

# Yavaş Koroner Akımı Olan Hastalarda Plazma Endotelin-1 Düzeyleri ve Düzeltilmiş TIMI Kare Sayısı ile İlişkisi

Dr. Mustafa YAZICI, Dr. Bahattin BALCI, Dr. Sabri DEMİRCAN, Prof. Dr. Osman YEŞİLDAĞ,  
Prof. Dr. Olcay SAĞKAN, Doç. Dr. Mahmut ŞAHİN, Doç. Dr. Özcan YILMAZ  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

## ÖZET

**Amaç:** Sağlıklı bireylerle yavaş koroner akımlı hastalar arasında endotelin-1 (ET-1) düzeylerinin karşılaştırılması ve ET-1 ile düzeltilmiş TIMI kare sayısı (cTFC) ilişkisinin araştırılması.

**Yöntem:** 31 yavaş koroner akımlı hasta (grup A) ve 15 sağlıklı kişide (grup B) istirahat ET-1 düzeyleri gruplar arasında karşılaştırıldı. Aynı zamanda düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile ET-1 arasındaki ilişki araştırıldı.

**Bulgular:** İstirahat ET-1 düzeyleri yavaş koroner akımlı hastalarda (grup A) sağlıklı bireylerle (grup B) karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulundu. ( $4.348 \pm 1.3$  pg/ml- $2.524 \pm 0.5$  pg/ml,  $p < 0.001$ ). Sol ön inen arterinde (LAD) düzeltilmiş TIMI kare sayısı yüksek olan yavaş koroner akımlı hastalarda ET-1 düzeyi, circumflex (Cx) ( $p < 0.02$ ) ve sağ koroner artere (RCA) ( $p < 0.03$ ) göre daha yüksek saptandı. (LAD;  $5.826 \pm 0.75$  pg/ml, Cx;  $4.115 \pm 1.17$  pg/ml, RCA;  $3.894 \pm 1.49$  pg/ml) Yavaş koroner akımın Cx ve RCA'da dominant olduğu hastalarda, cTFC ile ET-1 düzeyleri arasında ilişki saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Damar sayısına göre hastalar sınıflandırıldığında 3 koroner arterinde yavaş koroner akım olan hastalarda ET-1 düzeyleri en yüksek olarak saptandı. (3 damar;  $5.779 \pm 1.2$  pg/ml, 2 damar;  $4.227 \pm 1.16$  pg/ml, 1 damar;  $3.411 \pm 0.7$  pg/ml,  $p < 0.001$ )

**Tartışma:** Yavaş koroner akım olan hastalarda istirahat ET-1 düzeyleri sağlıklı bireylere göre yüksektir ve düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile korelasyon gösterir. Yavaş koroner akımı olan hastalardaki göğüs ağrısının oluşumunda endotelin-1 artışı sorumlu olabilir. *Türk Kardiyol Dern Arş 2002; 30:*

**Anahtar kelimeler:** Yavaş koroner akım, endotelin-1, düzeltilmiş TIMI kare sayısı

Miyokard iskemisini düşündüren anjinal yakınmaları olan ve anjiyografide koronerleri normal saptanan hastalarda göğüs ağrısının nedenini açıklamak klinikte sık karşılaşılan bir sorundur. Göğüs ağrısı olan ve miyokard iskemisinin efor testi veya miyokard

perfüzyon sintigrafisi ile ortaya konduğu, ancak normal koroner anatomisine sahip hasta grubu kardiyak sendrom X olarak adlandırılmıştır (1). Birçok araştırmada kardiyak sendrom X olarak kabul edilen hasta grubunda miyokard iskemisini gösteren egzersiz testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi ve semptomları açıklayacak mekanizma olarak koroner akım rezervinde anormallik olasılığı incelenmiş; pacing stresi, papaverin, asetilkolin, dipiridamol ve adenozin gibi mikrovasküler dilatatörlerle koroner akım rezervinin kısıtlı olduğu ortaya konmuştur (2-5). Epikardiyal koroner arterleri normal bulunan ve sendrom X'in bir alt grubu olup olmadığı tartışmalı olan, yavaş koroner akımlı (YKA) hastalardaki anjiyografik bulgunun etyopatogenezi hakkındaki bilgiler yetersiz olmakla birlikte bu hastalığın temelinde koroner mikrovasküler dirençte artma olduğu öne sürülmektedir (6). Bu hastalarda yapılan egzersiz testleri ve sintigrafik çalışmalar genellikle iskemik açıdan negatif sonuçlar vermiştir (7,8). YKA'yı belirlemek için Gibson ve ark.(9) koroner akım hızını belirlemek amacıyla koroner ostiumdan distalde belirlenen hedef noktaya kontrastın ulaşması için geçen film kare sayısını hesaplamışlar ve "düzeltilmiş TIMI kare sayısı" (corrected TIMI frame count-cTFC) kavramı ortaya çıkarmıştır. Sendrom X'li hastalarda miyokard iskemisi ve anjina patogenezinde endotelden kaynaklı gevşetici faktöre (EDRF) bağımlı vazodilatasyonda bozulmanın katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Bu bozulma primer olarak endotel fonksiyon bozukluğu sonucu oluşabileceği gibi anjiyografide görülemeyen mikroskopik anatomik lezyonlar sonucu olabilir. Bu tür mikrovasküler anjinalı hastalarda bozulmuş endotelden salınan endotelin-1'in (ET-1) hastalık patofizyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmüş ve sendrom X'li hastalarda yapılan birçok araştırmada ET-1 düzeylerinin kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (10,11). Bununla birlikte "YKA"lı

