

# Koroner yavaş akım inflamasyonla ve prokoagülan durumla ilişkili midir?

*Is slow coronary flow related with inflammation and procoagulant state?*

Dr. Mustafa Yazıcı, Dr. Emre Aksakal\*, Dr. Sabri Demircan, Dr. Mahmut Şahin, Dr. Olcay Sağkan

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

\* Samsun Devlet Hastanesi, Samsun

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, koroner yavaş akım (KYA) patogenezi araştırmaya yönelik olarak, hastalarda, inflamasyonun biyokimyasal göstergelerinden C-reaktif protein (CRP) düzeyleri ve prokoagülan aktivite araştırılmıştır.

**Yöntemler:** Çalışmaya, kliniğimize göğüs ağrısı ile başvuran ve koroner anjiyografi ve TIMI kare sayısı yöntemi ile KYA tanısı konulan 51 hasta (22'si kadın, yaş ortalaması; 53±10 yıl) ve normal koroner akımı (NKA) olan 44 sağlıklı olgu (18'i kadın, yaş ortalaması; 54±6 yıl) alındı. Herhangi bir enfeksiyöz veya sistemik immün hastalığı olanlar çalışmadan dışlandı. Tüm olguların başvuru sırasında, 24. saatte ve üç ay sonraki venöz kan örneklerinden CRP düzeyleri ölçüldü. Ek olarak, prokoagülan aktiviteyi belirlemek için tüm olguların fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), doku plazminojen aktivatörü (t-PA) ve von Willebrand faktör  $\alpha$  (vWF) düzeyleri değerlendirildi.

**Bulgular:** Koroner yavaş akım ve NKA olan olguların, başvuru sırasında; (7.26±4.2 ng/dl'e karşın 6.43±2.8 ng/dl, p>0.05), 24 saat sonra; (7.84±1.3 ng/dl'e karşın 6.32±2.5 ng/dl, p>0.05) ve üç ay sonraki; (6.37±2.4 ng/dl'e karşın 6.18±3.3 ng/dl, p>0.05) CRP düzeyleri arasında fark yoktu. TIMI kare sayısına göre, KYA olan damar sayısı ve KYA'nın dominant olduğu artere göre karşılaştırma yapıldığında da CRP düzeyleri arasında fark olmadığı saptandı. Ek olarak, her iki grup arasında fibrinojen, plazminojen, PAI-1, t-PA ve vWF düzeyleri ile değerlendirilen prokoagülan aktivite benzerlik gösteriyordu.

**Sonuç:** Bu çalışmada, CRP düzeylerinin ve prokoagülan aktivitenin normal sınırlarda ve TIMI kare sayısı ile ilişkisiz bulunması, KYA'nın patogenezi inflamatuvar ve prokoagülan aktivitenin NKA'lı bireylerden farklılık göstermediğini düşündürmektedir. (*Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 3-7*)

**Anahtar kelimeler:** Koroner yavaş akım, inflamasyon, C-reaktif protein, prokoagülan aktivite

## ABSTRACT

**Objective:** To investigate the pathogenesis of coronary slow flow (CSF), C-reactive protein (CRP) levels as indicator of inflammation and procoagulant activity were studied in patients with CSF.

**Methods:** Fifty-one patients (22 female, mean age; 53±10 years) who were admitted to our clinic with chest pain and had the diagnosis of CSF established by TIMI frame count method and coronary angiography, and 44 healthy subjects (18 female, mean age; 54±6 years) with normal coronary flow (NCF) were included in the study. Subjects with any infectious and systemic immune disease were excluded from the study. The CRP levels were measured from venous blood samples during admission, at 24th hour and after 3 months in all subjects. Additionally; fibrinogen, plasminogen, plasminogen activator inhibitor (PAI-1), tissue plasminogen activator (t-PA) and von Willebrand factor (vWF) levels were measured to determine the procoagulant activity.

**Results:** There was no significant difference between CRP levels of patients with CSF and healthy subjects during admission (7.26±4.2 ng/dl vs. 6.43±2.8 ng/dl, p>0.05), at 24th hour (7.84±1.3 ng/dl vs. 6.32±2.5 ng/dl, p>0.05) and after 3 months (6.37±2.4 ng/dl vs. 6.18±3.3 ng/dl, p>0.05). There were no differences between levels of CRP when compared according to the TIMI frame count, number of vessels with CSF and artery in which CSF was dominant. Additionally; procoagulant activity assessed by fibrinogen, plasminogen, PAI-1, t-PA and vWF levels was similar in both groups.

