçlarıyla NT-proBNP ve TIMI akım düzeyleri arasındaki ilişki

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Endotel disfonksiyonunda rol oynayan faktörler

Şekil 2. Bozulmuş vazodilatasyon ve artmış vazokonstriksiyon sonrası oluşan koroner mikrovasküler disfonksiyon



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Koroner yavaş akım değeriendirilmesinde distal işaret noktaları



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hastaneye göğüs ağrısı ile başvuran hastaların bir kısmında, yapılan tetkikler sonrası koroner anjiyografi yapılmasına karar verilmektedir. Koroner anjiyografi yapılan hastaların bazılarında gözle görülür aterom plağı veya trombus saptanmamaktadır. Bu hastalar 2 gruba ayrılırlar. Anjina veya anjina benzeri ağrı semptomları bulunan, efor testi pozitifliği olan ve koroner anjiyografisi normal olan hasta grubuna Sendrom X denilmektedir (1). Diğer grup ise koroner yavaş akım fenomenine (KYAF) sahip olan hastalardır ki bu hastaların anjiyografik olarak normal veya normale yakın koroner arterleri vardır. Fakat distal koroner arter yatağının kontrast madde ile doluşunun gecikmesi mevcuttur (2, 3). Tam olarak bilinmemekle birlikte altta yatan nedenlerin mikrovasküler veya endotelial disfonksiyon, okluzif hastalık ve vazomotor işlevsel bozukluklar olduğu düşünülmektedir (4). Son zamanlarda bu hastalarda büyük damarlarda gözle görülemeyecek veya mikrovasküler düzeyde kalsifikasyonlar, aterom plakları veya duvar kalınlaşmaları olduğu gösterilmiştir (3, 5). Yine patofizyolojisinde endotelin-1 (6) ve nöropeptid Y' nin rol oynadığı düşünülmekte ve bu nedenle hastalık 'Kardiyak Sendrom Y' olarak isimlendirilmektedir (7).

Yavaş koroner akımın prognozu ile ilgili literatürde çok fazla veri bulunmamaktadır. Yavaş akıma bağlı miyokardiyal iskeminin anjinaya neden olabileceği ve bu hastalarda prognozun daha kötü olduğu saptanmıştır (8). Bazı vakalarda KYAF ile akut miyokard infarktüsü arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (9, 10) . Ani kardiyak ölümlerin ve malign ventriküler aritmilerin de KYAF ile

ilişkili olduğu söylenmiştir (11, 12). Bu hastalarda QT intervalinin uzaması ve dispersiyonunun artması da gösterilmiştir (13, 14). Koroner yavaş akıma sahip hastalarda sık tekrarlayan göğüs ağrılarının olduğu, yüksek oranda istirahat göğüs ağrısı ile acil servise başvurularının ve sık hastane yatışlarının olduğu belirtilmiştir (15, 16). Ayrıca bu hastaların anksiyete skorlarının da yüksek olduğu gösterilmiştir (17). Bu fenomenin zannedildiği kadar masum olmadığı, hayat kalitesini ciddi anlamda bozduğu ve kötü sonuçlar doğurabildiği bilinmektedir. Bu hastalarda organik bir hasarın olduğu muhakkaktır fakat ileri tetkikler yapılmadığı için tespit edilememektedir.

Miyokardiyal iskemi ile ilgili çalışmalarda B tipi natriüretik peptid (BNP) ve N-terminal proBNP (NT-proBNP) düzeylerinin mortalite, miyokard infarktüsü (MI) ve kalp yetmezliği gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (18, 19). Akut koroner sendrom ile başvuran hastaların başlangıçta bakılan NT-proBNP düzeylerinin erken dönemde risk belirlenmesinde kullanılabileceği öngörülmüştür (20). Koroner arterinde yavaş akımı bulunan hastalarda da egzersiz sonrası NT-proBNP düzeylerinin yükseldiği gösterilmiştir (21). Başka bir çalışmada ise akut koroner sendrom ile takip edilen hastalarda manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile iskemi veya infarkt büyüklüğü ile NT-proBNP düzeyleri arasında korelasyon saptanmıştır (22). Koroner yavaş akımı olan hastalarda NT-proBNP düzeyleri bakılan çalışma sayısı çok sınırlı sayıdadır. Yapılan çalışmalar ise NT-proBNP düzeyleri ile yavaş akım arasında tam ilişki saptayamamış saptamış olsa bile hasta sayısı yeterli olmadığı için kesin sonuçlar söylenememiştir.

Mikrovasküler iskeminin ve fibrozisin MRG ile gösterildiği ise net olarak bilinmektedir (23-25). Akut koroner sendrom geçirmiş hastalarda birçok MRG çalışması yapılmış ve tespit edilen fibrozis oranının prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (26, 27). Bu yöntemin girişimsel olmaması da hastalar için bir avantajtır.

Şimdiye kadar hiçbir çalışmada koroner yavaş akımı bulunan hastalarda geç gadolinyumlu MRG ile miyokard dokusunda fibrozis olup olmadığına bakılmamıştır. Bu çalışma ile sol ön inen koroner arterinde yavaş akımı bulunan hastalarda kardiyak MRG'de geç gadolinyum tutulumu ile miyokard dokusunda fibrozis ilişkisi ve miyokardiyal fibrozis varlığı ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Koroner yavaş akım (KYA) ilk defa 1972 yılında Tambe ve arkadaşları (ark.) tarafından göğüs ağrısı tarifleyen ve koroner arterlerinde ciddi darlıkları bulunmayan hastalarda tanımlanmıştır (28). Mangieri ve ark. koroner kalp hastalığı bulunan hastalarda koroner yavaş akım fenomenini % 7 (3), Beltrame ve ark. % 1 (15) ve Sadrameli ve ark. % 6 (29) civarında rapor etmişlerdir. Koroner yavaş akım distal koroner arter yatağının kontrast madde ile doluşunun gecikmesi şeklinde tanımlanmış olsa da, 2012 yılında Beltrame tarafından daha net bir şekilde ortaya konmuştur. (Tablo 1)

TABLO 1. Yeni primer koroner mikrovasküler bozukluk tanımı : primer koroner yavaş akım için önerilen kriterler (30)

1. KYAF için aşağıdaki anjiyografik kanıtların bulunması:

a. Tıkaçıcı obstruktif epikardiyal KAH için kanıt olmaması (örn. anjiyografik olarak lezyonun % 40 altında olması)

b. Distal damar kontrast opasifikasyonunun aşağıda belirtilen şekillerde gecikmesi

(i) TIMI-2 akım (örn. damarın opakla boyanmasının 3 veya daha fazla atımda olması)

(ii) düzeltilmiş TIMI kare sayımı > 27 frame olması (alınan görüntüler 30 frame/sn olmalı)

c. Gecikmiş distal damar opasifikasyonunun en az bir epikardiyal damarda olması

2. KYAF için aşağıda bulunan ikincil sebeplerin dışlanması

No-reflow fenomeni, koroner emboli, koroner ektazi, vazokonstriktör ajanların kullanımı (örn. kokain)

KYAF: Koroner yavaş akım fenomeni; KAH: Koroner arter hastalığı

Göğüs ağrısı ile başvuran ve koroner anjiyografisi normal olarak saptanan hastaların bir kısmında tipik anjina şikayetleri mevcut olup efor testi pozitif olarak saptanır ki bu hastalar kardiyak sendrom X olarak tanımlanır. Tipik anjina veya istirahat göğüs ağrısı ile başvuran, efor testi pozitif veya negatif olabilen ve koroner anjiyografisinde TIMI akım derecelendirme veya TIMI kare sayımına göre yavaş akım saptanan hastalar ile kardiyak sendrom X arasında yapılan araştırmalar sonrası belirgin farklılıklar saptanmıştır. Leone ve ark. koroner yavaş akımın kardiyak sendrom X'ten tamamen farklı olan özellikleri nedeniyle ayrı bir

sendrom olarak algılanması gerektiğini belirtmiş ve ana farklılıkları şöyle tarif etmişlerdir. (Tablo 2)

Tablo 2. Koroner yavaş akım ve kardiyak sendrom X farklılıkları (31)

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

KYA miyokardiyal iskemiye, akut koroner sendroma hatta akut miyokard infarktüsüne neden olabilir (15). Koroner yavaş akım hastalarının % 80'inden fazlası tekrarlayan göğüs ağrıları yaşamakta kalan yaklaşık % 20'si ise aynı tanı ile hastaneye tekrar yatırılmaktadır (15, 32). Bazı vakalarda da koroner yavaş akımı olan hastalarda ani kardiyak ölüm bildirilmiştir (11, 12).

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda koroner yavaş akımın küçük damar hastalığı, endotel disfonksiyonu, mikrovasküler disfonksiyon (3), erken evre

ateroskleroz (33), inflamasyon (34), hiperürisemi ve kontrolsüz kan şekeri gibi metabolik problemler (35), geometrik düzensizliklere bağlı anatomik problemler, sol ventrikül disfonksiyonu, vazoaktif maddelerin dengesiz dağılımı (36) gibi faktörlerle ilişkili olduğu gösterilmiş veya ileri sürülmüştür.

1985'te miyokard infarktüsünde tromboliz (TIMI) çalışmasında; reperfüzyon tedavisinin etkinliğini değerlendirmek için koronerlere verilen opak maddenin hızını basit ve kalitatif olarak yorumlamışlardır (37). (Tablo 3)

Tablo 3. TIMI akım derecelendirilmesi (37)

TIMI 0 Kaybolmuş Distal Akım (Perfüzyon yok)	Oklüzyon noktasının distaline hiç kontrast madde geçişi olmaz.
TIMI 1 Kötü Distal Akım (Perfüzyon olmadan penetrasyon)	Kontrast maddenin bir kısmı arter boyunca ilerler fakat distal segmentte opasite tam oluşmaz.
TIMI 2 İyi Distal Akım (Parsiyel perfüzyon)	Kontrast madde distal segmentte opasite oluşturur fakat akım proksimal segmente oranla yavaştır ve/veya kontrast madde distal segmentten başka bir damarın aynı segmentine oranla daha yavaş temizlenir.
TIMI 3 Normal Distal Akım (Komplet Perfüzyon)	Kontrast madde distal segmente istenilen hızda gider ve hızlıca temizlenir.

2.1 Koroner Arter Anatomisi

Koroner arterler aortanın ilk dalı olup karşılıklı olarak sağ (RCA) ve sol ana koroner arter (LMCA) şeklinde asendan aortun proksimalindeki valsalva sinüslerinden çıkar ve epikardiyal yağ dokusu içerisinde seyrederek. Koroner arterlerin farklı dalları arasında birçok anastomoz ve varyasyonlar nedeniyle koroner arterlerin ventriküler dağılımında keskin sınırlarla ayırım yapmak mümkün değildir (38).

2.1.1 Sol ana koroner arter (LMCA):

Sol ana koroner arter, sol sinüs valsalvadaki ostiumundan çıkarak sol atriyoventriküler olukta sol anterior inen arter (LAD) ve sol sirkumfleks koroner arter (LCX) bifurkasyonuna kadar devam eder. Pulmoner trunkusun arkasından, sol aurikulanın önünden sola, öne doğru ilerler. Uzunluğu kişiden kişiye değişiklik göstermekle birlikte genelde 5-10 mm arasındadır. Toplumun % 1'inde LMCA yoktur ve LAD ile LCX ayrı ostiumlarla aortadan ayrılırlar. % 25-% 40 olguda ise sol atriyoventriküler oluk düzeyinde trifurkasyon söz konusu olup intermediyer arter adını alan diğerlerine göre daha ince olan 3. bir dal mevcuttur. LMCA, LAD'i ve LCX'i oluşturmak üzere iki dala ayrılır (38).

2.1.2 Sol anterior desenden arter (LAD):

Sol anterior desenden arter, anterior interventriküler sulkusta kalbin apeksine doğru ilerler ve çoğu olguda LAD apekten posterior interventriküler sulkus içine uzanarak sağ koroner arterin posterior inen arter dalı (PDA) ile anastomoz yapar, böylece sağ ve sol ventriküllerin apikal kısımlarını besleyebilir. Sol anterior desenden arterin ana dalları diagonal ve septal dallardır. Sayı ve boyut olarak çeşitlilik gösteren diagonal dallar LAD arterden keskin bir açıyla ayrılarak sol ventrikülün anterolateral duvarını besler. Çok sık olarak birinci diagonal dal olarak tanımlanan major bir arter izlenir. Septal dallar LAD artere dik olarak ayrılır endokarda doğru ilerleyerek posterior desenden arterin (PDA) dalları ile anastomoz yaparlar ve septumu beslerler. Çoğu olguda birinci septal arter olarak tanımlanan LAD arterin proksimalinden çıkan iyi gelişmiş bir septal dal bulunur. Bunların dışında proksimal LAD arterden köken alıp sağ konal arter ile anastomoz oluşturan (“Vieussens’in arteriyal halkası”) sol konal arter ve sağ ventrikül anterior kesimini besleyen değişken sayıda, ince, sağ anterior ventriküler dallar izlenebilir (38).

2.1.3 Sol sirkumfleks koroner arter (LCX):

Sol ana koroner arterden ayrılan diğer başlıca arter LCX arterdir. Sol ana koroner arterden yaklaşık 90°'lik bir açıyla ayrıldıktan sonraki kısa segmentte sol atriyal apendiksin altında seyreder, sonrasında da sol atriyoventriküler olukta ilerleyerek sol ventrikülün obtuz kenarında kruks kordis (kruks kordis kalbin 4 odacığının septa ve duvarlarının birleştiği kalbin çatısı kabul edilen anatomik

noktadır) civarında sonlanır. LCX arterden çıkan başlıca arterler marjinal arterler ve sol atriyal dallardır. Marjinal arterler sayıca değişkenlik göstermekle birlikte genellikle 3 tanedir, kalbin obtuz kenarı boyunca apekse doğru uzanıp LAD arter dalları ile anastomoz oluşturabilirler. Sol atriyal dallar sol atriyal apendiks ya da sol atriyumun posterior kesiminde bulunur. % 40 olguda sinus nodal arteri LCX arterden çıkar. Sol sirkumfleks koroner arterin kruks kordise ulaştığı ve sol koroner dominansisi olduğu durumda posterior desendan arter (PDA) ve atriyoventriküler nodal arter LCX arterden köken alabilir (38).

2.1.4 Sağ koroner arter (RCA):

Sağ ana koroner arter, sağ sinüs valsalsadaki ostiumundan çıkarak sağ atriyoventriküler olukta seyrederek ve kalbin keskin kenarından dönerek (akut marjin) kruks kordise dek uzanır. Sağ koroner arterin ilk dalı akut marjinal arterdir. Bu arter RCA'den kaynaklanabileceği gibi ayrı bir orifis ile sağ sinüs valsalsadan da çıkabilir. Sağ koroner arterden ayrılan ikinci bir arter de sinoatriyal nodu besleyen sinüs nodal arterdir. Sinüs nodal arter % 60 oranında proksimal RCA'den ayrılır. Sağ koroner arterden ayrılan anterior dallar ise sağ ventrikül serbest duvarını besler. Orta ve distal RCA bileşkesinde ayrılan dal akut marjinal dal olarak adlandırılır. Daha sonra RCA sonlanması değişkenlik gösterir. Sol koroner arter dominansisi durumunda RCA, sağ ventrikülün akut marjini ile kruks kordis arasında kısa bir dal olarak sonlanır. RCA, sağ koroner arter dominansisi durumunda kruks kordisin soluna geçerek sol ventrikülün posterolateral duvarını besleyen posterolateral dallarını verir, kruks kordis düzeyinde ise sağ posterior

desenden arter (PDA) ayrılarak posterior interventriküler sulkusta seyreder. PDA'dan interventriküler septumun inferior parçasını (1/3 posterior kesimini) besleyen septal dallar çıkar. Posterior desenden arterin orijinindeki değişkenlik 'dominansi' terimi ile ifade edilir. Sağ dominant dolaşım % 85 oranında görülür. Bu durumda sağ posterior lateral arter (RPL) ve sağ posterior desenden arter (PDA) RCA'den orijin alır. Sol dominant dolaşım % 8 oranında görülür. Sirkumfleks posterior desenden arter (CXPDA) ve sirkumfleks posterior lateral arter (CXPL) LCX arterden ayrılır. % 7 oranında görülen kodominant dolaşımda ise interventriküler septumu arkadan besleyen dal RCA'den (RPDA) ve arka sol lateral ventriküler dallar ise LCX arterden (CXPL) köken alır. Bu ayırım koroner arter hastalığı olan hastaların değerlendirilmesinde önemlidir (38).