Alındığı tarih: 4 Nisan 2002, revizyon 25 Haziran 2002  
Yazışma adresi: Dr. Mustafa Yazıcı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi 55139 Kurupelit - Samsun  
Tlf: (0362) 457 6000 - 3489 E-posta: drmeyaz@hotmail.com

olarak tanımlanan hasta grubunda ET-1 ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. Biz çalışmamızda anjinal yakınmaları olan, EKG ve efor testinde iskemi saptanmayan ve anjiyografide YKA saptanan hastalardaki ET-1 düzeylerini, kontrol grubundakilerle karşılaştırdık ve düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile ET-1 düzeyleri arasındaki ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

## GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmaya 1998-2001 yılları arasında kardiyoloji kliniğine anjinal yakınmalarla başvuran ve kardiyak kateterizasyonda YKA saptanan 31 hasta (22 erkek 9 kadın ortalama yaş  $55\pm 10$  yıl) alındı (Grup A) (Tablo 1). Ek olarak koroner anjiyografileri normal olan 15 sağlıklı kişiden oluşan (9 erkek, 6 kadın; yaş ortalaması  $54\pm 12$ ) (Grup B) kontrol grubu alındı. Hastaların hepsinde, standart Bruce protokolu uygulanarak yapılan maksimal egzersiz testi iskemik açıdan negatif olarak saptandı.

Her iki grupta EKG, egzersiz testi ve transtorasik ekokardiografi normal sınırlarda idi. Çalışmaya alınan hastaların hiçbirinde sol ventrikül hipertrofisi veya dilatasyonu, hipertansiyon, kapak hastalığı, bağ dokusu hastalığı, diabetes mellitus, tiroid fonksiyon bozukluğu ve aritmi yoktu. Gruplar arasında hasta grubunda erkek cinsiyeti fazlalığı dışında bazal klinik özellikleri, risk faktörleri ve kan basınçları açısından fark yoktu.

**Serum insülin ölçümü:** Hasta ve kontrol grubundan sabah açlık kan şekeri ve insülin için kan örnekleri alındı. Serum insülin düzeyleri 0-25  $\mu$ /ml arası normal olarak değerlendirildi.

**CRP ölçümü:** Serumda Bio B cihazı ile turbidimetri yöntemi ile yapıldı. CRP için normal serum düzeyleri 0-7 ng/dl kabul edildi.

**Örneklerin toplanması:** Kan örnekleri 5 dakika istirahat sonrası yüzeysel bir venden alındı. Alınan 5 ml kan ethylenediaminetetraaceticacid (EDTA) içeren tüplere alınarak kısa süre içinde  $20^{\circ}\text{C}$  de 4000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Serumlar ayrılarak polypropylene kondu ve  $-70^{\circ}\text{C}$ 'de çalışma gününe kadar saklandı.

**ET-1 Ölçümü:** ET-1 ölçümü için human ET-1 Immunoassay (Parameter®) kiti kullanıldı. Ekstraksiyon prosedürü uygulanan kan örnekleri azot gazı yardımıyla uçurularak elde edilen tortular örnekleme dilüenti ile dilüe edip karıştırıldı. Sonuçlar üzerinde firmanın kitindeki standartlar ve kontrolün, örneklerle okunmasıyla  $\text{pg/ml}$  olarak elde edildi.

**Koroner Anjiyografi:** Hastalara sağ femoral yaklaşımla, Judkins tekniği kullanılarak selektif koroner anjiyografi ve sol ventrikülografi yapıldı. Koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda kraniyal ve kaudal açılandırmalar kullanılarak görüntülendi. Sol ventrikül ve aort basınçları ölçüldü. Arteriyoğrafler 35 mm sinefilm kullanılarak 50 kare/sn hızda kaydedildi.