**Conclusion:** Our findings on normal levels of CRP and procoagulant activity, and lack of relation with TIMI frame count made us to think that inflammatory and procoagulant activity did not play a role in the pathogenesis of CSF. (*Anadolu Kardiyol Derg 2005; 5: 3-7*)

**Key words:** Coronary slow flow, inflammation, C-reactive protein, procoagulant activity

## Giriş

Göğüs ağrısı ile başvuran ve koroner arter hastalığını düşündüren koroner yavaş akımlı (KYA) hastaların, klinik olarak tanımlanması oldukça güçtür. Bu hastalarda yapılan egzersiz

testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi ve laktat metabolizmasına yönelik araştırmalarda, miyokardiyal iskeminin objektif bulguları genelde yoktur (1,2). Normal koroner arterleri olan, ancak, "yavaş kontrast progresyonu" gösteren bu anjiyografik bulgu ilk kez Tampe ve ark. (3) tarafından tanımlanmış, koroner

kan akımı TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) kare sayısı yöntemi (4) ile incelendiğinde, normal bireylere göre sayısal olarak arttığı gösterilmiştir (5).

Koroner yavaş akımın etyopatogenezinde sendrom X'te olduğu gibi oksijen-hemoglobin uygunsuzluğu, vazomotor ve endotel disfonksiyonu suçlanmakta (6,7) ve hastalığın mikrovasküler düzeyde olduğu düşünülerek "mikrovasküler anjina" adı verilmektedir (8). Yapılan histopatolojik çalışmalarda, intramiyokardiyal arteriyollerde inflamasyonu düşündüren yama tarzında fibrozis, interstisyumda fibrin depolanması ve endotelial kalınlaşma tespit edilmiş olması (9), hastalığın patogenezinde inflamatuvar bir sürecin olabileceğini düşündürmektedir.

C-reaktif protein (CRP) bir akut faz reaktandır ve dolayısıyla da sistemik inflamasyon için bir belirleyicidir. Ayrıca, klinik ve deneysel çalışmalar, CRP ile belirlenen inflamasyonun endotel ve düz kas hücre aktivasyonuna yol açarak prokoagulan aktivitenin artışına neden olduğunu göstermiştir (10). Bu çalışmada, KYA'nın patogenezinde inflamasyonun rolünü ortaya çıkarmak amacıyla hastalardaki CRP düzeyleri ve prokoagulan aktivite değerlendirildi ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

## Yöntemler

**Hasta seçimi:** Çalışmaya, 2001-2003 yılları arasında kliniğimize göğüs ağrısı yakınmasıyla başvuran ve koroner arter hastalığı ön tanısı ile koroner anjiyografi yapılan hastalardan, epikardiyal koroner arterleri normal, ancak; KYA saptanan hastalar alındı. Koroner arterler, sağ ve sol oblik pozisyonlarda kraniyal ve kaudal açılındırmalar kullanılarak görüntülendi. Sol ventrikülografi, sağ anteriyör oblik 30° görüş ile yapıldı, sol ventrikül ve aort basınçları ölçüldü. Herhangi bir obstrüktif koroner arter hastalığı, koroner vazospazm, ektazi veya işlem sırasında kare sayılarını etkileyebilecek hemodinamik değişiklikleri olanlar çalışmaya alınmadı. Tüm olguların, fizik muayeneleri, ilgili biyokimyasal testleri, elektrokardiyografileri ve ekokardiyografileri değerlendirildi. Kardiyomiyopati, sol ventrikül hipertrofisi ve dilatasyonu, valvüler veya konjenital kalp hastalığı, bağı dokusu hastalığı, diyabet, tiroid fonksiyon bozukluğu, aritmi, ileti bozukluğu ve infeksiyöz veya sistemik immün hastalığı olanlar çalışmadan dışlandı. Bu kriterlere göre; KYA saptanan 51 hasta (22'si kadın, yaş ortalaması; 53±10 yıl) ve daha önceden yapılmış koroner anjiyografileri ve koroner kan akımı normal (NKA) olan 44 sağlıklı birey (18'i kadın, yaş ortalaması; 54±6 yıl) çalışmaya alındı.