2.2 Koroner Dolaşım

2.2.1 Koroner kan akımının kontrolü

Koroner arter perfüzyon basıncı, koroner vasküler yatağın içinde veya dışında üretilen kuvvetlerle belirlenir ve koroner diyastolik basıncın koroner sinüs basıncından büyük olması ile akış sağlanmaktadır. Kan akımının kontrolü; metabolik , mekanik, otonomik ve endotelialdır (39).

2.2.2 Metabolik kontrol: Otoregulasyon

Aortik basınçtaki ani bir basınç değişikliği koroner vasküler dirençte hızlı bir düzenleme ile dengelenmekte ve böylece kan akımı sabit kalmaktadır. Bu

otoregülatuvar yanıt miyokardı koroner perfüzyon basıncını düşürebilecek uygun olmayan kan akımı değişikliklerinden korumaktadır. Yüksek aortik basınçlarda da otoregülasyon ile endotelyal duvar gerilimi azaltılarak dengelenmektedir. Normal koroner vasküler yatak genellikle 60 ila 140 mmHg aralığında değişen sistemik arteriyel basınçları kendi regüle eder. Bu sınırların altında veya üstünde otoregülasyon başarısız olur ve artan veya azalan aortik basınç ile uyumlu olarak koroner akım da çizgisel bir şekilde artar veya azalır (39).

Koroner damar yapısının lokalize bölgelerinde kısmi obstruksiyon olduğunda koroner perfüzyon basıncında düşme olur. Otoregülasyon bu durumda da ortaya çıkarak obstrüksiyonun distalinde damar dilate olur ve böylece koroner vasküler direnci düşürmek suretiyle akım normal değerine döner. Kısaca otoregülatuvar rezerv koroner vasküler yatakta vazodilatasyonun maksimum derecesini ifade eder (39).

Otoregülasyon hem miyojenik hem de metabolik olarak etki eder. ATP'nin bir yıkım ürünü olan adenozinin otoregülasyonun başlıca mediatörü olduğuna dair güçlü kanıtlar öne sürülmektedir. Adenozin miyokardiyal hücre membranlarının iç yüzeyinde bulunan 5'nükleotidaz aktivitesi ile adenozin monofosfattan üretilir ve güçlü bir vazodilatatördür. Adenozin hücre membranından serbestçe difüze olabilir. Koroner perfüzyon basıncındaki herhangi bir düşüş olduğunda adenozinin dokudaki konsantrasyonu artar ve vazodilatasyon olur. Aynı zamanda doku pO_2 , pCO_2 ve K^{+1} lokal salınımı koroner dolaşımdaki otoregülasyonu etkiler (39).

2.2.3 Mekanik kontrol

Sol ventrikül koroner kan akımının büyük kısmını alır. Ventrikul sistolü sırasında, sol ventrikül (LV) intramiyokardiyal basıncı, LV kavite basıncını veya sistolik aort basıncını aşar ve miyokard içine penetre olan damarlar belirgin şekilde kompresyona uğrarlar, ileri akım engellenir; hatta bazen geri akım oluşur. Sol ventrikül, kan akımının çoğunluğu diyastolde aortik diyastolik basınç ile belirlenir; oysa sağ ventrikul (RV) sistol ve diyastolde hemen hemen eşit derecede kanlanır (39).

2.2.4 Otonomik kontrol

Otonomik sistemin rolü metabolik ve mekanik etkilerin gerisinde kalır. Otonom sinir sistemi koroner arterlerin düz kas tonusunu etkiler. Büyük epikardiyal koroner arterler hem vazokonstriksiyona aracılık eden β -adrenerjik reseptörlere hem de vazodilatasyonda rol oynayan α -adrenerjik reseptörlere sahiptir. Parasempatik muskarinik reseptörlerin de koroner vazodilatasyonda etkisi gösterilmiş olmasına rağmen rolü açık değildir.

Küçük koroner arterlerde ise β_2 -adrenerjik reseptörlerin uyarısı sonucu koroner vazodilatasyon olur. Bu reseptörler endojen dolaşımdaki katekolaminler veya farmakolojik β -agonistler ile uyarılır (39).

2.2.5 Endotelyal kontrol

Endotelden salınan gevşeme faktörü (EDRF), hipoksi ve ADP ile vasküler endotelyal hücrelerden üretimi tetiklenen güçlü bir vazodilatatördür. Nitrik oksit (NO) başlıca EDRF'dir. Reaktif hiperemi, miyojenik vazodilatasyon, asetilkolin ve bradikininin vazodilatör etkileri NO aracılığı ile olmaktadır (39).

2.2.6 Koroner kan akımı direncinin düzenlenmesi

Toplam koroner direncin yaklaşık % 75'i arteriyel sistemde oluşur. Bu da iletici, prearteriyoler ve arterioler ile intramiyokardiyal kapiller damarlardan oluşur (1, 36).

Epikardiyal koroner arterler tipik olarak 0,3 ile 5mm çapındadır ve kan akımına yeterli direnç oluşturmazlar. En yüksek kan akımı derecesinde bile insan epikardiyal arterleri boyunca basınç düşüşü ile kendini gösterecek kadar, tetkik edilebilecek bir direnç görülmez. Sistol sırasındaki damar duvarının elastik enerjisi diyastol başında kan kinetik enerjisine çevrilir. Damar duvarının çoğu aortik basınçtaki değişikliklere cevap veren müsküler bir ortam oluşturduğundan ve akım temelli endotele bağımlı mediyatörler, dolaşan vazoaktif maddeler ve nörouyarılar ile koroner tonusu düzenlediğinden damar duvarı hastalığı mevcudiyetinde iletim aktivitesi bozulur (36, 40).

Prekapiller arteriyoller epikardiyal arterleri miyokardiyal kapillerlere bağlayan dirençli arterlerdir ve koroner kan akımının primer kontrolcüleridir. Prekapiller arteriyoller (100-500 μ m) toplam koroner direncin yaklaşık % 25-35'ini oluştururlar. Prearteriyoler direnç fonksiyonu prekapiller arteriyollerin

başlangıcında bir otoregülatuar basınç aralığı yaratmayı sağlar. Bu düzenleyici fonksiyon ayrıca miyojenik otoregülasyon ve 'shear stres' ile ilişkili akıma bağlı vazodilatasyonca düzenlenir (36, 40).

Distal prekapiller arteriyoler damarlar koroner kan akımının metabolik düzenlenmesi için ana noktadır. Bu damarlar ($<100\ \mu\text{m}$ çapta) koroner akım direncinin % 40 - 50'sinden sorumludur. Distal arteriyoler tonus nörojenik uyarı ve lokal vazoaktif ürünler ile kontrol edilir. Bazı durumlarda, vazokonstriktör uyarı lokal olarak salınan miyokardiyal vazodilatör metabolitlerce karşılanamaz ve miyokardiyal iskemiye tetikleyebilecek kadar güçlü olabilir (36, 41).

Kapillerler her milimetre karede 4000 civarında yoğun ağ olarak bulunur ve her miyositi bir kapiller ile komşu hale getirir. Prekapiller sfinkterler miyokardın ihtiyacına göre akımı düzenlediklerinden kapillerler tek biçimli olarak açık değildirler. Bu kapiller yoğunluk ventriküler hipertrofi varlığında azalır. Sol ventriküler hipertrofi, miyokardiyal iskemi veya diyabet gibi bazı durumlar mikrodolaşım direncini bozabilir, artmış oksijen ihtiyacı sırasında en yüksek mutlak koroner akım artışını sekteye uğratabilir. Artmış kapiller direnci ayrıca var olan miyokardiyal oksijen ihtiyacı için beklenen dinlenim kan akımının artışı ile de ilişkili olabilir ve azalmış koroner akım rezervi ile sonuçlanır.(41, 42) En küçük arteriyollerde ($<30\ \mu\text{m}$) metabolik vazodilatasyon ön planda oluşur, orta boy arteriyollerde ($30-60\ \mu\text{m}$) miyojenik kontrol ana noktadır. En geniş arteriyollerin miyojenik dilatasyonu dirençte ek bir düşüşe yol açar. Geniş arterioller ($100-150\ \mu\text{m}$) akım aracılı genişleme yerleridir (36). Geniş arteriyollerde artmış akım 'shear stres'i kuvvetlendirir ve akım aracılı dilatasyonu

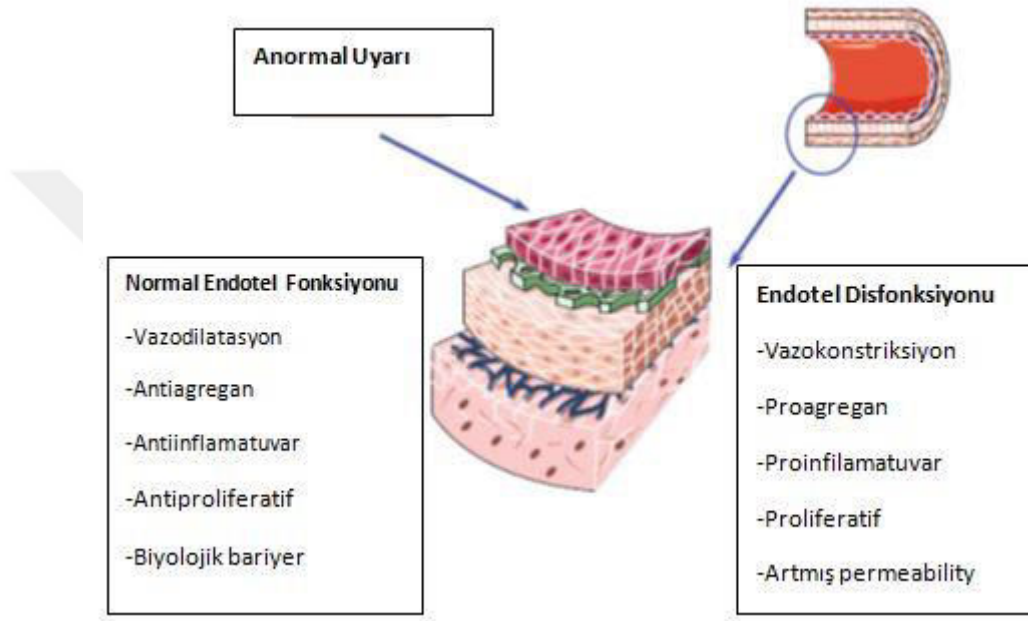
tetikleyerek bu ağın direncini daha da düşürür. Böylece koroner uzunlukları boyunca birbirleri ile iç içe geçmiş biçimde bir seri oluşturarak özelleşmiş düzenleyici elementler içeriyormuş gibi görünmektedir (1, 36).

2.3 Normal Görünen Epikardiyal Koroner Arterler

Akut miyokard infarktüsü geçirmiş hastaların nekropsi raporlarının çok azında hem anjiyografik olarak normal koroner arterler bulunmuş olup hem de biyopside normal koroner arterler tespit edilmiştir (43). Akut miyokard infarktüsü geçirmiş olan ardışık 100 nekropsi vakasının % 7'sinde koroner arter darlığı gözlenmemiştir (43). Semptomların başlangıcından sonra ilk 25 gün içinde ölen 10 hastada koroner arter sistemlerinde ateroskleroza bağlı minimal hastalık tespit edilmiş veya hiçbir darlık saptanmamıştır. Bu durumun olası açıklamaları koroner arter spazmı, anjiyografik olarak görülemeyecek küçük damarlarda koroner arter hastalığı, küçük damarlarda mikrovasküler trombuslar olabilir. Bunlar endotel disfonksiyonuna veya metabolik kontrol bozukluğuna bağlı olabilmektedir. Bu bozukluklar da koronerlerde yavaş akım etyolojisinde rol oynamaktadır.

Anjiyografik olarak normal koroner arterleri olan ve asetilkolin ile tetiklenme sonrasında bile geniş damar spazmı delili göstermeyen göğüs ağrılı hastalarda; koroner vazodilatasyon kapasitesinde azalma ve egzersiz, adenozin veya dipiridamole yanıtta azalma meydana gelebilmektedir (44). Bu hastalarda küçük koroner damarların vazokonstriktör uyarana aşırı bir cevabı ve intrakoroner papaverine bozulmuş yanıtı söz konusudur. Endotelial disfonksiyon ve endotelial hücre aktivasyonu; hücresel adhezyon molekülleri, proinflamatuvar sitokinler ve

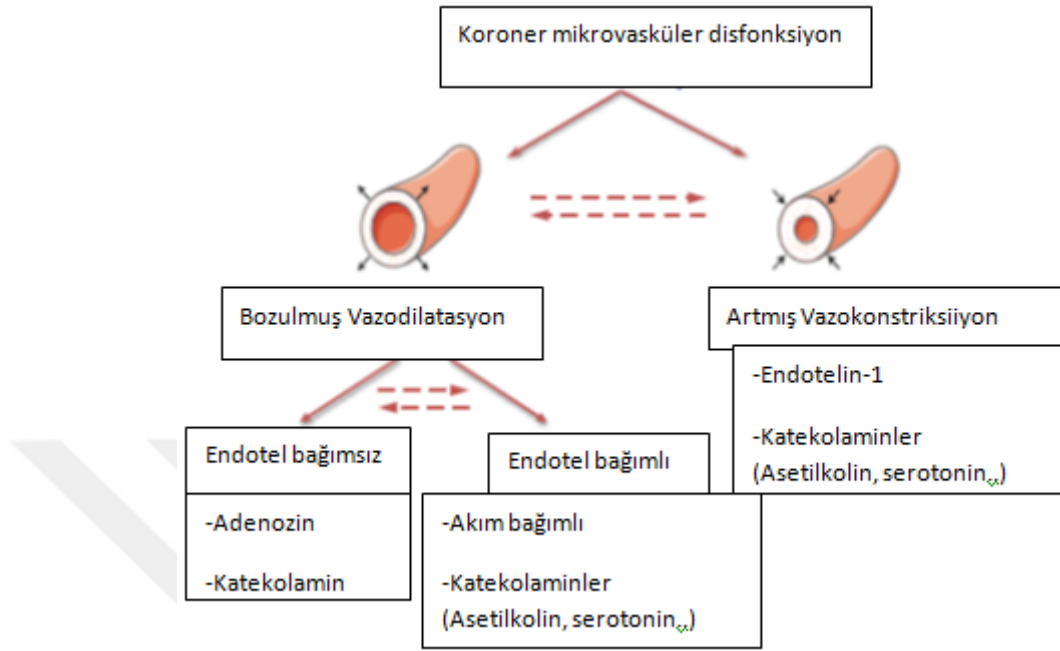
arteriyel duvarda değişiklikleri indükleyen konstriktör maddeler salınmasında rol oynayabilir, bu da mikrovasküler disfonksiyon ile sonuçlanabilir (36).



Şekil 1. Endotel disfonksiyonunda rol oynayan faktörler (45)

2.3.1 Bozulmuş endotelial fonksiyon (Mikrovasküler disfonksiyon)

Koroner mikrovasküler disfonksiyon, bozulmuş koroner mikrovasküler dilatasyon ve artmış mikrovasküler konstriksiyon sonucu oluşmaktadır (45).



Şekil 2. Bozulmuş vazodilatasyon ve artmış vazokonstriksiyon sonrası oluşan koroner mikrovasküler disfonksiyon (45)

Endotel hücreleri, özellikle prearteriolar damar düzeyinde koroner mikrosirkülasyonda istirahat ve efor esnasında önemli rol oynamaktadırlar. Endotel bağımlı vazodilatasyonda ise nitrik oksit (NO) en önemli moleküldür. Fakat NO uçucu bir madde olduğu için yarı ömrü çok kısa olup (5-6 sn) in vivo şartlarda ölçümü çok zordur. Endotelyal disfonksiyonda azalan NO nedeniyle azalmış vazodilatasyon ve artmış vazokonstriksiyon meydana gelmektedir. Nitrik oksit, L-arjininden nitrik oksit sentaz enzimi ile tetrahidrobiopterin kofaktörü yardımıyla sentezlenmektedir. Yapılan çalışmalarda bu yolakların herhangi birinde sorun olması halinde NO sentezinin etkilendiği ve endotel bağımlı vazodilatasyonun bozulduğu gösterilmiştir (46-49). Bu noktada yalnızca NO sentezinin azalması değil, uygun bir şekilde artışının olmaması da mekanizmayı

bozmaktadır. Bunu çeşitli faktörler etkilemekle beraber en önemli rolü süperoksit anyonları oynamaktadır (45). Klinik araştırmalarda intrakoronar asetilkolin verilerek intrakoronar doppler akım kayıtları yapılmaktadır. Endotel disfonksiyonunda asetilkoline yanıt bozulmuş vazodilatasyon olarak yansımaktadır.

Köpeklerde yapılan bir çalışmada LAD' ye enjekte edilen endotelin-1 (50), anjiyotensin 2 veya fenilefrin (51) sonrası epikardiyal arterlerde doz bağımlı olarak miyokardiyal iskemi yapacak şekilde koroner kan akımı azalmış fakat epikardiyal arterlerde önemli bir değişiklik saptanmamış. Bu maddelerin konstriktör etki mekanizması subendokardiyal ve subepikardiyal küçük koroner arterlerde aynıdır. Sonuçta bu maddeler diffüz ve homojen miyokardiyal iskemiye yol açarlar (45). Normal koroner arterleri olan insanlara yapılan intrakoronar nöropeptid Y (52) veya yüksek doz asetilkolin (53, 54) enjeksiyonu sonrası epikardiyal koroner arterlerde önemli bir değişiklik olmadan göğüs ağrısı meydana gelmiş ve miyokardiyal iskemi olduğu gösterilmiş.

Örneğin ailevi hiperkolesterolemide koroner akım rezervi koroner stenoz yokluğunda da belirgin miktarda düşmüştür (55) ve statinlerle LDL seviyesini düşürerek endotel fonksiyonunun iyileştirilmesi normal ve stenotik arterlerin koroner akım rezervinde gecikmeli bir iyileşme ile sonuçlanmakta, ayrıca miyokardiyal iskeminin klinik bulgularını da azaltmaktadır (56).

Koroner akım rezervinin belirlenmesinde mikrovasküler kontrolün önemi büyüktür. Koroner risk faktörlerine bağlı NO inaktivasyonu ile lokal

vazodilatasyon mekanizması bozulmaktadır. Mikrodolaşımsal çalışmalar 'shear stress' karşısında direnç arterlerinin maksimal biçimde dilate olamadıklarını göstermiştir (57). Bu otoregülasyon bozukluğu sonucu daha düşük iş yüklerinde subendokardiyal iskemi gelişebilir (58). Bu bilgiler ışığında KYA olan hastalarda mikrovasküler iskemi ve fibrozis gelişebileceği düşünülebilir.

2.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), bilgisayarlı tomografi (BT) gibi bir kesit görüntüleme yöntemidir. Görüntüleri, BT'de olduğu gibi dijitalize edilmiş görüntülerden elde edilir ve bilgisayarlarda üç boyutlu görüntüler yapılabilir. MRG yönteminin önemli bir avantajı hastanın pozisyonunu değiştirmeden her düzlemde görüntü alabilmesidir. MRG'nin kullandığı enerji radyo dalgalarıdır. Radyofrekans (RF) olarak isimlendirilen bu enerji, elektromanyetik radyasyon yelpazesi içerisinde yer alır. Veri kaynağı hücre sıvısı ve lipidler içerisindeki hidrojen çekirdeğidir (protonlar).

Bir MR görüntüsünün elde edilişi şu şekilde özetlenebilir:

- Normalde vücudumuz RF enerjisine duyarsızdır. Önce veri kaynağımız olan protonların RF enerjisi ile uyarılır hale getirilmesi gerekir. Bunun için hasta çok güçlü bir manyetik alan içerisine yerleştirilir. 1,5 Tesla'lık statik bir manyetik alan dünyanın manyetik alanının 30,000 katı kadar güçlüdür. Bu manyetik etkiyle protonlar manyetik alana uygun şekilde dizilir ve uyarılmaya hazır hale gelirler. Kesit alınacak bölgeye RF enerjisi gönderilir. Protonlar bu enerjiyi alır ve enerjinin miktarına göre konumlarından saparlar (59, 60).

- RF enerjisi kesilir. Protonlar eski konumlarına dönerler. Bu dönüş sürecinde aldıkları enerjiyi bir sinyal şeklinde yayarlar. Güçlü manyetik alan marifetiyle protonlar, sinyal alan ve yayan antenler gibi davranırlar. MR görüntüleri işte bu sinyallerden oluşturulur. MR görüntülerindeki gri tonların anlamı inceleme protokolüne göre değişir. Ancak beyaz-açık tonlar artmış sinyal alanlarını, koyu-siyah tonlar ise sinyalin az olduğu veya olmadığı alanları gösterir.

Radyolojik yöntemler içerisinde yumuşak dokuyu en ayrıntılı olarak gösteren yöntem MRG'dir. Akımı doğrudan görüntüleyebilmesi nedeniyle kontrast madde vermeden anjiyografik görüntüler elde edilebilir (59, 60).

Manyetik rezonansın diğer tanı yöntemlerinden başka bir üstünlüğü de doku kontrastının birden fazla görüntüyle zenginleştirilmesidir. Bu özelliğinden dolayı MR yumuşak dokuları ayrıntılı biçimde görüntüleyebilmektedir. Manyetik rezonans görüntülerinde beyaza yakın alanlar *hiperintens* ya da yüksek sinyal veya yüksek intensite, siyaha yakın kesimler ise *hipointens* ya da düşük sinyal veya düşük intensite olarak isimlendirilir. Eşit intensitedeki kesimler için *izointens* terimi kullanılır.

2.4.1 Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMR)

İskemi sonucu kalp kontraktilesinde azalma veya kaybolma her zaman miyokardda irreversibl hasarı göstermez. Kasılabilirlik ve miyokard hasarı arasındaki bu durum miyokard dokusunda canlılığı gösterme ihtiyacını doğurmuştur.

İskemik kalp hastalıklarının değerlendirilmesinde ve miyokard morfolojisinin değerlendirilmesinde kullanılan sekanslar siyah kan (dark blood)

ve beyaz kan (white blood) görüntüleme olarak iki gruba ayrılabilir. Bu sekanslardan ilk kullanılan grup 'dark blood' olarak adlandırılan morfolojik amaçlı “turbo spin eko” sekansıdır. Kandan gelen sinyallerin baskılanması ve kan akım artefaktlarından kurtulmak için başına iki veya üç adet 'inversion recovery' uyararı eklenmiş 'double inversion recovery' (DIR) veya 'triple inversion recovery' (TIR) denilen spin eko veya 'fast spin-eko' (FSE) veya 'turbo spin-eko' (TSE) sekanslarını kullanmak gerekir. Bu sekansın T1, T2 ve proton ağırlıklı tipleri ile EKG eşliğinde kan havuzu baskılanarak, yüksek çözünürlüklü ve yüksek sinyalli görüntüler elde edilir. Sekans başına yağ baskılama uyararı eklendiğinde kan havuzu yanında yağ içeren dokulardan gelen sinyal de baskılanmaktadır. Bu sekans tipi kan ile miyokardın, miyokard ile miyokard içi patolojilerin kolaylıkla ayırt edilebilmesini sağlar.

'Dark blood' sekans grubu miyokardı tutan patolojilerin sebep olduğu ödemin saptanmasında kullanılmaktadır. Akut koroner sendromlu hastalarda enfarkt sahasında ya da enfarkt oluşmamış ancak iskemiye sekonder ödemli alanlar T2 ağırlıklı sekansda hiperintens olarak izlenir. Hiperintens olarak izlenen alanların enfarkt alanı mı yoksa iskemiye bağlı ödemli bölge mi olduğunun belirlenmesinde aşağıda anlatılan geç kontrastlanma tekniği kullanılır. Bu sekans ile akut enfarkt ile kronik enfarkt ayrımı da yapılabilmektedir. Kronik enfarkt alanında ödem olmadığından T2 ağırlıklı görüntüde hiperintensite izlenmez. Kardiyomiyopati ve miyokarditlerde ; miyokardın etkilenen alanlarında ödem olduğundan tutulan alanlar bu sekansla saptanabilir. Fonksiyonel değerlendirme

amacıyla da 'white blood' görüntüleme ise gradiyent eko(GE) temeline dayanmaktadır.

İskemi değerlendirilmesinde uygulanan standart kardiyak görüntüleme parametreleri; duvar görüntüleme, duvar hareketi görüntüleme, stress/istirahat ile canlılık iskemi değerlendirme ve geç kontrastlı incelemeyi içerir.

2.4.2 Miyokard duvar görüntüleme

Miyokardiyal iskemide oluşan ödem beslenme bozukluğunun ilk belirtisi olup, T2 ağırlıklı spin- eko görüntülerde artmış sinyal intensitesi olarak görüntülenir. Akut ve subakut enfarktta subendokardiyal yüksek sinyal yoğunluğunda zamanla azalma izlenir. Kronik enfarktlarda ise fibrozise ikincil düşük sinyal intensitesi görülür.

2.4.3 Miyokard duvar hareketi görüntüleme

Fonksiyonel görüntüleme ile sağ ve sol ventrikülün sistolik ve diyastolik volüm bilgileri elde edilir ve dinamik olarak ventrikül duvar hareketleri, kapak hareketleri, kanın akış dinamiği değerlendirilir. Fonksiyonel değerlendirme için en yaygın kullanılan sekans SSFP(steady state free precession) sekansıdır. SSFP sekansı ile kontrast madde kullanılmaksızın kan ile miyokard dokusu arasında sağlanan yüksek kontrast sayesinde endokardiyal trabekülasyonlar, papiller kaslar, kapakçıklar ve miyokard kontraktilitesi değerlendirilir.

2.4.4 Miyokardiyal perfüzyon KMR

Çok kesitli sürekli kısa aks planları ya da karışık uzun ve kısa aks planlarının kısa bir sürede alınabilmesi ile kontrast enjeksiyonunun miyokardiyal

yayılımı takip edilir (Tablo 5). Geç kontrast görüntülerde alınarak, kapsamlı bütünleyici bir ventriküler analize olanak vermektedir. Miyokardda perfüzyon defektinin oluşması koroner arter stenozunun oldukça duyarlı bir belirleyicisidir (59, 60).

Tablo 4. Miyokardiyal boyanmanın iki fazı

1. Dinamik ilk geçiş perfüzyonu

- Kontrast miyokarda girer ve çıkar.
- İnjesiyondan sonraki ilk dakikada olur.
- Geçici sinyal farkı iskemiye işaret eder.

2. Geç boyanma- Miyokardiyal Canlılık

- Nekrotik miyokardda kontrast ajanın dağılım volümü artar.
- İnjesiyon sonrası 5-30 dk'da olur.
- Geç boyanma akut nekroza veya kronik fibroza işaret eder.

Perfüzyon defektlerinin çoğu istirahatte değil farmakolojik vazodilatasyonda olduğu gibi stres anında oluşur. Adenozin güvenli ve iyi tolere edilebilen farmakolojik stres ajanıdır. Elde edilen görüntülere ait uzamsal çözünürlük 2-3 mm olup, endo ve epikardiyal tabakalardaki perfüzyon farklılıklarını algılamamıza olanak verir. Bu özelliği MRG'yi bilinen görüntüleme teknikleri içinde subendokardiyal iskemiye değerlendirmede en etkili yöntem yapmaktadır (59, 60).

İnceleme sırasında intravenöz gadolinyum kontrast ajan (0,03-0,1 mmol/kg) koldan verilir (5-7 ml/s). İntravenöz Gd- DTPA enjeksiyonunu takiben gerçekleştirilen T1 ağırlıklı görüntülerde hızlı spin eko serileri kullanılır. İskemik alanlar T1 ağırlıklı görüntülemelerde düşük sinyal, T2 ağırlıklı görüntülemelerde ise yüksek sinyal özelliğinde görülür. Perfüzyon defekti; subendokardiyumdan başlayan, koroner arter sulama alanlarına uyan, ilk geçiş kontrastlanmada kontrast tutmayan subendokardiyal alanlar olarak izlenir.

Kardiyak perfüzyon görüntülemelerde farmakolojik ajanlarla miyokardiyal kan akım farklılığı oluşturularak veya miyokardın oksijen ihtiyacı arttırılarak stres altındaki miyokardın iskemiye hassasiyeti, perfüzyon defekti ve perfüzyon rezervi ortaya çıkarılabilir. Hemodinamik olarak anlamlı perfüzyon defektleri stresle ortaya çıkmakta veya perfüzyon defekti var ise stresle daha belirgin hale gelmektedir. Geçirilmiş MI ve skarı olan olgularda , koroner arter açık olsa bile skarda perfüzyon defekti izlenir. Perfüzyon defektinin skardan daha geniş olması sıklıkla besleyici arterde tedavi edilebilir darlık hakkında izlenim verir (59, 60).

2.4.5 Miyokardiyal canlılığın değerlendirilmesi-Geç kontrast MRG

Geç kontrastlanma sekansı morfolojik değerlendirmede son yıllar içerisinde popülerite kazanmış ve miyokardiyal patolojilerin değerlendirmesinde vazgeçilmez sekans halini almıştır. Geç kontrast MRG miyokardiyal canlılığı doğrulukla değerlendirebilme özelliği ile bu alanda çığır açıcı bir tekniktir. Miyokardın kontrast ile iki boyama biçimi tanımlanmıştır.

İlki erken boyanma olarak bilinen kontrast enjeksiyonundan 1-2 dakika (dk) sonra oluşan artefakt bölgesi çevresinde hiç kontrast tutmayan bölgeye

verilen addır. İnfarkt bölgesinde 'no-reflow' ile ilişkili olup mikrovasküler tıkanmaya bağlı olduğu düşünülmektedir (23). Mikrovasküler tıkanmanın yeniden şekillenme ve kötü kardiyak olaylarla ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

İkinci boyanma paterni geç boyanma olarak bilinir. Gadolinyum (0,1-0,2 mmol/kg), iv enjeksiyonundan 5-20 dk sonra alınan görüntü ile elde edilir. Normal miyokard sıkı bir şekilde bir araya gelmiş kaslardan oluşur ve kontrast ajan ekstraselüler karakterde olduğundan doku alanları erken temizlenir ve kontrast ajan ile zayıf boyanır. İnfarkt olan sahada ise ekstraselüler alan genişlemiştir ve alandan gadolinyum yıkanması azalmıştır. Kontrast madde enjeksiyonundan sonra infarkt bölgelerinin erken fazdaki düşük sinyalli alan (hipoenhancement) görünümü gecikmiş kontrast penetrasyonuna bağlı olmasına rağmen, infarkt alanındaki geç kontrastlanma (hiperenhancement) hem artmış dağılım hacmine hem de yavaş kontrast boşalmasına bağlıdır. Fibröz dokularda ise artmış kollajen içeriği ve ekstraselüler alanın genişlemesi sebebiyle kontrast göllenmesi olur. Sonuçta bu alanda artmış gadolinyum konsantrasyonu ve artmış sinyal bulunmaktadır (59, 60).

Bu boyanma paterni akut ya da geçirilmiş miyokard infarktüsü sonrası infarkt gelişmiş, canlı olmayan fibröz dokuyu gösterir. Geçirilmiş miyokard infarktüsülü olgularda geç kontrast tutulumu infarktın yerini, yayılımını ve transmural olup olmadığını göstermektedir (24).

Sol ventrikül duvarındaki infarktlı doku-skar ile canlı miyokard arası ayırım net olarak yapıp, infarkt alanının transmural yayılımı gösterilebilir. İnfarkt bölgelerinin akut, subakut ve kronik fazda bu yöntemle saptanabildiği ve

MRG'nin yüksek uzaysal çözünürlüğü sayesinde bu amaçla kullanılan SPECT dahil diğer yöntemlerden çok daha küçük infarkt alanlarının saptanabildiği gösterilmiştir.

Geç kontrastlanma sekansı beyaz kan sekans grubundan olup T1 ağırlıklı gradient eko sekansının öncesine sağlıklı miyokarddan gelen sinyallerin baskılanması amacıyla eklenmiş 'inversion recovery' (IR) uyarını içerir. Sekans intravenöz kontrast madde verilmesini takiben yaklaşık 10-20 dakika sonra uygulanır.

Manyetik rezonans görüntüleme kontrast maddeleri damar dışına çıkabilen ancak sağlıklı hücre içerisine giremeyen kontrast maddelerdir. İnflamasyon, fibrozis veya infarkt gibi miyokardın etkilendiği durumlarda geç fazda normal miyokarddan kontrast madde temizlenirken patolojik alanlarda kontrast birikimi oluşmaktadır. 'Inversion recovery' uyarını normal miyokardı baskılamaya yönelik ayarlandığında normal miyokardan sinyal alınmazken patolojik alanlar hiperintens olarak izlenir. Akut ve kronik infarktta geç kontrastlı görüntülemeye kontrast tutulumu canlı olmayan dokuyu gösterir. Kontrast tutulumu akut MI'da kontrastın dokudan temizlenmesinde gecikme nedeni iken, geçirilmiş MI'da ise fibrotik skar dokusunun gecikmiş yıkanma özelliği ve viabl-nonviabl dokudaki kan dağılım hacmi değişikliği nedeniyledir (59, 60). Transmural kontrastlanma boyutu ne kadar az ise, kendiliğinden veya revaskülarizasyon sonrası düzelmesi beklenen viabl miyokard miktarının o kadar çok olduğu yayınlarla kanıtlanmıştır.