**TIMI kare sayısı:** Opak maddenin ölçümü ve KYA örneğinin saptanması için Gibson ve ark'nın. (4) "TIMI kare sayısı" yöntemi kullanıldı. Opak maddenin koroner arter ostiyumuna verildiği ve koroner arterin görüldüğü kare ilk, opak maddenin distal noktayı ilk görüntülemesi için gerekli kare ise son kare olarak kabul edildi. Sol ön inen arter için (LAD) distal bifurkasyon, sirkümfleks (Cx) için distal bifurkasyon sonu ve sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arterin ilk yan dalı distal nokta olarak alındı. İlk ve son kare arasındaki fark kare sayısı olarak değerlendirildi. Sol ön inen arterde proksimalden distal çatala olan mesafe diğer koroner arterlere göre daha uzun olduğundan LAD TIMI kare sayısı RCA ve Cx'in TIMI kare sayısından

anamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Bu nedenle diğer koroner arterlerle birlikte standartize edilebilmesi için bir sabitle düzeltilmesi gereği üzerine Gibson (4) LAD kare sayısını Cx ve RCA'den elde edilen kare sayılarının ortalamasına bölmüş ve 1.7 sabit katsayısını bulmuştur. Koroner arterlerin dolması için gereken ve koroner arter uzunluğuna göre düzeltilmiş normal kare sayıları olarak, LAD için 36±1, Cx için 22.2±4.0 ve RCA için 20.4±3 ortalama referans değerlerini elde etmiştir (4). Çalışmamızda, bu referans ortalama değerlerin 2 standart sapması üzeri alındı ve LAD için 38, Cx için 30 ve RCA için 26 değerlerinin üzeri KYA olarak kabul edildi.

**C-reaktif protein tayini:** Tüm olgulardan başvuru sırasında, 24. saatte ve üç ay sonra venöz kan örnekleri alındı. Elde edilen serumdan CRP düzeyleri Bio B cihazı ile turbidimetri yöntemi ile ölçüldü; 0-6 ng/dl arası değerler normal kabul edildi.

**Prokoagulan aktivitenin ölçümü:** Bir ml 0.1 M'lık trisodyum sitrat içeren tüplere alınan 9 ml kan 2500 rpm'de 15 dakika süreyle santrifüj edildi. Plazma süpernatantının 1/3'lük kısmı plastik pipet kullanılarak plazmanın yarısına kadar daldırılarak yerleştirildi. Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve doku plazminojen aktivatör (t-PA) düzeyleri kitlerle ELISA metodu kullanılarak üretici firmanın (Biopool TintElize, Sweden) belirttiği prosedürle kantitatif olarak ng/mL biriminde ölçüldü. Normal olarak PAI-1 için 4-43 ng/mL, t-PA için 1-20 ng/mL arası değerler kabul edildi. Von Willebrand faktör (vWF) düzeyleri; platelet aglütinasyon yöntemi ile vWF'ün ristocetin kofaktör aktivitesini belirleyen reagenler (DADE BEHRING – GERMANY) kullanılarak ölçüldü ve % 12.5-37.5 arası değerler normal olarak kabul edildi. Plazminojen düzeyleri; streptokinaz reageni ve plazmin substratı (DADE BEHRING – GERMANY) kullanılarak ölçüldü ve % 75-140 arası değerler normal olarak kabul edildi. Fibrinojen düzeyleri ise, reagenler kullanılarak (DADE BEHRING – GERMANY) koagülometrik yöntemle g/L olarak elde edildi, 1.8-3.5 g/L arası değerler normal olarak kabul edildi.

**İstatistiksel Analiz:** Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma, sürekli olmayan değişkenler oran olarak ifade edildi. Sürekli olmayan değişkenlerde gruplar arasındaki karşılaştırma Ki-kare testi ile yapıldı. İki grup arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırması Mann Whitney U testi ile yapıldı. Başvuru sırasında, 24. saatte ve üç ay sonraki CRP değerlerinin karşılaştırılmasında ANOVA'nın tekrarlayan ölçümler yöntemi kullanıldı. Sayısal veriler arasındaki ilişki iki yönlü olarak Pearson testi ile araştırıldı, p<0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Klinik özellikler ve risk faktörleri yönünden gruplar arasında fark yoktu (Tablo 1). Başvuru sırasında, hastaların 36'sı (%70) kararsız anjina, 9'u (% 17) stabil anjina, 6'sı (% 13) atipik anjina karakterinde ağrı tanımlıyordu. Tüm olguların koroner anjiyografi sırasında ölçülen sol ventrikül diyastol sonu basınçları normal sınırlarda idi ve anjiyografi süresince kalp hızı ve ritimlerinde anormal bulguya rastlanmadı.

Koroner yavaş akım; 51 hastanın 37'sinde LAD'de, 35'inde Cx'de, 31'inde RCA'de saptandı. Düzeltilmiş TIMI kare sayısı ortalama değerleri, LAD arter için 49±22, Cx arter için 41±11,

RCA arter için  $46 \pm 10$  olarak bulundu. TIMI kare sayısına göre, KYA'nın dominant olduğu koroner artere göre sınıflama yapıldığında, 23 hastada LAD'de, 15 hastada Cx'de, 13 hastada RCA'da koroner yavaş akım daha belirgindi. Hastalar yavaş akımın olduğu damar sayısına göre sınıflandırıldığında; 16 hastanın üç damarında, 21 hastanın iki damarında, 14 hastanın sadece bir damarında KYA mevcuttu.

Başvuru sırasında, 24. saatte ve üç ay sonraki CRP düzeyleri her iki grupta benzer bulundu. Yine CRP'nin başvuru sırasında, 24. saatte ve üç ay sonraki değerleri gruplar içinde farklılık göstermiyordu (Şekil 1) (Tablo 2).

Fibrinojen, plazminojen, t-PA, PAI-1 ve vWF düzeyleri ise benzer şekilde her iki grup arasında farklılık göstermiyordu. Sayısal veriler tablo 2'de sunulmuştur.

Düzeltilmiş TIMI kare sayısına göre, koroner yavaş akımın dominant olduğu koroner arterler arasında CRP, fibrinojen, plazminojen, t-PA, PAI-1 ve vWF düzeyleri arasında fark bulunmadı. Damar sayısına göre hastalar sınıflandırıldığında, üç koroner arterinde de KYA saptanan hastalarla bir veya iki damarında KYA olan hastalar arasında da alınan sonuçlar açısından fark yoktu.

**Tablo 1. Çalışma gruplarının genel özellikleri ve risk faktörleri**

Göstergeler	KYA (n=51)	NKA (n=44)	p
Yaş (yıl)	53±10	54±6	AD
Cinsiyet (E/K)	31/22	26/18	AD
Vücut Kitle İndeksi (kg /m <sup>2</sup> )	27.3±3.6	26.4±4.7	AD
Pozitif aile öyküsü (%)	24	21	AD
Total-Kolesterol (mg/dl)	182±34	178±22	AD
LDL-Kolesterol (mg/dl)	136±21	138±25	AD
HDL-Kolesterol (mg/dl)	34±9	38±11	AD
Sigara içiciliği (%)	32	27	AD
Sistolik kan basıncı (mm/Hg)	132±9	128±8	AD
Diastolik kan basıncı (mm/Hg)	78±6	75±9	AD
Kalp hızı (atım/dk)	74±11	69±4	AD
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	64±5	65±6	AD

AD: Anlamlı değil, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, KYA: Koroner yavaş akım, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, NKA: Normal koroner akım

**Tablo 2. Çalışma grupları arasında inflamatuvar ve prokoagulan aktivitenin karşılaştırılması**

Göstergeler	KYA (n=51)	NKA (n=44)	p
CRP (ng/dl)			
Başvuruda	7.26±4.2	6.43±2.8	AD
24. saatte	7.84±1.3	6.32±2.5	AD
Üç ay sonra	6.37±2.4	6.18±3.3	AD
Fibrinojen (g/L)	2.66±2.42	2.68±3.12	AD
Plazminojen (%)	82.5±28.4	79.3±31.8	AD
PAI-1 (ng/ml)	16.9±33.1	14.7±29.3	AD
t-PA (ng/ml)	9.6±13.3	8.4±11.7	AD
VWF (%)	15.6±3.5	13.5±4.1	AD