Bu sonuçların ışığında rutin klinik kullanıma giren bu teknik, yüksek çözünürlüğü, tekrarlanabilirliği, prognoz belirleyiciliği sebebiyle miyokard canlılığının değerlendirilmesinde referans standart olarak kabul edilmektedir.

2.4.6 Kontrast madde kullanımı

Kontrast ajanlar, iskemik kalp hastalığı bulunan olguların kardiyak MR incelemelerinde sıklıkla kullanılır. En sık kullanılan kontrast ajanlar, multi dentat ligandla bağlı metal element olan gadolinyum şelatlarından oluşur. Gadolinyum şelatları, nonspesifik kontrast ajanlar olup, ekstraselüler aralıkta dağılırlar ve böbreklerden değişmeden atılırlar. Gadolinyum şelatları dokuların T1 relaksasyon zamanlarını kısaltarak T1 ağırlıklı imajlarda sinyal intensite artışına neden olurlar. Yan etkileri oldukça nadir olup, iyotlu kontrast ajanlara göre daha güvenli oldukları kanıtlanmıştır. Bununla birlikte kullanımlarında bir takım önlemler gereklidir. Gadolinyum içeren kontrast ajanlar renal disfonksiyona neden olmazlar, fakat glomerüler filtrasyon hızı 60 ml/dakika'nın altında olan hastalarda, son zamanlarda gözlemlenen nefrojenik sistemik fibrozis birlikteliği nedeniyle kullanımından kaçınılmalıdır. Bunun dışında hemolitik anemili ve orak hücre anemisi olan hastalarda ve gebelerde de kullanılmamalıdır (59, 60).

2.4.7 Manyetik rezonans görüntülemenin güçlü ve zayıf yanları

Güçlü yanları:

- İyonizan ışın kullanılmaması,

- Hastanın pozisyonu değiştirilmeden istenilen her düzlemde görüntü alınması,
- Yumuşak doku ayırt etme gücünün yüksek olması,
- Kemik sinyalsiz olduğundan, kemiğe komşu yapıların çok iyi incelenmesi (kafa tabanı, beyin sapı, spinal kord, eklemler),
- Kan akımının kontrastsız görüntülenebilmesi,
- Kontrast maddesinin, iyotlu kontrast maddelerden daha emniyetli olması,

Zayıf yanları:

- Kalsiyumun ve akut dönemdeki subaraknoid kanamanın, rutin incelemelerde iyi görüntülenememesi,
- Akcięer parankim hastalıklarının görüntülenememesi
- Görüntüleme zamanının uzunluğu nedeniyle harekete çok duyarlı olması (teknolojik ilerleme görüntüleme süresini kısaltarak bu dezavantajı ortadan kaldırmaktadır),
- Harekete duyarlılık nedeniyle iletişim kurulamayan ve birçok aygıtla bağlı olan hastaların aygıtın tüneli içine girememesi nedeniyle incelenememesi,
- Hasta güçlü manyetik alana yerleştirildiği için kardiyak “pacemaker” benzeri cihaz taşıyanların ve manyetik materyallerden yapılmış protez ve klip taşıyanların incelenememesi,
- Klostrofobili olguların (%2-5) incelenememesi (açık MRG ile incelenebilirler),
- İnceleme fiyatının yüksek olması,

2.4.8 Zararlı etkileri

MRG'nin bilinen zararlı bir etkisi yoktur. Kontrast maddesinin de allerjik etkileri iyotlu kontrast maddelere göre yok denecek kadar az ve hafiftir. En önemli sorunu, güçlü manyetik alanı nedeniyle kardiyak “pacemaker”, nörostimulatör, kohlear implant, göz içindeki manyetik yabancı cisimler ve eski ferromanyetik intrakraniyal anevrizma kliplerinin varlığında incelemenin yapılamamasıdır. Klostrofobili hastalar da MRG cihazının tüneline giremezler. Klostrofobili kişilerde sedasyon, bazen de anestezi gerekebilir. Ancak bu sorun kapalı tüneli olmayan açık ("open") MR ile de çözülebilir. Bu aygıtların gücü düşüktür; dolayısıyla inceleme süreleri güçlü aygıtlara göre daha uzundur. MR spektroskopi yapamazlar; ancak görüntü kalitesinde önemli bir fark yoktur (59, 60).

2.5 N-Terminal ProBNP

B-tipi natriüretik peptid (BNP), 32 aminoasitten oluşan bir nörohormondur. BNP esas olarak ventriküllerde (büyük oranda sol ventrikülde) sentez edilir, depolanır ve salgılanır (61). Daha az oranda ilk olarak tanımlandığı beyinde (bu nedenle önceleri “beyin-NP” terimi kullanılmıştır) ve atriyumlarda da sentezi söz konusudur. Önce 132 aminoasit içeren prepro-BNP sentez edilir. Daha sonra prepro-BNP 108 aminoasit içeren proBNP'ye dönüşür. ProBNP proteoliz ile aktif BNP'ye ve 76 aminoasit içeren inaktif N-terminal proBNP'ye (NT-proBNP) ayrışır (61). BNP ve NT-proBNP ventriküllerin geriliminde artış ve çeşitli nörohormonal faktörlerin uyarısıyla miyositlerden ve muhtemelen bir miktar da direkt olarak perimiyokardiyal bölgedeki fibroblastlardan, koroner sinüsler

aracılığıyla pulsatil olarak dolaşıma salınır (61). BNP'nin yarı ömrü kısadır (yaklaşık 20 dakika); nöropeptid reseptör (NPR)-aracılı-endositoz ile dolaşımda nötral endopeptidaz ile ve muhtemelen pasif renal atılım ile metabolize olur (62-64). NT-proBNP'nin yarı ömrü ise daha uzundur (yaklaşık 120 dakika); pasif renal atılım ve endotelial retikulum sistemi gibi yollarla yavaş ve pasif olarak metabolize olur. Gerek BNP ve gerekse NT-proBNP idrarda saptanabilir, ancak NT-proBNP'nin idrardaki düzeyleri daha yüksektir. BNP etkisini vasküler düz kas hücreleri, endotel hücreleri, kalp, adrenal gland ve böbrekte bulunan NP reseptörlerine (NPR) bağlanarak gösterir. BNP'nin birçok işlevi vardır: natriüresi uyarır, glomerüler filtrasyon hızını artırır ve periferik arter dilatasyonuna yol açarak kardiyak dolum basınçlarını azaltır. BNP ayrıca merkezi sinir sistemi yoluyla anjiyotensin 2, aldosteron ve arginin-vazopressinin etkilerini antagonize eder (63, 64). Gerek BNP ve gerekse NT-proBNP ile aralarında bazı farklar vardır. Örneğin NT-proBNP sodyum tüketiminden ve glomerül filtrasyon hızından BNP'ye kıyasla daha az etkilenir (65). Günümüzde NT-proBNP ölçümleri BNP ölçümlerine kıyasla daha yaygın olarak kullanılmaktadır. NT-proBNP düzeylerinin koroner arter hastalığında, ciddi kapak hastalıklarında ve kalp yetmezliğinde arttığı gösterilmiştir (66-70). Fakat NT-proBNP ile koroner yavaş akım arasında ilişki olduğunu gösteren çalışma çok azdır.

3. MATERİYAL VE METOD

3.1 Hastalar ve Protokol

Bu çalışma prospektif kohort olarak planlandı. Çalışmaya, Ocak 2015 ile Ağustos 2016 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji kliniğine başvuran ve göğüs ağrısı nedeniyle koroner anjiyografi yapılan 31 hasta alındı. Hastalar 15 kişi kontrol grubu ve 16 kişi çalışma grubu olarak ikiye ayrıldı. Çalışma grubu hastaları epikardiyal arterleri anjiyografik olarak normal olup LAD' sinde yavaş akım saptanan ve dışlama kriterleri bulunmayan kişiler olarak alındı. Kontrol grubu ise epikardiyal arterleri normal olup yavaş akımı bulunmayan hastalardan seçildi. Hastaların dışlama kriterleri ve çalışmaya dahil olma kriterleri aşağıda belirtilmiştir.

A.Gönüllüler için araştırmaya dahil olma kriterleri (İçleme kriterleri):

1. 18 yaş üstü hastalar
2. Sol ön inen koroner arteri anjiyografik olarak normal olup, yavaş akım saptanan hastalar

B. Gönüllüleri dışlama kriterleri:

1. Sol ana ve sol ön inen koroner arterinde ektazi bulunan hastalar
2. Sol ön inen koroner arterinde plak bulunan hastalar
3. Daha önce perkutan koroner girişim yapılmış hastalar
4. Herhangi bir koroner arterine girişim yapılması planlanan hastalar

5. Herhangi bir koroner arterinde non-kritik darlık bulunan hastalar
6. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları % 50' nin altında olan hastalar
7. Klostrofobisi olan hastalar
8. Kalp yetmezliği olanlar
9. Kapak disfonksiyonu olanlar
10. Ventriküler ekstrasistolü veya atriyoventriküler iletim anormalliđi olanlar
11. Dal blođu olan hastalar
12. Atrial fibrilasyonu olan hastalar
13. Efor testi pozitif olanlar
13. Restriktif, hipertrofik veya dilate kardiyomiyopatisi olanlar
14. Bilinen sistemik hastalığı olanlar (hipertiroidi, hipotiroidi, malignite, otoimmün hastalık, enfeksiyon, pulmoner-hepatik-renal-hematolojik bozukluklar)
15. Miyokardit öyküsü olanlar
16. GFR < 80 ml/dk olanlar
17. Çalışmaya dahil olmayı reddeden hastalar

Çalışmaya alınan hastalarda, güncel bilimsel bilgi birikimi dahilinde tetkik ve tedavi için yapılan işlemlere ve hastaların tedavi modalitelerine hiçbir şekilde

müdahale edilmedi. Hastalar öncelikle çalışma hakkında bilgilendirildi ve gönüllü olmayı kabul edenler çalışmaya alındı. Tüm hastalardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Hastalığın tetkik ve tedavi sürecinde normalde yapılması gereken tetkikleri, risk faktörleri, anamnezi, laboratuvar tetkik parametreleri gibi veriler kaydedildi.

Hastaların boy, kilo ölçümleri yapıldı ve vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Hastaların yaş, cinsiyet, kardiyovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, sigara içiciliği ve aile öyküsü), demografik özellikleri ve varsa diğer hastalıkları kaydedildi. Tüm hastaların elektrokardiyografisi çekildi ve hepsinin sinüs ritminde olduğu görüldü. Ayrıca tüm hastalara efor testi, ekokardiyografi yapıldı. Anjiyografi sonrası işlem yapılan damar yolundan NT-proBNP ölçümü için 10 cc kan alındı.

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Hastanesi etik kurulu tarafından onaylandı. Ayrıca çalışma Helsinki deklarasyonunun prensiplerine uygun şekilde gerçekleştirildi.

Çalışma süresince çekilen kardiyak MRG ve bakılan plazma NT-proBNP düzeylerinin maliyetleri Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeler birimi tarafından karşılanmıştır.

3.2 Bazı Tanımlar ve Ölçümler

Hipertansiyon; diyastolik kan basıncı ≥ 90 mmHg, sistolik kan basıncı ≥ 140 mmHg olanlar veya antihipertansif ajan kullananlar olarak tanımlandı.

Diyabetes Mellitus; açlık kan şekeri 2 ölçümde ≥ 126 mg/dl olan veya oral antidiyabetik veya insülin tedavisi alanlar; hiperlipidemi, düşük yoğunluklu kolesterol (LDL) ≥ 160 mg/dl veya total kolesterol ≥ 220 mg/dl veya trigliserid ≥ 200 mg/dl olarak tanımlandı.

Vücut kitle indeksi ise kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesi ile elde edildi.

LDL düzeyleri, hiç bir risk faktörü olmayanlarda ≥ 160 mg/dl, 65 yaş üstü ve hipertansiyonu olanlarda ≥ 130 mg/dl ve bilinen koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı veya diyabeti bulunanlar ile 3 ya da daha fazla risk faktörü olanlarda ≥ 100 mg/dl saptananlar yüksek kabul edildi. Açlık trigliserid düzeyi 150 mg/dl'nin üzerinde olanlar ya da trigliserid düşürücü ilaç kullanım öyküsü olanlar hipertrigliseridemik olarak belirlendi.

Sigara ve alkol kullanıcıları, son bir yıl içinde halen aktif olarak bu maddeleri kullananlar olarak kabul edildi.

Aile öyküsü; birinci derece erkek akrabalarında 55, kadın akrabalarında 65 yaşından önce kardiyovasküler olay geçirmiş kişiler olarak alındı.

3.2.1 Ekokardiyografi

Tüm hastalara Vivid 7-Pro (Vingmedelectronic, GE, Horten, Norveç) ekokardiyografi cihazı, 2,5 MHz prob ile sol yana yatar pozisyonda ekokardiyografi yapıldı. Ölçümler eş zamanlı tek derivasyon elektrokardiyografi kaydı altında, olgunun klinik özellikleri ve anjiyografi sonucundan habersiz bir kardiyolog tarafından yapıldı ve üç kalp döngüsünün ortalaması alınarak

kaydedildi. M-mode ve Doppler ölçümleri Amerikan Ekokardiyografi Birliği'nin önerilerine uygun olarak yapıldı.

3.2.2 NT-proBNP ölçümü

Koroner anjiyografi sonrası çalışma için kriterleri sağlayan hastaların kan örnekleri 'sheatleri' çekilmeden önce 'sheat' içerisinden 10 cc kan dışarı alındı. Alınan kan örnekleri 4500 devirde 10 dk santrifüj edildi ve serumları ayrılarak analiz edilinceye kadar - 20 °C'de saklandı. Analiz günü saklanan örnekler oda ısısına gelinceye kadar beklendi ve Roche Cobas e 411 cihazında elektrokemilüminesan immun yöntem ile çalışıldı. Sonuçlar pikogram/ml (pg/ml) olarak verildi. Bu yöntemle N-terminal pro B-tip natriüretik peptid ölçümü için % CV değeri % 5'in altında idi.

3.2.3 Koroner anjiyografi ve TIMI kare sayımı

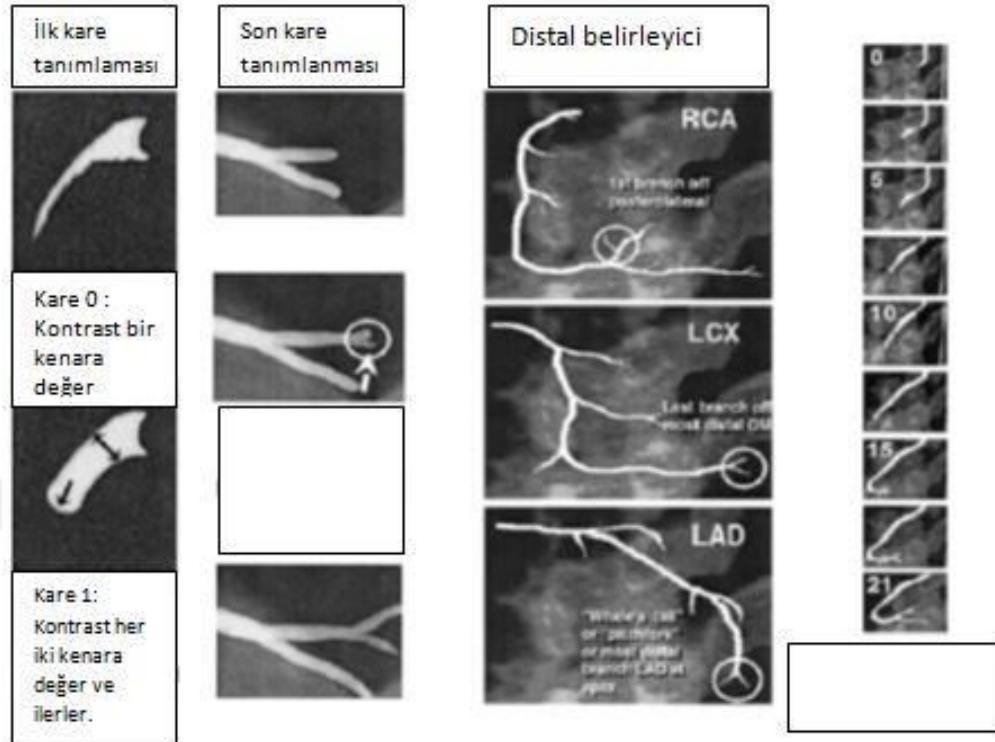
Koroner anjiyografi femoral yaklaşımla standart Judkins tekniği kullanılarak Toshiba Infinix kardiyak anjiyografi ile ve saniyede 30 frame olacak şekilde yapılmıştır. Koroner anjiyografi sırasında iopromide (Ultravist-370) kontrast ajanı kullanıldı. Her pozda manuel olarak ortalama 6 ila 8 ml opak verildi. Koroner arterler kranial ve kaudal açılar ile sol ve sağ oblik düzlemlerden görüntülendi. LAD yavaş akım değerlendirmesi sıklıkla kaudal açı ile sağ veya sol anterior oblik görüntüler alındı. Görüntüler bireyin klinik özellikleri dikkate alınmadan iki klinik uzman tarafından değerlendirildi.