AD: Anlamlı değil, CRP: C-reaktif protein, KYA: koroner yavaş akım, NKA: normal koroner akım, PA-1: plazminojen aktivatör inhibitör-1, t-PA: doku plazminojen aktivatörü, VWF: Von Willebrand Faktörü

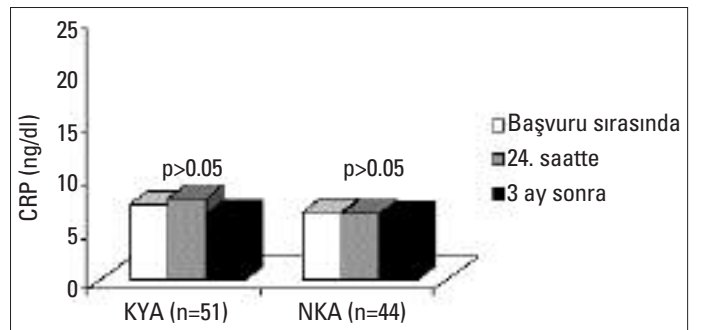
## Tartışma

Koroner kan akımındaki yavaşlama, birçok çalışmada tanımlanmasına rağmen halen net bir klinik antite değildir ve sendrom X'in bir alt grubu olabileceği öne sürülmektedir (5,11,12). Uzun süreli takiplerde, KYA olanlarda tekrarlayan iskemi ve miyokard infarktüsü gelişme sıklığının, sağlıklı bireyle göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (13).

Koroner yavaş akımlı hastalarda sendrom X'ten farklı olarak efor testinde iskemik ST depresyonu ve efor anjinası her zaman kliniğe eşlik etmeyebilir (14). Yine KYA olan hastalarda sendrom X'in aksine göğüs ağrısı daha çok kararsız karakterdedir (11,15,16). Benzer şekilde, çalışmamızdaki KYA'lı hastaların büyük bir çoğunluğunda istirahat anjinası ve başvuru sırasında göğüs ağrısı saptanmıştır.

Koroner darlığı olan ve olmayan hastalarda, koroner vazodilatör yanıtın azalmasından mikrovasküler fonksiyon bozukluğu sorumlu tutulmaktadır. Koroner darlığı olan hastalarda, küçük koroner damarların disfonksiyonu genellikle ateroskleroza bağlanmıştır. Ancak, KYA olan hastalardaki mikrovasküler disfonksiyondan, endotelial ve nonendotelial fonksiyonlarda bozulma, (17) vazokonstriktör yanıtın artması, (18) endotelinin fazla salınması (19) ve anormal nöral uyarılar (20) sorumlu tutulmaktadır. Bu hastalarda adenosinin miyokard iskemisi ile ağrı arasındaki bağlantıyı oluşturduğu düşünülmektedir (21). Ancak, birçok farklı görüşe rağmen, bu hastalardaki koroner vazodilatör rezerv anormalliğinden sorumlu tutulan etyoloji hala netleşmemiştir.

Çalışmaların bir kısmında KYA'nın koroner anjiyografi ile gösterilemeyen küçük koroner arterlerdeki patolojiden kaynaklandığı ileri sürülürken (22), bazı çalışmalarda ise, bu hastalarda küçük damar hastalığı olmadığı bildirilmiştir (1). Suzuki ve ark. (23), 19 sendrom X hastasının 18'inde (%93), buna karşın 10 kontrol hastasının yalnızca birinde (%10) küçük intramiyokardiyal damarlarda, büyük ölçüde mediyal kalınlaşmaya bağlı orta ya da ağır arteriyoskleroz bildirmişlerdir. Buna ek olarak kapiller endotelinde şişme ve küçük arter ve arteriyollerde perivasküler fibrozis de saptanmıştır (23). Benzer şekilde, KYA olan hastalarda yapılan histopatolojik çalışmalarda, intramiyokardiyal arteriyollerde inflamasyonu düşündüren yama tarzında fibrozis, interstisyumda fibrin depolanması ve endotelial kalınlaşma saptanmıştır (24,25). Pakdemir ve ark. (26) KYA saptanan hastalarda, intravasküler ultrason kullanarak,