Koroner akımın kantitatif değeriendirilmesi ise TIMI 4 çalışmasında (71) Gibson ve ark. tarafından düzenlenmiş (37) ve kontrast maddenin koroner artere verililişinden sonra önceden belirlenmiş olan distal bir işaret noktasına kadar olan sine karelerinin sayımı ile yapıldı. Her bir epikardiyal damar için bu kare sayımı standardize edilmiştir. Burada ilk kare kontrast maddenin arter lümeninde gözüktüğü ve kontrastın öne doğru hareketi ile iki kenara değecek şekilde arterin genişliğince yayıldığı ilk karedir. Sayılan son kare ise kontrast maddenin ilk distal işaret noktası dalına girdiğı karedir. Distal dal segmentinin tam olarak opasifikasyonu gerekmez. Analizde kullanılan distal dal işaret segmentleri :

LAD : Distal bifurkasyon. (bıyık, balina kuyruğı)

Cx : En uzun total uzunluğu olan dal segmentlerinin distal bifurkasyonu

RCA: Posterolateral arterin ilk dalı.(37)



Resim 1. Koroner yavaş akım değerlendirilmesinde distal işaret noktaları (72)

LAD genellikle RCA ve CX'e göre daha uzun olduğu için, TIMI kare sayımı LAD' nin uzunluğunun diğer iki büyük arter ile karşılaştırılarak normalize edilmesi ile düzeltilebilir. Bu düzeltilmiş TIMI kare sayımı (dTIMI), diğer arterlere kıyasla LAD de kontrast maddenin kat etmek zorunda kaldığı uzunluğu hesaba katar. Ortalama LAD 14,7 ; Cx 9,8 ; RCA 9,3 cm dir . dTIMI kare sayısı LAD nin toplam sine kare sayısının 1.7' ye bölünmesi ile elde edilir. Normal LAD için $36,2 \pm 2,6$ Cx için $22,2 \pm 4,1$ RCA için $20,4 \pm 3$ tür. LAD için dTIMI kare sayısı $21,1 \pm 1,5$ olarak hesaplanmıştır. Birlikte alındıklarında ortalama dTIMI kare sayısı $21,0 \pm 3,1$ 'dir. % 95 güven aralığında normal akım ≥ 15 ile ≤ 27 kare sayısıdır. Ayrıca kateter boyutu ile dTIMI kare sayısı arasında ilişki gösterilememiştir (37).

Çalışmamızda TIMI akım hesaplaması < 27 ise normal koroner akım, ≥ 27 ise yavaş koroner akım olarak alındı (32).

3.2.4 Manyetik rezonans çekim tekniği ve verilerin analizi

3.2.4.1 Manyetik rezonans çekim tekniği

Tüm hastalarda kardiyak MR perfüzyon incelemesinin standart sekansları kullanılmıştır. İnceleme öncesinde intravenöz kontrast madde enjeksiyonu için sol antekubital damar yolu açılmıştır. Hastaların MR incelemeleri, 45 mT/m gradiyent gücüne sahip 3 Tesla MRG cihazı (SIEMENS MAGNETOM Verio, Erlangen, Germany) ile yapılmıştır. Olgulara EKG pedi kullanılarak, supin pozisyonda, göğüs ön duvarına 6 kanallı vücut sargısı yerleştirilmiştir.

Planlama, pozisyon ve kısa–uzun aks görüntülerini oluşturmak için PSIR turboFLASH sekansı ile ortogonal sagittal, koronal ve aksiyel planda ön görüntüler (scout) elde edilmiştir. Her görüntü alınırken görüntü kalitesi için hastalardan ekspiryum sonunda nefes tutması istenmiştir. Ön görüntülerde aksiyel düzlemde mitral kapak ile apeks arasında oluşturulan plan ile sol ventrikül uzun aksına paralel, uzun aks iki odacık sine görüntüler elde edilmiştir. Bunun üzerinden mitral kapak ortasından apekse çekilen dik plan ile kalbin 4 odacığının değerlendirilmesine imkân sağlayan gerçek dört odacık görüntü elde edilmiştir. Bu görüntülerden uzun eksene dik planda mitral kapak ile apeks arasında kısa aks görüntüler elde edilmiştir. TR (time of repetition) 700 msn, EKG’ de R-R

intervaline uygun, TE (time to echo) 1,33 ms, kesit kalınlığı 8 mm, Matrix 128x256, FOV (field of view) 400 mm parametreleri uygulanmıştır.

Kısa aks görüntüler kılavuzluğunda miyokard morfolojisinin değerlendirilmesi amacıyla 'dark blood' sekansı ve kandan gelen sinyallerin baskılanması için başına 'inversion recovery' uyararı eklenmiş “turbo spin eko” sekansı (TSE) eşliğinde T1, T2 ağırlıklı görüntüler elde edilmiştir. Sekans başına yağ baskılama uyararı eklenerek kan havuzu yanında yağ içeren dokulardan gelen sinyal de baskılanarak T2 ağırlıklı görüntüler elde edilmiştir (TR:698 ms, TE: 6,6 ms, kesit kalınlığı=8 mm, Matrix: 128x256, FOV:360 mm).

Kısa aks görüntüler kılavuzluğunda intravenöz yolla 0.025 mmol/kg Gd-DTPA ve ardından 20 ml serum fizyolojik bolus tarzda verilerek kalp hızına bağlı olarak 7-10 kesit ile sol ventrikülün tamamını içine alacak SR TurboFLASH (tfl) darbe sekansı ile dinamik ilk geçiş miyokardiyal perfüzyon görüntülemesi gerçekleştirilmiştir (TR: 186 ms, TE: 1,15 ms, kesit kalınlığı=6 mm, Matrix: 128x256, FOV: 360 mm).

Sekiz dakikalık bekleme süresinde ventriküllerin fonksiyonel görüntülemesi amacıyla ventriküllerin uzun aks görüntüleri üzerinden nefes tutularak, kardiyak siklus boyunca sine kısa aks gradient eko sekansları elde edilmiştir (TR: 40,24 ms, TE: 2,43 ms, kesit kalınlığı:8 mm, Matrix: 128x256, FOV: 360 mm).

Kontrast verildikten sonra yaklaşık 8. dakikada alınan geç kontrastlı görüntülemelerde T1 ağırlıklı PSIR (faz duyarlı inversion recovery) tekniği ile kısa

aks ve 4 odacık görüntüler elde edilmiştir (TR: 756 ms, TE:1,15 ms, kesit kalınlığı:6 mm, Matrix: 128x256, FOV: 360 mm).

Toplam görüntüleme süresi ortalama 35 dakika sürmüştür.

3.2.4.2 Manyetik rezonans görüntü analizi

İnceleme bitiminde tüm KMR görüntüleri analiz için çalışma istasyonuna aktarıldı (Siemens multimodality workplace (Leonardo, Siemens Healthcare)). Tüm değerlendirmeler görsel olarak gerçekleştirildi. Kardiyak MR perfüzyon incelemeleri kardiyak görüntüleme konusunda deneyimli bir radyolog tarafından ekokardiyografi ve koroner anjiyografi tetkik sonuçlarından habersiz retrospektif değerlendirilip, sonuçlarda perfüzyon defekti olup olmadığı kaydedildi. Perfüzyon sekanslarının değerlendirilmesindeki kontrast tutulumu, sol ventrikülde en yüksek sinyal intensitesine ulaşıldıktan sonraki gelen 5 faz olarak tanımlandı. Kardiyak perfüzyon sonuçları daha sonra hastaların ekokardiyografi ve koroner anjiyografi sonuçları ile karşılaştırıldı.

3.3 İstatistiksel Analiz

Bu çalışma ile elde edilen veriler SPSS (SPSS Inc., Chicago, version 21.0) programı ile değerlendirilmiştir. İlk önce hasta grubu bir bütün olarak ele alınıp tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Sayısal veriler ortalama $\pm$ standart sapma, median (minimum-maksimum) değerler ile özetlendi. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Verilerin normal dağılım testi Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. Normal dağılım gösteren sürekli sayısal parametrelerde gruplar arası fark

sınaması için iki grup bağımsız t testi (student's t test), normal dağılım göstermeyen sürekli sayısal parametrelerde gruplar arası fark sınaması için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki Kare analizi kullanıldı, fakat beklenen değerlerden ikisi 5'in altında veya beklenen değerlerden birinin 2'nin altında olması halinde Fisher exact testi yapıldı. Tüm istatistiksel analizler için p değerinin < 0.05 olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan 31 hasta alındı. Hastalar hasta grubu ve kontrol grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Onaltı hasta LAD'sinde yavaş akım bulunan, 15 hasta ise normal koroner arterleri bulunan ve risk faktörleri açısından hasta grubu ile eşleştirilmiş kontrol grubu olarak belirlendi. Hastaların yaş ortalamaları $50,3 \pm 10,7$ olup, 31 hastanın 4'ü (% 13) kadın idi. 10 hasta (% 32) diyabetik, 7 hasta (% 22) hipertansif, 4 hasta (% 12) dislipidemik, 16 hasta (% 51) sigara içicisi ve 7 hasta (% 22) aile öyküsüne sahip idi (Tablo 4).

Hastaların tümünün ortak yakınması göğüs ağrısıydı. Tüm hastalar sinüs ritminde olup, hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonları ve diğer ekokardiyografik bulguları normal idi. Ayrıca tüm hastaların efor testleri negatif idi. Hastaların kardiyak MR perfüzyon incelemeleri ile kateter koroner anjiyografi tetkikleri arasında geçen süre 0 - 21 gün olarak tespit edildi.

Tablo 5. Hastaların demografik özellikleri ve tetkik sonuçları

Değişkenler	Total (N=31)	Yavaş akım (N=16)	Kontrol (N=15)	P değeri
Yaş, SD (yıl)	50,3 ± 10,7	50,6 ± 8,4	50 ± 13,1	0,865
Cinsiyet (Erkek), n (%)	27 (87)	14 (87)	13 (86)	1,0
Hipertansiyon, n (%)	7 (22)	4 (25)	3 (20)	1,0
Diyabetes mellitus, n (%)	10 (32)	5 (31)	5 (33)	0,901
Sigara, n (%)	16 (51)	8 (50)	8 (53)	0,853
Aile öyküsü, n (%)	7 (22)	4 (25)	3 (20)	1,0
Hiperlipidemi, n (%)	4 (12)	2 (12)	2 (13)	1,0
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	27,7 ± 2,3	28 ± 2,5	27,4 ± 2	0,514

Yavaş akımı bulunan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında NT-proBNP değerlerinde anlamlılık saptanmadı (p=0,247). Yavaş akım bulunan hastaların kardiyak MRG sonuçlarının pozitifliği ise anlamlı olarak bulundu (p=0,018) (Tablo 5). Dört hastada apekte, 2 hastada ise anterolateralde değişen düzeylerde skar dokusu saptandı.

Tablo 6. Hastaların tetkik sonuçları

Değişkenler	Total (N=31)	Yavaş akım (N=16)	Kontrol (N=15)	P değeri
NT-proBNP (pg/ml)	29,5 (17,7-66,2)	44,1 (22,5-112,1)	27,7 (11,2-2,1)	0,247
TIMI akım (frame/sn)	34,6 ± 16,2	46,3 ± 15	22 ± 1,5	<0,001
Manyetik rezonans sonucu pozitifliği n (%)	6 (19)	6 (37)	0 (0)	0,018

Yavaş akım bulunan hastalarda kardiyak MRG anlamlılığı ile demografik özellikler ve TIMI akım arasında bir ilişki saptanmadı (Tablo 6-7).

Tablo 7. Yavaş akımı olan hastaların demografik özellikleri ile kardiyak MRG sonuçlarının karşılaştırılması

Değişkenler	Yavaş akımı olanlar (N=16)		
	Kardiyak MRG (+) (N=6)	Kardiyak MRG (-) (N=10)	P değeri
Yaş, SD (yıl)	54,1 ± 9,6	48,6 ± 7,2	0,181
Cinsiyet (Erkek), n	4	10	0,125
Hipertansiyon, n	2	2	0,604
Diyabetes mellitus, n	2	3	1,0
Sigara, n	4	4	0,608
Aile öyküsü, n	0	4	0,234
Hiperlipidemi, n	2	0	0,125
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28,2 ± 3,0	27,8 ± 2,3	0,875

Yavaş akımı bulunan hastalarda kardiyak MRG'de skar dokusu saptanan hastalarda NT-proBNP yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p=0,022) (Tablo 8).

Tablo 8. Yavaş akımı olan hastaların kardiyak MRG sonuçlarıyla NT-proBNP ve TIMI akım düzeyleri arasındaki ilişki

Değişkenler	Yavaş akımı olanlar (N=16)		
	Kardiyak MRG (+) (N=6)	Kardiyak MRG (-) (N=10)	P değeri
NT-proBNP (pg/ml)	147,10 (41,57-734,57)	26,46 (18,20-54,20)	0,022
TIMI akım (frame/sn)	41,0 (39,75-49,25)	43 (35,75-53,75)	0,875

5. TARTIŞMA

Koroner dolaşım iki-kompartmanlı bir model olarak düşünülür. İlk kompartman epikardiyal arteri kapsayan, iletim damarları olarak da adlandırılan ve kan akımına karşı herhangi bir direnç oluşturmeyen bölümdür. İkinci kompartman ise 400 µm'den küçük damarları içeren, rezistan damarlar olarak da adlandırılan epikardiyal damarlarda önemli bir darlık olmadığı sürece primer olarak miyokardiyal kan akımında rol oynayan bölümdür (73, 74). Koroner yavaş akımın ikinci kompartmanla ilişkili olduğu düşünülmektedir ve tanımlanmasından beri etiyojisi net olarak anlaşılamamıştır. Koroner yavaş akımda mikrovasküler disfonksiyon olabileceği gibi (25, 75), artmış mikrovasküler rezistansın ve erken dönem yaygın aterosklerozun da etiyojide rol oynadığı gösterilmiştir (3, 5). Ayrıca etiyojide koronerler arterlerin histolojik ve patolojik değişiklikleri aydınlatılmaya çalışılmıştır. Mangieri ve ark. KYA'ya sahip hastalarda yaptıkları bir çalışmada miyokardiyal biyopsi sonucunda hücre ödemi, fibromusküler hiperplazi, medial hipertrofi, miyointimal proliferasyon, düzensiz fibrozis, kapiller hasar ve azalmış kapiller lümeni gibi değişiklikler tespit etmişler ve bu patolojik değişikliklerin vasküler direnci artırarak kan akımını yavaşlattığını iddia etmişlerdir (3, 5).

Koroner yavaş akım hastalarında, yavaş akım olan koronerlerde proksimal ve distal segmentler arası basınç gradiyenti bulunmuştur. Bu gradiyent, intravasküler ultrasonografi (IVUS) yöntemi ile koroner arterlerde diffüz intimal kalınlaşma, yaygın kalsifikasyon ve koroner anjiyografide luminal düzensizliğe

neden olmayan aterom plakları gelişmesi sonucu saptanmıştır (76). Yine KYA bulunan hastalarda koroner arterlerin fraksiyonel akım rezervi (FFR) ile epikardiyal damarlardaki rezistans ölçümü ve IVUS ile incelenmesi sonucu erken diffüz ateroskleroza sekonder artmış rezistans olduğu gösterilmiştir (33). Koroner yavaş akım hastalarında istirahat halinde koroner sinüs oksijen saturasyonunun düşük olduğu ve bunun artmış koroner vazomotor tonusu gösterdiği ifade edilmiştir (2, 15).