**Şekil 1. Çalışma grupları içinde başvuru sırasında, 24. saatte ve üç ay sonraki CRP değerlerinin karşılaştırılması. CRP: C-reaktif protein, KYA: Koroner yavaş akım, NKA: Normal koroner akım**

epikardiyal arterler boyunca longitudinal uzanan yaygın kalsifikasyon ve intimal kalınlıkta artma tespit etmişlerdir. Ek olarak, intimal kalınlık ile fraksiyone akım rezervi arasında negatif ilişki bulmuşlar ve koroner yavaş akımın diffüz aterosklerozun bir bulgusu olabileceğini ileri sürmüşlerdir (26).

Tüm bu sonuçlar, hastalığın patogenezinde koroner anjiyografi ile tespit edilemeyen erken aterosklerozun ve inflamatuvar bir sürecin rolü olabileceğini düşündürmektedir. Ancak, bizim sonuçlarımız, hastaların göğüs ağrısı sırasında ve takiplerinde, biyokimyasal anlamda CRP ile belirlenen inflamasyonun olmadığını göstermektedir. Bulgularımızı incelediğimizde, koroner akım rezervinin bir göstergesi olarak kabul edilen TIMI kare sayısı ile CRP düzeyleri arasında da ilişki olmadığı görülmektedir. Bu sonuçlar, hastalığın patogenezinde suçlanan mikrovasküler fonksiyon bozukluğundan inflamasyonun sorumlu olmadığını düşündürmektedir. Bu görüş, histopatolojik araştırmaların sonuçları ile çelişkili gibi görünmektedir. Ancak, küçük koroner damarlardaki perivasküler fibroz ve mediyal hipertrofi gibi değişikliklerin nörohormonal uyarılara da eşlik ettiği de bilinmektedir (27). Bu durum, çalışmalarda tanımlanan histopatolojik bulguların, hastalığın etyolojisinden sorumlu tutulan sempatik aktivite artışına bağlı olabileceğini düşündürmektedir (20). Aynı çalışmaların hiçbirisinde CRP düzeylerine bakılmamıştır.

C-reaktif protein yükselmesi, hastalık sürecinde inflamasyon olup olmadığını göstermek ve hastalığın aktivitesini belirlemek açısından önemlidir (28). Ayrıca, CRP yüksekliği akut geçici inflamasyonun yanı sıra, kronik inflamasyonun ve gelecekteki ateroskleroz riskinin de önemli belirleyicisidir (29). Çalışmamızda, grup içinde ve gruplar arasında, kardiyak risk faktörleri yönünden anlamlı fark bulunmamıştır. Bu durum, CRP düzeylerinin risk faktörlerinden bağımsız olarak değerlendirilmesini sağlamıştır.

C-reaktif protein ile belirlenen sistemik inflamatuvar yanıt; endotel etkilerinin vazodilatörden vazokonstriktöre, antikoagülandan prokoagülana dönüşmesinde önemli rol oynamaktadır (30,31). Koroner arterlerde erozyon ve fissür gibi gösterilebilir histolojik değişikliklerin yokluğunda, endotel fonksiyonlarının inflamasyonla aktive olması, lümen yüzeyinde doku faktörü ile trombosit ve lökosit adezyon reseptörü ekspresyonunun indüklenmesine, PAI-1 üretilmesine ve t-PA üretiminin inhibe edilmesine neden olmaktadır (32,33). Ayrıca yüksek CRP düzeylerinin, fibrinojen gibi dolaşan pıhtılaşma faktörlerini artırdığı da bilinmektedir. Çalışmamızda, vWF düzeylerinin normal sınırlarda saptanması, hastalarda inflamasyonla uyumlu endotel aktivasyonunun olmadığı lehine yorumlanabilir (34). Dolayısıyla, KYA olan hastalarda saptadığımız normal CRP düzeylerine ek olarak, koagülasyon aktivitesinde de herhangi bir artış olmaması, hastalığın patogenezinde inflamasyonun indüklediği prokoagülan aktivitenin rolünün olmadığını düşündürmektedir.