Koroner yavaş akım fenomeninde atriyal uyarıya koroner vazodilatör cevabı normal saptanmış fakat bazı hastaların soğuk ve asetilkolin uyarısına anormal vazomotor yanıt verdiği görülmüş ve sonuçta bu hastalarda mikrovasküler disfonksiyon olduğu söylenmiştir (2, 15). Koroner mikrovasküler fonksiyonu yansıtan koroner akım rezervinin de KYAF'ye sahip olan hastalarda bozulmuş olduğu gösterilmiştir (77). Basit ve non-invaziv bir yöntem olan brakiyal arterin akım bağımlı dilatasyonu endotel fonksiyonunu göstermek için sık kullanılan bir yöntemdir. Bu bağlamda yapılan bir çalışmada koroner arterlerin asetilkoline endotel bağımlı vazomotor cevabı ile brakiyal arterlerin akım bağımlı dilatasyonu arasında yakın ilişki gösterilmiş ve endotel disfonksiyonunun koroner arterleri ve periferik arterleri etkileyen yaygın bir süreç olduğu bildirilmiştir (78). Brakiyal arterlerin akım bağımlı dilatasyonu ile gösterilmiş endotel disfonksiyonunun, kardiyovasküler risk faktörleri olmayan koroner yavaş akımlı hastalarda düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile korele olduğu gösterilmiştir (79). Bizim çalışmamızda ise TIMI kare sayısı ile KMR sonucunun pozitifliği arasında korelasyon gösterilememiştir. Ayrıca risk faktörleri arasında da ilişki

saptanmadığından, koroner yavaş akımı olan hastaların yavaş akım derecesinden bağımsız olarak miyokardda skar dokusu oluşturabileceği öngürebilir.

Koroner yavaş akım fenomeninin glukoz metabolizması bozukluğu ile de ilişkili olduğu söylenmiştir. Postprandial ani glukoz yükselmeleri serbest radikal üretimine neden olur. Bu da endotel disfonksiyonuna ve proinflamatuvar ortam oluşmasına neden olmaktadır (80-83). Hanefeld ve ark. postprandiya hipergliseminin intima ve mediada kalınlık artışına neden olduğunu göstermişlerdir (84). Ek olarak glukoz metabolizma bozukluğunun endotel bağımlı koroner vazodilatasyonu kısıtladığı ve koroner arter ateroskleroza için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (85). Ayrıca kan şekeri regülasyonu bozulmuş hastalarda, trombositler tarafından süperoksitler üretilmekte hatta nitrik oksit sentaz aktivitesi ve nitrik oksit üretimi anlamlı şekilde azalmaktadır (86). Bunların sonucunda glukoz metabolizma bozukluklarının çeşitli yollarla koroner arterlerde yavaş akıma neden olabileceği düşünülmektedir. Fakat her glukoz metabolizma bozukluğu olan kişide yavaş akım bulunduğunu söylemek mümkün değildir. Çalışmamızda da KMR'de fibrozis saptanan hastaların glukoz metabolizması bozukluğu ile herhangi bir ilişkisi saptanmamıştır.

Xia ve ark. yaptığı çalışmada ürik asit seviyeleri, 2.saat tokluk kan şekeri, trombosit sayısı, hs-CRP düzeyleri yavaş akım hastalarında anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (35). Platelet disfonksiyonunun (87), platelet sayısının (35) ve IL-6 düzeylerinin yüksekliğinin (88) de KYA'da rol oynadığı gösterilmiştir.

Koroner yavaş akımın birçok patolojik durum ile ilişkili olduğu bildirilmiş olsa da bulgular değerlendirildiğinde bu konuda karmaşıklık olduğu

görülmektedir. Fakat yapılan araştırmalardan yola çıkarak KYAF'nin endotel disfonksiyonunun ön planda olduğu mikrovasküler hastalıkla ko-insidental olarak, yaygın aterosklerotik bir hastalığın başlangıcı olduğu kabul edilebilir. Endotel disfonksiyonunun nedeni veya sonucu ne olursa olsun mikrovasküler düzeyde meydana gelen değişiklikler sonucu KYAF'ye sahip olan hastalarda miyokard dokusunda mikrovasküler iskemi ve fibrozis meydana gelebileceği düşünülebilir ki çalışmamız da bu görüşü desteklemektedir. Bu patolojinin klinik olarak yansıması da önemli klinik bulgulara neden olmaktadır. Koroner yavaş akım hastalarında hastalarında atipik göğüs ağrısı (29, 32), tipik göğüs ağrısı (89), bazı hastalarda ise acil müdahale gerektiren istirahat göğüs ağrısı (15, 87) sıklıkla olmaktadır. Aynı şekilde koroner yavaş akımı olan hastaların daha fazla semptomatik olduğu ve hastane başvurularının daha sık olduğu saptanmıştır (4). Burdan çıkarımla KYAF'ye sahip olan hastalarda miyokard dokusunun etkilenip etkilenmediği veya etkilenir ise ne kadarının etkilendiğini araştırmak üzere bu hastalarda kardiyak MRG'nin iyi bir seçim olacağı düşünülebilir. Geç kontrastlı MRG yüksek uzaysal rezolüsyona sahiptir. Bu yöntem ile yavaş akım olan koroner arterin sahasında inceleme yapılarak LV duvarındaki infarktlı doku ile canlı miyokard arasındaki sınır net olarak ayırt edilebilir. Ayrıca bu yöntemle infarkt alanının transmural yayılımı da belirlenebilir. Gadolinyumun dağılım özelliği nedeniyle vasküler nedenli iskemi ile vasküler nedenli olmayan iskeminin ayrımı da mümkündür (23). İskemik nedenli olmayan gadolinyum tutulumu vasküler perfüzyon alanından bağımsız olup subendokardiyal bölgede olmaktadır.

İskemik nedenli gadolinyum tutulumu doğrudan vasküler beslenme alanı ile ilişkili olup subendokardiyal veya transmuraldır (90).

Panting ve ark. mikrovasküler disfonksiyonla ilişkili olduğu düşünülen sendrom X hastalarında kardiyak MRG ile subendokardiyal hipoperfüzyonu göstermişlerdir (91). Lanza ve ark. miyokardın LAD bölgesinde perfüzyon defekti saptamışlardır (92). Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme ile bakılan miyokardiyal perfüzyon rezervi ile erken aterosklerozun habercisi koroner mikrovasküler disfonksiyon arasında da önemli ilişki vardır (93). Bunlara zıt olarak Velmeltfoorth ve ark. ise subendokardiyal ve subepikardiyal perfüzyon arasında hiçbir fark olmadığını söylemişlerdir (94). Yine sendrom X hastalarında mikrovasküler disfonksiyonu ve iskemiye miyokardiyal perfüzyondan daha iyi ölçtüğü düşünülen miyokardiyal kan akımı ve kan oksijen seviyesi bağımlılığı veya oksijen sensitif KMR ile yapılan çalışmada kontrol grubu ile fark saptanmamıştır (95). Daha önce literatürde KYA hastaları KMR ile miyokardiyal fibrozis açısından hiç değerlendirilmemiştir. Bu açıdan çalışmamız literatüre katkı sağlayacaktır. Çalışmamızda LAD' de KYA bulunan hastaların yaklaşık üçte birinde LAD sahasında bulunan miyokardda skar dokusu saptadık. Bunu kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda istatistiksel ve klinik olarak anlamlı olarak bulduk. Fakat KMR sonucu negatif olan hastalarda da takip eden yıllarda skar dokusu oluşabileceğini öngörmek mümkün olabilir. Nasıl ki kardiyovasküler risk faktörlerinin ateroskleroz plağı oluşturma süreci çevresel, genetik ve süreye bağlı ise aynı nedenlerin yavaş akım için de geçerli olabileceği söylenebilir. Bu çalışma ile

koroner yavaş akım fenomeninin hiç de masum olmadığını ve patolojik olan süreç sonunda miyokard dokusunda skar oluşturabileceğini göstermiş olduk.

NT-proBNP' nin mikrovasküler obstruksiyonda olduğu gibi KYA ile de arasındaki ilişki açık değildir. Mikrovasküler obstruksiyonda bulunan mikrovasküler disfonksiyon (96-98), inflamatuvar hücrelerin göçü ve aktivasyonu, serbest oksijen radikallerinin açığa çıkması, adezyon molekülleri ve platelet aktivasyonu KYAF patogenezinde de olmaktadır. Bu nedenler NT-proBNP salınımını da artırabilmektedir (99). ST yükselmeli MI sonrası mikrovasküler obstruksiyon KMR ile tespit edilen 41 hastadan oluşan bir çalışmada mikrovasküler obstruksiyonu tahmin etmede NT-proBNP'nin önemli rolü bulunmuştur (100).

Birçok çalışmada koroner arter hastalığı ile NT-proBNP arasında korelasyon saptanmıştır (101-110). Normal ventrikül fonksiyonu olup, koroner ateroskleroz sonucu miyokardiyal iskemisi olan hastalarda serum konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir (61). Ayrıca NT-proBNP artışının kardiyak troponin T yükselmesinden daha önce olması nedeniyle AKS'nin erken fazlarında tanı değerinin daha yüksek olduğu (111-113), iskemik kalp hastalıklarında prognostik öneminin bulunduğu (110, 114-117), AKS'li hastalarda troponin ile beraber değerlendirildiğinde mortalite tahmini yapılabildiği (118) ve KAH' da risk sınıflamasında kullanılabileceği söylenmiştir (119-122).

NT-proBNP, bu kadar önemli rol oynamasına rağmen aterosklerozda veya iskemide neden arttığı keskin sınırlarla belirlenememiştir. Stabil anjinalı hastalarda BT ile bakılan total plak volumu, kalsifikasyon volümü, plak yükü gibi

aterosklerozla ilişkili patolojik durumlarda yüksek sensitif troponin T ile NT-proBNP arasında önemli ilişki olduğunu gösteren bir çalışmada NT-proBNP'nin yükselmesinin, plaklardan kopan mikroembolilerin neden olduğu geçici miyokard iskemisine bağlı olarak miyokardda oluşan gerilime bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (123).

B-tipi natriüretik peptidin kardiyomiyositlerden iskemiye cevap olarak salgılandığı ve salgılanmasının sol ventrikul duvar stresinden bağımsız da olabileceği, miyokardiyal iskeminin BNP gen ekspresyonuna yol açtığı ve kardiyak miyositlerin hipoksi varlığında degranule olarak BNP salgıladığı da ortaya konulmuştur (124-127). Ayrıca kardiyak miyositlerin yanısıra fibroblastlar da BNP sekresyonu yapabilmektedirler ve salınan BNP ile matriks metalloproteinazların indüksiyonu ile fibrozise sebep olabilmektedirler (128).

Çalışmamızda bulduğumuz NT-proBNP değerleri yavaş akımı olan hastalarda anlamlı yüksek değildi. Yavaş akımı bulunan hastalardan MRG'sinde skar tespit edilenlerde ise NT-proBNP değerleri yüksek bulundu. Özellikle skar dokulu miyokardlı hastalarda yüksek bulunan NT-proBNP'nin bu fibrozis patolojisinde rol oynadığı düşünülebilir.

Koroner yavaş akım fenomeni ile kardiyovasküler risk faktörlerinin ilişkisi de bir karmaşa içerisinde. Koroner yavaş akım fenomeninin erkek cinsiyet ile ilişkili olduğu bildirilse de (15, 32), birçok çalışmada cinsiyet ile ilişkisi gösterilememiştir. 51 erkek, 37 kadın koroner yavaş akımlı hasta üzerinde yapılan bir araştırmada kontrol grubuna göre total kolesterol, LDL, VKİ belirgin olarak

yüksek saptanmış (4) olmasına rağmen diğer çalışmalarda, HDL, LDL, ve trigliserid düzeyleri açısından farklılık saptanmamıştır (129-131). Yine KYA'ya sahip hastalar daha çok sigara içicileri olarak bulunmuş (15) fakat Sadrameli ve ark. yaptığı çalışmada KYAF ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında herhangi bir ilişki bulunmamıştır (29). Bizim çalışmamızda da yavaş akım ile kardiyovasküler risk faktörleri arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Subklinik arterial vasküler hastalığı olan semptomsuz bireylerin taranması birçok klinisyen tarafından önerilmektedir. Koroner arter hastalığı olmadan, bozulmuş koroner mikrovasküler fonksiyonun artmış kardiyovasküler (132-134) ve serebrovasküler (135) olay riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca mikrovasküler disfonksiyonu olan hastalarda prognozun obstruktif koroner arter hastalığına benzediği ve sanıldığı kadar benign olmadığı rapor edilmiştir (136-138). Bilinen risk faktörlerinin değerlendirmesi dışında KYA'ya sahip hastalar ileri tetkikler ile değerlendirilerek komplikasyonları açığa çıkarılacak ve yeni tedavi yaklaşımları ile gelecekteki kardiyovasküler komplikasyonlar ertelenebilecektir.

5.3 Koroner Yavaş Akım Fenomeninde Tedavi

Koroner yavaş akım fenomeninde üstünde uzlaşıya varılmış bir tedavi modalitesi bulunmamaktadır. Fakat yapılan çalışmalar sonucunda artık şekillenen bir tedavi planı ortaya çıkmaya başlamıştır.

Morfolojik değişikliklerin yanında mikrovasküler spazm da KYA patogenezinde rol oynamaktadır (139). Bu mikrovasküler spazmın Ca^{+2}

antagonistleri ile ortadan kalktığı bilinmektedir (140-142). Li ve ark. 79 KYA hastasında yaptığı bir çalışmada plaseboya karşı günde 2 defa 90 mg diltiazem verilip 6 ay sonraki kontrollerinde hastaların göğüs ağrılarında azalma, egzersiz testlerinde ve koroner kan akımlarında düzelme olduğu gösterilmiştir (143).

Sadrameli ve ark. yaptığı ve 217 hastanın ortalama 5,5 yıl izlendiği bir çalışmada ise risk faktörlerinin modifiye edilmesi, antianjinal ve antiiskemik tedavi sonrası bu hastalarda semptomların hafiflediği gösterilmiştir (29).

Koroner yavaş akım fenomeninde altta yatan başka patoloji olan plateletlerde şekil bozukluğu ve ortalama trombosit hacminde (MPV) artma ile agregasyona eğilim olduğundan dolayı antiagregan ilaç verilebilir (129).

Koroner yavaş akım hastalarında P dalga süresinde uzama ve P dalgasında dispersiyon olduğu ve bunun da diyastolik doluşu etkilediği gösterilmiş ve bu etki nebivolol ile geri çevrilmiştir (144).

Mengieri ve ark. intrakoroner nitroglicerine ve intrakoroner dipiridamol vererek yaptıkları bir çalışmada dipiridamol ile opak maddenin geçiş hızında koroner arter çapı değişmeksizin artış olduğunu saptamışlardır (3). Kurtoğlu ve ark. ise oral dipiridamol ile YKAF'de iyileşme saptamışlardır (145).

Topal ve ark. da trimetazidinin YKAF de kalp hızı değişkenliğinde, NO sentezinde ve angina semptomlarının iyileşmesinde etkili olabileceğini bulmuşlardır (146).

Koroner yavaş akım fenomeninde statin tedavisinin de etkili olduğu gösterilmiştir (147-150). Kırk mg simvastatin ile MPS'de iskemi boyutlarında azalma saptanmıştır (148). Atorvastatin ile yapılan başka bir çalışmada ise, 8 hafta

sonra atorvastatin kolunda koroner akım rezervinin (CFR) iyileştiği görölmüştür (149).

Mikrodolaşım aterosklerotik plak ve büyük damar segmentlerindeki dejeneratif değışimlerden farklı olarak yapı ve fonksiyon olarak terapötik müdahalelerden haftalar içinde etkilendiğinden ilaç tedavisine yanıt izlenmesinde de özel bir yere sahiptir (151).

5.4 Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızda birkaç kısıtlılık mevcuttu. İlk olarak hasta sayısı az idi. Ayrıca koroner anjiyografiler farklı klinisyenler tarafından yapıldı ve anjiyografik görüntüler ne kadar standardize edilse de projeksiyonlar arası ihmal edilebilir farklılıklar mevcut idi. Son olarak çalışmamızda, koroner arterlerin yapısı ve fonksiyonlarını detaylı olarak gösterebilen intravasküler ultrasonografi (IVUS) tekniğı, fraksiyone akım rezervi (FFR), intrakoroner basınç (pressure-wire) ölçümleri ve asetilkolin testi yapılmamıştır.

6. SONUÇ

Patofizyolojisinde çeşitli mekanizmaların rol oynadığı koroner yavaş akım fenomeninde iskemiye bağlı hasarın gösterilmesi için yapılan bu çalışmada geç gadolinyum tutulumlu KMR' nin değerli sonuçlar verdiği görülmüştür. Çeşitli klinik tablolar ile başvuran yavaş akıma sahip olan hastaların KMR'lerinde miyokard dokusunda iskemiye bağlı skar dokusunun olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar yavaş akım fenomenin masum bir fenomen olmadığını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fuster V, Walsh RA, Harrington RA. Hurst's The Heart. Ankara: The McGraw-Hill; 2014. 1 p.
2. 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.
3. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, Barilla 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.
4. Yilmaz H, Demir I, Uyar Z. Clinical and coronary angiographic characteristics of patients with coronary slow flow. Acta cardiologica. 2008;63(5):579-84.
5. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. Circulation. 1986;74(5):964-72.
6. Camsarl A, Pekdemir H, Cicek D, Polat G, Akkus MN, Doven 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.
7. Fineschi M, Bravi A, Gori T. The "slow coronary flow" phenomenon: evidence of preserved coronary flow reserve despite increased resting

- microvascular resistances. *International journal of cardiology*. 2008;127(3):358-61.
8. Tatli E, Yildirim T, Aktoz M. Does coronary slow flow phenomenon lead to myocardial ischemia? *International journal of cardiology*. 2009;131(3):e101-2.
 9. Przybojewski JZ, Becker PH. Angina pectoris and acute myocardial infarction due to "slow-flow phenomenon" in nonatherosclerotic coronary arteries: a case report. *Angiology*. 1986;37(10):751-61.
 10. Kapoor A, Goel PK, Gupta S. Slow coronary flow--a cause for angina with ST segment elevation and normal coronary arteries. A case report. *International journal of cardiology*. 1998;67(3):257-61.
 11. Amasyali B, Turhan H, Kose S, Celik T, Iyisoy A, Kursaklioglu H, et al. Aborted sudden cardiac death in a 20-year-old man with slow coronary flow. *International journal of cardiology*. 2006;109(3):427-9.
 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*. 2008;31(8):352-5.
 13. Atak R, Turhan H, Sezgin AT, Yetkin O, Senen K, Ileri M, et al. Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion. *Annals of noninvasive electrocardiology : the official journal of the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiology, Inc*. 2003;8(2):107-11.

14. Sezgin AT, Barutcu I, Ozdemir R, Gullu H, Topal E, Esen AM, et al. Effect of slow coronary flow on electrocardiographic parameters reflecting ventricular heterogeneity. *Angiology*. 2007;58(3):289-94.
15. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon--a new coronary microvascular disorder. *Cardiology*. 2002;97(4):197-202.
16. Voelker W, Euchner U, Dittmann H, Karsch KR. Long-term clinical course of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *Clinical cardiology*. 1991;14(4):307-11.
17. Vural M, Satioglu O, Akbas B, Goksel I, Karabay O. Coronary artery disease in association with depression or anxiety among patients undergoing angiography to investigate chest pain. *Texas Heart Institute journal*. 2009;36(1):17-23.
18. de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*. 2001;345(14):1014-21.
19. Maewal P, de Lemos JA. Natriuretic peptide hormone measurement in acute coronary syndromes. *Heart failure reviews*. 2003;8(4):365-8.
20. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Ardissino D, Gensini GF, Maggioni AP, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide on admission has prognostic value across the whole spectrum of acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;110(2):128-34.

21. Yurtdas M, Ozcan IT, Camsar A, Cicek D, Tamer L, Cin VG, et al. NT-Pro-BNP levels and their response to exercise in patients with slow coronary flow. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2012;99(6):1115-22.
22. Bruder O, Jensen C, Jochims M, Farazandeh M, Barkhausen J, Schlosser T, et al. Relation of B-type natriuretic peptide (BNP) and infarct size as assessed by contrast-enhanced MRI. *International journal of cardiology*. 2010;144(1):53-8.
23. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation*. 1999;100(19):1992-2002.
24. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *The New England journal of medicine*. 2000;343(20):1445-53.
25. Mangieri E, Tanzilli G, De Vincentis G, Barilla F, Remediani S, Acconcia MC, et al. Slow coronary flow and stress myocardial perfusion imaging. Different patterns in acute patients. *Journal of cardiovascular medicine (Hagerstown, Md)*. 2006;7(5):322-7.
26. Saba L, Fellini F, De Filippo M. Diagnostic value of contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with acute coronary syndrome with normal coronary arteries. *Japanese journal of radiology*. 2015;33(7):410-7.
27. Ambale-Venkatesh B, Lima JA. Cardiac MRI: a central prognostic tool in myocardial fibrosis. *Nature reviews Cardiology*. 2015;12(1):18-29.

28. 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.
29. Sadr-Ameli MA, Saedi S, Saedi T, Madani M, Esmaeili M, Ghardoost B. Coronary slow flow: Benign or ominous? *Anatolian journal of cardiology*. 2015;15(7):531-5.
30. Beltrame JF. Defining the coronary slow flow phenomenon. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(4):818-20.
31. 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.
32. 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.
33. Pekdemir H, Cin VG, Cicek D, Camsari A, Akkus N, Doven O, et al. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta cardiologica*. 2004;59(2):127-33.
34. Barutcu I, Sezgin AT, Sezgin N, Gullu H, Esen AM, Topal E, et al. Increased high sensitive CRP level and its significance in pathogenesis of slow coronary flow. *Angiology*. 2007;58(4):401-7.
35. 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.

36. Fuster V, Walsh RA, Harrington RA. Hurst's The Heart. 13.Baskı ed. Ankara: The McGraw-Hill; 2014 2014. 1238-42 p.
37. 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.
38. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald Kalp Hastalıkları 9. Baskı ed. Robert O. Bonow DLM, Douglas P. Zipes, Peter Libby, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. 81-6 p.
39. Fuster V, Walsh RA, Harrington RA. Hurst's The Heart. 13. Baskı ed. Robert O. Bonow DLM, Douglas P. Zipes, Peter Libby, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015 2014. 112-7 p.
40. Chilian WM. Coronary microcirculation in health and disease. Summary of an NHLBI workshop. *Circulation*. 1997;95(2):522-8.
41. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002;105(5):546-9.
42. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104(22):2673-8.
43. Cheitlin MD, McAllister HA, de Castro CM. Myocardial infarction without atherosclerosis. *Jama*. 1975;231(9):951-9.
44. Handberg E, Johnson BD, Arant CB, Wessel TR, Kerensky RA, von Mering G, et al. Impaired coronary vascular reactivity and functional capacity in women: results from the NHLBI Women's Ischemia Syndrome Evaluation

- (WISE) Study. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(3 Suppl):S44-9.
45. Crea F, Lanza GA, Camici PG. Coronary Microvascular Dysfunction: Springer-Verlag Mailand; 2014. 36 p.
46. Okazaki T, Otani H, Shimazu T, Yoshioka K, Fujita M, Katano T, et al. Reversal of inducible nitric oxide synthase uncoupling unmasks tolerance to ischemia/reperfusion injury in the diabetic rat heart. Journal of molecular and cellular cardiology. 2011;50(3):534-44.
47. Channon KM. Tetrahydrobiopterin: a vascular redox target to improve endothelial function. Current vascular pharmacology. 2012;10(6):705-8.
48. Blum A, Hathaway L, Mincemoyer R, Schenke WH, Kirby M, Csako G, et al. Oral L-arginine in patients with coronary artery disease on medical management. Circulation. 2000;101(18):2160-4.
49. Roe ND, Ren J. Nitric oxide synthase uncoupling: a therapeutic target in cardiovascular diseases. Vascular pharmacology. 2012;57(5-6):168-72.
50. Ohta H, Suzuki J, Akima T, Kawai N, Hanada K, Nishikibe M. Hemodynamic effect of endothelin antagonists in dogs with myocardial infarction. Journal of cardiovascular pharmacology. 1998;31 Suppl 1:S255-7.
51. Johannsen UJ, Mark AL, Marcus ML. Responsiveness to cardiac sympathetic nerve stimulation during maximal coronary dilation produced by adenosine. Circulation research. 1982;50(4):510-7.

52. Clarke JG, Davies GJ, Kerwin R, Hackett D, Larkin S, Dawbarn D, et al. Coronary artery infusion of neuropeptide Y in patients with angina pectoris. *Lancet* (London, England). 1987;1(8541):1057-9.
53. Ong P, Athanasiadis A, Mahrholdt H, Borgulya G, Sechtem U, Kaski JC. Increased coronary vasoconstrictor response to acetylcholine in women with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2012;101(8):673-81.
54. Matsuda K, Teragawa H, Fukuda Y, Ueda K, Higashi Y, Sakai K, et al. Response of the left anterior descending coronary artery to acetylcholine in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *The American journal of cardiology*. 2003;92(12):1394-8.
55. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, Nishikawa J, Sasaki Y, Omata M. Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. *Circulation*. 1996;94(12):3232-8.
56. Guethlin M, Kasel AM, Coppenrath K, Ziegler S, Delius W, Schwaiger M. Delayed response of myocardial flow reserve to lipid-lowering therapy with fluvastatin. *Circulation*. 1999;99(4):475-81.
57. Jones CJ, Kuo L, Davis MJ, DeFily DV, Chilian WM. Role of nitric oxide in the coronary microvascular responses to adenosine and increased metabolic demand. *Circulation*. 1995;91(6):1807-13.
58. Duncker DJ, Bache RJ. Inhibition of nitric oxide production aggravates myocardial hypoperfusion during exercise in the presence of a coronary artery stenosis. *Circulation research*. 1994;74(4):629-40.

59. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald Kalp Hastalıkları 9. Baskı ed. Robert O. Bonow DLM, Douglas P. Zipes, Peter Libby, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015. 340-57 p.
60. Fuster V, Walsh RA, Harrington RA. Hurst's The Heart. 13. Baskı ed. Robert O. Bonow DLM, Douglas P. Zipes, Peter Libby, editor. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2015 2014. 631-60 p.
61. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. Journal of the American College of Cardiology. 2007;50(25):2357-68.
62. Davidson NC, Naas AA, Hanson JK, Kennedy NS, Coutie WJ, Struthers AD. Comparison of atrial natriuretic peptide B-type natriuretic peptide, and N-terminal proatrial natriuretic peptide as indicators of left ventricular systolic dysfunction. The American journal of cardiology. 1996;77(10):828-31.
63. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. Heart (British Cardiac Society). 2006;92(6):843-9.
64. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. Lancet (London, England). 2003;362(9380):316-22.
65. Palmer SC, Richards AM. Does renal clearance differ between the B-type natriuretic peptides (BNP versus NT-proBNP)? Journal of the American College of Cardiology. 2009;53(10):891-2.
66. Kragelund C, Gronning B, Kober L, Hildebrandt P, Steffensen R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. The New England journal of medicine. 2005;352(7):666-75.

67. Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2004;110(20):3206-12.
68. Januzzi JL, Jr., Camargo CA, Anwaruddin S, Baggish AL, Chen AA, Krauser DG, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *The American journal of cardiology*. 2005;95(8):948-54.
69. Hogenhuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hillege HL, Boomsma F, van Veldhuisen DJ. Influence of age on natriuretic peptides in patients with chronic heart failure: a comparison between ANP/NT-ANP and BNP/NT-proBNP. *European journal of heart failure*. 2005;7(1):81-6.
70. Ikeda T, Matsuda K, Itoh H, Shirakami G, Miyamoto Y, Yoshimasa T, et al. Plasma levels of brain and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left ventricular end-systolic wall stress in patients with aortic stenosis. *American heart journal*. 1997;133(3):307-14.
71. Cannon CP, McCabe CH, Diver DJ, Herson S, Greene RM, Shah PK, et al. Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 1994;24(7):1602-10.
72. Gibson CM, Schomig A. Coronary and myocardial angiography: angiographic assessment of both epicardial and myocardial perfusion. *Circulation*. 2004;109(25):3096-105.

73. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NH, Bartunek J, Bech JW, Heyndrickx GR, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but "Normal" coronary angiography. *Circulation*. 2001;104(20):2401-6.
74. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *Journal of the American College of Cardiology*. 1991;17(2):499-506.
75. Shirani S, Darabian S, Jozaghi S, Hamidian R. Correlation between endothelial dysfunction in normal coronary patients with slow flow and aortic ectasia: the first report. *Cardiology journal*. 2009;16(2):146-50.
76. Cin VG, Pekdemir H, Camsar A, Cicek D, Akkus MN, Parmaksyz T, et al. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Japanese heart journal*. 2003;44(6):907-19.
77. 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.
78. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *Journal of the American College of Cardiology*. 1995;26(5):1235-41.
79. Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, Topal E, Sezgin N, Ozdemir R, et al. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coronary artery disease*. 2003;14(2):155-61.

80. Golay A GC, Hoyer M, Logan J.O, Brunel P.C Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Archives of internal medicine. 2001;161(3):397-405.
81. Sorkin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. Diabetes care. 2005;28(11):2626-32.
82. Binak E, Gunduz H, Sahin M, Kurtoglu N, Dindar I. The relation between impaired glucose tolerance and slow coronary flow. International journal of cardiology. 2006;111(1):142-6.
83. Golay A, Guitard C, Hoyer M, Logan JO, Brunel PC. Assessment of postprandial glucose: relationship between a standardised continental breakfast and the oral glucose tolerance test. The British Journal of Diabetes & Vascular Disease. 2004;4(5):321-4.
84. Hanefeld M, Koehler C, Schaper F, Fuecker K, Henkel E, Temelkova-Kurkschiev T. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. Atherosclerosis. 1999;144(1):229-35.
85. Fujii N, Tsuchihashi K, Sasao H, Eguchi M, Miurakami H, Hase M, et al. Insulin resistance functionally limits endothelium-dependent coronary vasodilation in nondiabetic patients. Heart and vessels. 2008;23(1):9-15.

86. Tannous M, Rabini RA, Vignini A, Moretti N, Fumelli P, Zielinski B, et al. Evidence for iNOS-dependent peroxynitrite production in diabetic platelets. *Diabetologia*. 1999;42(5):539-44.
87. Gokce M, Kaplan S, Tekelioglu Y, Erdogan T, Kucukosmanoglu M. Platelet function disorder in patients with coronary slow flow. *Clinical cardiology*. 2005;28(3):145-8.
88. Li JJ, Qin XW, Li ZC, Zeng HS, Gao Z, Xu B, et al. Increased plasma C-reactive protein and interleukin-6 concentrations in patients with slow coronary flow. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2007;385(1-2):43-7.
89. Amirzadegan A, Motamed A, Davarpassand T, Shahrzad M, Lotfi-Tokaldany M. Clinical characteristics and mid-term outcome of patients with slow coronary flow. *Acta cardiologica*. 2012;67(5):583-7.
90. Hoey ET, Gulati GS, Ganeshan A, Watkin RW, Simpson H, Sharma S. Cardiovascular MRI for assessment of infectious and inflammatory conditions of the heart. *AJR American journal of roentgenology*. 2011;197(1):103-12.
91. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ, Grothues F, Firmin DN, Collins P, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *The New England journal of medicine*. 2002;346(25):1948-53.
92. Lanza GA, Buffon A, Sestito A, Natale L, Sgueglia GA, Galiuto L, et al. Relation between stress-induced myocardial perfusion defects on cardiovascular magnetic resonance and coronary microvascular dysfunction in patients with

cardiac syndrome X. Journal of the American College of Cardiology. 2008;51(4):466-72.

93. Wohrle J, Nusser T, Merkle N, Kestler HA, Grebe OC, Marx N, et al. Myocardial perfusion reserve in cardiovascular magnetic resonance: Correlation to coronary microvascular dysfunction. Journal of cardiovascular magnetic resonance : official journal of the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. 2006;8(6):781-7.

94. Vermeltfoort IA, Bondarenko O, Raijmakers PG, Odekerken DA, Kuijper AF, Zwijnenburg A, et al. Is subendocardial ischaemia present in patients with chest pain and normal coronary angiograms? A cardiovascular MR study. European heart journal. 2007;28(13):1554-8.

95. Karamitsos TD, Arnold JR, Pegg TJ, Francis JM, Birks J, Jerosch-Herold M, et al. Patients with syndrome X have normal transmural myocardial perfusion and oxygenation: a 3-T cardiovascular magnetic resonance imaging study. Circulation Cardiovascular imaging. 2012;5(2):194-200.

96. Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. Postconditioning: reduction of reperfusion-induced injury. Cardiovascular research. 2006;70(2):200-11.

97. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA, et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. American journal of physiology Heart and circulatory physiology. 2003;285(2):H579-88.

98. Staat P, Rioufol G, Piot C, Cottin Y, Cung TT, L'Huillier I, et al. Postconditioning the human heart. Circulation. 2005;112(14):2143-8.