## Kaynaklar

1. Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, De Geest H, Piessens J. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with "slow dye progression" in the coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 23: 117-20.
2. Cesar LA, Ramires JA, Serrano Junior CV, et al. Slow coronary run-off in patients with angina pectoris: clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 605-13.
3. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Masearanhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries, a new angiographic finding. *Am Heart J* 1972; 84: 66-71.
4. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count. A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879-88.
5. Goel PK, Gupta SK, Aggarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in Syndrome X. *Angiology* 2001; 52: 507-14.
6. Wilson RF, White CW. Intracoronary papaverine: an ideal coronary vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation* 1986; 73: 444-51.
7. Vrints C, Herman AG. Role of the endothelium in the regulation of coronary artery tone. *Acta Cardiol* 1991; 46: 399-418.
8. Cannon RO 3rd, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338-43.
9. 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: 964-72.
10. Cermak J, Key NS, Bach RR, Balla J, Jacop HS, Verceletti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82: 513-20.
11. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon - a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97: 197-202.
12. Yazıcı M, Demircan S, Aksakal E, et al. Yavaş koroner akımlı hastalarda plazma insülin, glukoz, lipid düzeyleri ve düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile ilişkisi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3: 222-6.
13. Chambers J, Bass C. Chest pain with normal coronary anatomy: a review of natural history and possible etiologic factors. *Prog Cardiovasc Dis* 1990; 33: 161-84.
14. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 807-14.
15. Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE, et al. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-III Trial). *Am J Cardiol* 1994; 74: 531-7.
16. Nava Lopez G, Monteverde C, Jauregui R, et al. X syndrome: angiographic findings. *Arch Inst Cardiol Mex* 1989; 59: 257-65.
17. Chauhan A, Mullins PA, Taylor G, Petch MC, Schofield PM. Both endothelium-dependent and endothelium independent function is impaired in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 1997; 18: 60-4.
18. Koren W, Koldanov R, Peleg E, Rabinowitz B, Rosenthal T. Enhanced red cell sodium-hydrogen exchange in microvascular angina. *Eur Heart J* 1997; 18: 1296-9.
19. Yazıcı M, Balcı B, Demircan S, et al. Yavaş koroner akımlı hastalarda plazma ET-1 düzeyleri ve düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002; 30: 466-72.
20. Adamopoulos S, Rosano GM, Ponikowski P, et al. Impaired baroreflex sensitivity and sympathovagal balance in syndrome X. *Am J Cardiol* 1998; 82: 862-8.
21. Yeşildag O, Yazıcı M, Yılmaz Ö, Uçar R, Sağkan O. The effect of aminophylline infusion on the exercise capacity in patients with syndrome X. *Acta Cardiol* 1999; 54: 335-7.
22. Peng SK, French WJ. Morphological changes in small vessels on endomyocardial biopsy. *Ann Clin Lab Sci* 1986; 16: 180-8.



23. Suzuki H, Takeyama Y, Koba S, Suwa Y, Katagiri T. Small vessel pathology and coronary hemodynamics in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol* 1994; 43: 139-50.
24. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: Clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37: 375-81.
25. Opher D, Zebe H, Weihe E, et al. Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981; 63: 817-25.
26. Pakdemir H, Çamsarı A, Parmaksız T. Yavaş koroner akım diffüz ateroskelrozun bir bulgusu olabilir: FFR ve IVUS çalışması. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2003; 31: 270-8.
27. Baumgart D, Haude M, Gorge G, et al. Augmented alpha-adrenergic constriction of atherosclerotic human coronary arteries. *Circulation* 1999; 99: 2090-7.
28. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in active coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-72.
29. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. 1996; 312: 1061-5.
30. Vallance P, Collier J, Bhagat K. Infection, inflammation and infarction: does acute endothelial dysfunction provide a link. *Lancet* 1997; 349: 1391-5.
31. Kinlay S, Selwyn AP, Libby P, Ganz P. Inflammation, the endothelium and the acute coronary syndromes. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 32(Suppl): S62-6.
32. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-50.
33. Munro JM, Cotran RS. The pathogenesis of atherosclerosis: atherogenesis and inflammation. *Lab Invest* 1988; 58: 249-61.
34. Ruggeri ZM. Structure and function of von Willebrand factor. *Thromb Haemost* 1999; 82: 576-84.