99. Reffelmann T, Kloner RA. The "no-reflow" phenomenon: basic science and clinical correlates. *Heart (British Cardiac Society)*. 2002;87(2):162-8.
100. Kim MK, Chung WY, Cho YS, Choi SI, Chae IH, Choi DJ, et al. Serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels at the time of hospital admission predict of microvascular obstructions after primary percutaneous coronary intervention for acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Journal of interventional cardiology*. 2011;24(1):34-41.
101. Wolber T, Maeder M, Rickli H, Riesen W, Binggeli C, Duru F, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide used for the prediction of coronary artery stenosis. *European journal of clinical investigation*. 2007;37(1):18-25.
102. Sakai H, Tsutamoto T, Ishikawa C, Tanaka T, Fujii M, Yamamoto T, et al. Direct comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP secretion and extent of coronary artery stenosis in patients with stable coronary artery disease. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2007;71(4):499-505.
103. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, von Beckerath N, Vogt W, Schomig A, et al. Plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with coronary artery disease and relation to clinical presentation, angiographic severity, and left ventricular ejection fraction. *The American journal of cardiology*. 2005;95(5):553-7.
104. Casco VH, Veinot JP, Kuroski de Bold ML, Masters RG, Stevenson MM, de Bold AJ. Natriuretic peptide system gene expression in human coronary

arteries. The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society. 2002;50(6):799-809.

105. Jernberg T, Lindahl B, Siegbahn A, Andren B, Frostfeldt G, Lagerqvist B, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in relation to inflammation, myocardial necrosis, and the effect of an invasive strategy in unstable coronary artery disease. Journal of the American College of Cardiology. 2003;42(11):1909-16.

106. Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. Journal of the American College of Cardiology. 2002;40(3):437-45.

107. Weber M, Dill T, Arnold R, Rau M, Ekinici O, Muller KD, et al. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. American heart journal. 2004;148(4):612-20.

108. Weber M, Mitrovic V, Hamm C. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide - Diagnostic role in stable coronary artery disease. Experimental and clinical cardiology. 2006;11(2):99-101.

109. Ikeda N, Nakamura M, Yazaki Y, Ono T, Yamamoto M, Ito S, et al. A slightly elevated level of N-terminal pro-brain natriuretic peptide can predict coronary artery disease in a population with normal left ventricular function. Heart and vessels. 2011;26(5):473-9.

110. Ndrepepa G, Braun S, Schomig A, Kastrati A. Accuracy of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to predict mortality in various subsets of patients with coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2007;100(4):575-8.
111. McCann CJ, Glover BM, Menown IB, Moore MJ, McEneny J, Owens CG, et al. Prognostic value of a multimarker approach for patients presenting to hospital with acute chest pain. *The American journal of cardiology*. 2009;103(1):22-8.
112. Ogawa A, Seino Y, Yamashita T, Ogata K, Takano T. Difference in elevation of N-terminal pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST elevation acute coronary syndrome. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2006;70(11):1372-8.
113. Koide K, Yoshikawa T, Nagatomo Y, Kohsaka S, Anzai T, Meguro T, et al. Elevated troponin T on discharge predicts poor outcome of decompensated heart failure. *Heart and vessels*. 2010;25(3):217-22.
114. Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;106(23):2913-8.
115. Ndrepepa G, Braun S, Niemoller K, Mehilli J, von Beckerath N, von Beckerath O, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic stable angina. *Circulation*. 2005;112(14):2102-7.

116. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Schomig A, Kastrati A. Accuracy of N-terminal probrain natriuretic peptide to predict mortality or detect acute ischemia in patients with coronary artery disease. *Cardiology*. 2008;109(4):249-57.
117. Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, Wu AH, Schiller NB, Whooley MA. N-terminal fragment of the prohormone brain-type natriuretic peptide (NT-proBNP), cardiovascular events, and mortality in patients with stable coronary heart disease. *Jama*. 2007;297(2):169-76.
118. James SK, Lindback J, Tilly J, Siegbahn A, Venge P, Armstrong P, et al. Troponin-T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide predict mortality benefit from coronary revascularization in acute coronary syndromes: a GUSTO-IV substudy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;48(6):1146-54.
119. Kragelund C, Gronning B, Omland T, Kober L, Strande S, Steffensen R, et al. Is N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) a useful screening test for angiographic findings in patients with stable coronary disease? *American heart journal*. 2006;151(3):712.e1-.e7.
120. Ginhina C, Bejan I, Ceck CD. Modern risk stratification in coronary heart disease. *Journal of medicine and life*. 2011;4(4):377-86.
121. Palazzuoli A, Caputo M, Fineschi M, Navarri R, Calabro A, Cameli M, et al. B-type natriuretic peptide as an independent predictor of coronary disease extension in non-ST elevation coronary syndromes with preserved systolic function. *European journal of preventive cardiology*. 2012;19(3):366-73.
122. Rajabiani A, Mohaghheghi A, Kamal-Hedayat D, Sheikhabaei S, Abdollahi A, Adl SR, et al. Does Serum N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide

Level Predict the Severity of Angiographic Lesions in Patients with Acute Coronary Syndrome? The journal of Tehran Heart Center. 2013;8(3):152-7.

123. Altintas S, Cardinaels EP, Versteyleen MO, Joosen IA, Seifert M, Wildberger JE, et al. Unstable coronary plaque characteristics are associated with high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide. Journal of cardiovascular computed tomography. 2016;10(1):82-8.

124. Goetze JP, Gore A, Moller CH, Steinbruchel DA, Rehfeld JF, Nielsen LB. Acute myocardial hypoxia increases BNP gene expression. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2004;18(15):1928-30.

125. Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, Arendrup H, Rehfeld JF, Kastrup J, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. 2003;17(9):1105-7.

126. Bibbins-Domingo K, Ansari M, Schiller NB, Massie B, Whooley MA. B-type natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease: data from the Heart and Soul study. Circulation. 2003;108(24):2987-92.

127. Hama N, Itoh H, Shirakami G, Nakagawa O, Suga S, Ogawa Y, et al. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. Circulation. 1995;92(6):1558-64.

128. Tsuruda T, Boerrigter G, Huntley BK, Noser JA, Cataliotti A, Costello-Boerrigter LC, et al. Brain natriuretic Peptide is produced in cardiac fibroblasts

and induces matrix metalloproteinases. *Circulation research*. 2002;91(12):1127-34.

129. Nurkalem Z, Alper AT, Orhan AL, Zencirci AE, Sari I, Erer B, et al. Mean platelet volume in patients with slow coronary flow and its relationship with clinical presentation. *Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*. 2008;36(6):363-7.

130. Yazici M, Aksakal E, Demircan S, Sahin M, Sagkan O. [Is slow coronary flow related with inflammation and procoagulant state?]. *Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology*. 2005;5(1):3-7.

131. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in syndrome X. *Angiology*. 2001;52(8):507-14.

132. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101(16):1899-906.

133. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Jr., Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation*. 2000;101(9):948-54.

134. Halcox JP, Schenke WH, Zalos G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation*. 2002;106(6):653-8.

135. Targonski PV, Bonetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR, Jr., Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with an increased risk of cerebrovascular events. *Circulation*. 2003;107(22):2805-9.

136. Delcour KS, Khaja A, Chockalingam A, Kuppuswamy S, Dresser T. Outcomes in patients with abnormal myocardial perfusion imaging and normal coronary angiogram. *Angiology*. 2009;60(3):318-21.
137. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation*. 2004;109(21):2518-23.
138. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy. *Jama*. 2005;293(4):477-84.
139. Konidala S, Gutterman DD. Coronary vasospasm and the regulation of coronary blood flow. *Progress in cardiovascular diseases*. 2004;46(4):349-73.
140. 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(1):57-62.
141. McIvor ME, Undemir C, Lawson J, Reddinger J. Clinical effects and utility of intracoronary diltiazem. *Catheterization and cardiovascular diagnosis*. 1995;35(4):287-91, discussion 92-3.
142. Werner GS, Lang K, Kuehnert H, Figulla HR. Intracoronary verapamil for reversal of no-reflow during coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Catheterization and cardiovascular interventions : official journal of the Society for Cardiac Angiography & Interventions*. 2002;57(4):444-51.
143. 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.

144. Gunes Y, Tuncer M, Guntekin U, Ceylan Y. The effects of nebivolol on P wave duration and dispersion in patients with coronary slow flow. Anadolu kardiyoloji dergisi : AKD = the Anatolian journal of cardiology. 2009;9(4):290-5.

145. Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. The American journal of cardiology. 2001;87(6):777-9, a8.

146. Topal E, Ozdemir R, Barutcu I, Aksoy Y, Sincer I, Akturk E, et al. The effects of trimetazidine on heart rate variability in patients with slow coronary artery flow. Journal of electrocardiology. 2006;39(2):211-8.

147. Li JJ, Zheng X, Li J. Statins may be beneficial for patients with slow coronary flow syndrome due to its anti-inflammatory property. Medical hypotheses. 2007;69(2):333-7.

148. Cakmak M, Tanriverdi H, Cakmak N, Evrengul H, Cetemen S, Kuru O. Simvastatin may improve myocardial perfusion abnormality in slow coronary flow. Cardiology. 2008;110(1):39-44.

149. Caliskan M, Erdogan D, Gullu H, Topcu S, Ciftci O, Yildirim A, et al. Effects of atorvastatin on coronary flow reserve in patients with slow coronary flow. Clinical cardiology. 2007;30(9):475-9.

150. Fan Y, Yang SS, Yu JB, Hao JH, Han W, Gan RT, et al. [Atorvastatin use and coronary flow reserve in patients with coronary slow flow]. Zhonghua xin xue guan bing za zhi. 2010;38(2):143-6.

151. Safar ME, Lacolley P. Disturbance of macro- and microcirculation: relations with pulse pressure and cardiac organ damage. American journal of physiology Heart and circulatory physiology. 2007;293(1):H1-7.



ÖZET

SOL ÖN İNEN KORONER ARTERİNDE YAVAŞ AKIM SAPTANAN HASTALARDA MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME İLE MİYOKARDİYAL SKAR DOKUSU TESPİTİ VE SKAR DOKUSU İLE NT- PROBNP İLİŞKİSİ

Amaç: Koroner yavaş akımı bulunan hastalarda patofizyoloji ve prognoz net olarak aydınlatılamamıştır. Ayrıca bu hastalar, asemptomatik hastalıktan ani kardiyak ölüme varan klinik yansımaları sahiptirler. Biz de bu çalışma ile sol ön inen koroner arterinde yavaş akımı bulunan hastalarda kardiyak manyetik rezonans görüntülemeye geç gadolinyum tutulumu ile miyokard dokusunda fibrozis ilişkisi ve miyokardiyal fibrozis varlığı ile NT-proBNP düzeyleri arasındaki ilişkinin gösterilmesini amaçladık.

Method: Çalışma prospektif kohort olarak yapıldı. Çalışmaya göğüs ağrısı nedeniyle koroner anjiyografi yapılan 31-75 yaş aralığında 31 hasta alındı. Hastalar 15 kişi kontrol grubu ve 16 kişi çalışma grubu olarak ikiye ayrıldı. Çalışma grubu epikardiyal arterleri anjiyografik olarak normal olup sol ön inen arterinde yavaş akım saptanan, kontrol grubu ise epikardiyal arterleri anjiyografik olarak normal olup yavaş akımı bulunmayan hastalar olarak belirlendi. Koroner yavaş akım TIMI kare sayısı yöntemiyle belirlendi. Her iki grupta özel protokol

ile çekilen kardiyak manyetik rezonans görüntüleme yapıldı. Ayrıca hastaların NT-proBNP seviyeleri ölçüldü.

Bulgular: Çalışmaya yaş ortalamaları $50,3 \pm 10,7$ yıl olan, 4'ü (% 13) kadın toplam 31 hasta dahil edildi. Yavaş akım bulunan hastalarda kardiyak manyetik rezonans görüntüleme sonuçlarının pozitifliği anlamlı olarak bulundu ($p=0,018$). Dört hastada apekte, 2 hastada ise anterolateralde değişen düzeylerde skar dokusu saptandı. Yavaş akımı bulunan hastalarda kontrol grubuna göre NT-proBNP değerlerinde ise fark bulunamadı. Yavaş akım bulunan hastalarda kardiyak manyetik rezonans görüntüleme anlamlılığı ile demografik özellikler ve TIMI akım arasında bir ilişki saptanmadı. Ayrıca yavaş akımı olup kardiyak manyetik rezonans görüntülemeye skar dokusu saptanan hastalarda NT-proBNP değerleri daha yüksek olarak bulundu ($p=0,022$).

Sonuç: Bu çalışmada yavaş akıma sahip olan hastaların geç gadolinyum tutulumlu kardiyak manyetik rezonans görüntülemesi ile miyokard dokusunda iskemiye bağlı skar dokusunun olabileceğini gösterdik. Bu sonuçlar yavaş akım fenomenin masum bir fenomen olmadığını düşündürmektedir.

SUMMARY

DETERMINATION OF MYOCARDIAL SCAR TISSUE WITH MAGNETIC RESONANS IMAGING IN PATIENTS WHO HAVE SLOW FLOW IN LEFT ANTERIOR CORONARY ARTERY AND THE RELATIONSHIP BETWEEN AMOUNT OF SCAR TISSUE AND NT-PROBNP

Purpose: Pathophysiology and prognosis are not clearly determined in patients with coronary slow flow. These patients have different clinical presentations that vary from asymptomatic patients up to sudden cardiac death. In this study, we aimed to evaluate late gadolinium enhancement in cardiac magnetic resonance imaging relationship with myocardial fibrosis and the relationship between the presence of myocardial fibrosis and NT-proBNP levels in patients with slow flow in the left anterior descending coronary artery.

Methods: This study is a prospective cohort study. A total of 31 patients were enrolled within an the age range of 31-75, who underwent coronary angiography because of chest pain, Sixteen patients were included in the study group and 15 patients in the control group. The study group patients have normal epicardial coronary arteries at angiography but slow flow in the left anterior descending artery. The control group patients also have normal epicardial coronary arteries at

angiography but a normal TIMI flow. TIMI frame count method was used for diagnosis of coronary slow flow. In both groups, the patients are examined by cardiac magnetic resonance imaging (CMR) with a special protocol. In addition, plasma NT-proBNP levels are measured.

Results: A total of 31 patients were included in this study (27 males and 4 female, mean age $50,3 \pm 10,7$ years). The rate of positive results on CMR was significantly higher in patients with slow coronary flow ($p=0,018$). Varying amount of myocardial scar tissue was detected in 4 patients at left ventricular apex and in 2 patients at anterolateral region. There was no difference in the level of NT-proBNP in patients with slow coronary flow. The significance of CMR findings was not related to demographic features and TIMI flow in patients with slow flow. In addition, the NT-proBNP levels was higher in patients with slow coronary flow, who had scarring in CMR ($p=0,022$).

Conclusion: In the present study, with late gadolinium enhancement CMR, we showed that ischemic myocardial scarring may exist in patients with slow coronary flow. These results indicate that slow flow phenomenon may not be an innocent phenomenon.

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Mustafa

Soyadı: Candemir

Doğum Yeri ve Tarihi: Çorum - 16.06.1986

Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Bahçelievler,
Ankara, 06100

Telefon: 0312 202 56 29

Elektronik Posta: mstfcndmr@hotmail.com

Eğitim:

Uzmanlık: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı
(2012-2016)

Üniversite: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2004-2011)

Lise: Çorum Fen Lisesi (2001-2004)

Yabancı Dil: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Derneği

Türk Kardiyoloji Derneği

Türk Kardiyoloji Derneği Genç Kardiyologlar Grubu

Bilimsel Etkinlikler:

Projeler : Akut Koroner Sendromların Otomatik ST/T Analiziyle Erken Tanısı: Analiz Programının Geliştirilmesi ve Test Edilmesi (Tübitak program kodu:1001; Proje No:113E174; Mart 2015)

Euroaspire-4 Çalışması - Araştırmacı

Yayınlar : M. Candemir, Ç. Yayla, B. Bilaloğlu, Y. Tavit. Pulmonary hypertension secondary to the dasatinib and nilotinib treatment. The Anatolian Journal of Cardiology. October 2014, vol.14, suppl.1

E. Açıkgöz, K. Açıkgöz, M. Özilhan, M. Candemir, G. Gökalp, Ö. Çakmak, S. Nurkoç, A. Koçak, Ö. Gülbahar, M. H. Özdemir. Usefulness of Cystatin-C and kidney injury molecule-1 in prediction of occurrence and reversibility of acute kidney injury in acute heart failure. The Anatolian Journal of Cardiology. October 2015, vol.15, suppl.1