**TIMI 'frame sayısı':** Opak maddenin ölçümü ve yavaş koroner akım paterninin saptanması için Gibson ve ark'nın<sup>(9)</sup> "TIMI frame count" yöntemi kullanıldı. Opak maddenin koroner arter ostiumuna verildiği ve koroner arterin görül-

düğü kare ilk, opak maddenin distal noktayı ilk görüntülenmesi için gerekli kare ise son kare olarak kabul edildi. LAD için distal bifurkasyon, Cx için distal bifurkasyon sonu ve RCA için posterolateral arterin ilk yan dalı distal nokta olarak alındı. İlk ve son kare arasındaki fark kare sayısı olarak değerlendirildi. LAD'de proksimalden distal çatala olan mesafe diğer koroner arterlere göre daha uzun olduğundan LAD TIMI kare sayısı RCA ve Cx'in TIMI kare sayısından anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Bu nedenle diğer koroner arterlerle birlikte standardize edilebilmesi amacıyla bir sabitle düzeltilmesi gereği doğmuştur. Bu sabiti belirlemek için Gibson, LAD kare sayısını Cx ve RCA den elde edilen kare sayılarının ortalamasına bölmüştür. Sonuç olarak 1,7 sabit katsayısını elde etmiştir. LAD'nin dolması için gereken TIMI kare sayısı 1,7 katsayısına bölünerek LAD için düzeltilmiş TIMI (cTFC) kare sayısı bulundu. Cx ve RCA için bu katsayı kullanılmadı. Ayrıca Gibson, bu hesaplamaları yaptıkları koroner anjiyografileri, 30 kare/saniye hızında çektiklerinden dolayı, biz 50 kare/saniye hıza göre düzeltme uyguladık. Koroner arterlerin dolması için gereken ve koroner arter uzunluğuna göre düzeltilmiş normal kare sayıları LAD için  $36\pm 1$ , Cx için  $22.2\pm 4$ , ve RCA için  $20.4\pm 3$  olarak kabul edildi ve bu değerlerin üzeri YKA olarak değerlendirildi. Düzeltilmiş TIMI kare sayılarından normal kare sayıları çıkarılarak her damar için ortalama düzeltilmiş TIMI kare sayıları bulundu. Ayrıca YKA'nın en belirgin olduğu koroner arterler saptandı ve hasta grubu yavaş akımın belirgin olduğu koroner artere göre gruplandırıldı.

**İstatiksel Analiz:** Sürekli değişkenler ortalama  $\pm$  SD olarak belirtildi. Sürekli olmayan değişkenler oran olarak ifade edildi. Sürekli olmayan değişkenlerde gruplar arasındaki karşılaştırma ki-kare testi ile yapıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırması student-t testi ile yapıldı. Endotelin düzeyleri Levene testi ile normal varyans göstermediğinden logaritmik ve karekök dönüştürme uygulandı. İki den fazla bağımsız grubun karşılaştırılması ANOVA testi, grup iki fark Tukey testi ile yapıldı. Sayısal veriler arasındaki ilişki iki yönlü olarak Pearson testi ile araştırıldı. Endotelin düzeyinin bağımsız prediktörlerini saptamak için lineer regresyon analizi yapıldı.  $P < 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tüm istatistiksel işlemlerde SPSS 8.0 yazılımı kullanıldı.

## BULGULAR

Grup A ve B arasında yaş cinsiyet vücut kitle indeksi hiperlipidemi, sigara kullanımı, hipertansiyon, diabetes mellitus açısından fark olmadığı görüldü. Tablo 1'de her iki grubun genel özellikleri görülmektedir.

Hasta grubunda erkek cinsiyet sayısı, plazma insülin ve CRP düzeyi açısından kontrol grubuna göre anlamlı olmayan fark saptandı. Düzeltilmiş TIMI kare sayısı ortalama değerleri sırasıyla LAD için  $43.9\pm 23$ , Cx için  $40.54\pm 12$ , RCA için  $30.30\pm 11$  olarak bulundu. YKA 31 hastanın 21'inde LAD'de



(%67), 29'unda Cx'de (%93), 21'inde RCA'da (%67) bulundu. Ayrıca hastalarda koroner yavaş akımın en belirgin olduğu koroner artere göre sınıflama yapıldığında 5 hastada LAD'de (%16), 20 hastada Cx'de (%64), 6 hastada RCA'da (%20) koroner yavaş akım daha belirgindi (Tablo 2).

**Tablo 1. Yavaş koroner akım grubu ve kontrol grubunun genel özellikleri**

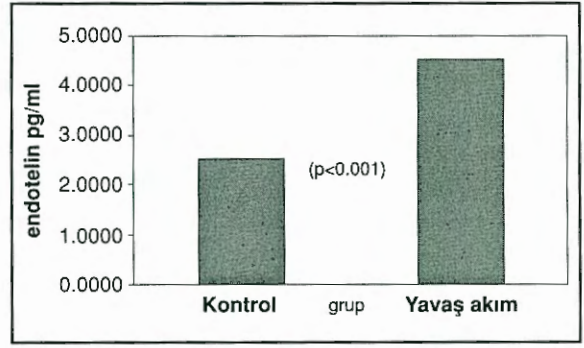
	Yavaş Koroner Akım (n=31) Grup A	Kontrol Grubu (n=14) Grup B	P
Yaş (yıl)	55±10	54±12	AD
Cins (E/K)	22/9	9/6	AD
Vücut Kitle İndeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27±3	26±8	AD
Sigara içen sayısı	7	2	AD
Menopozda olanların sayısı	7	3	AD
Sistolik kan basıncı (mmHg)	130±9	130±8	AD
Diastolik kan basıncı (mmHg)	78±5	75±5	AD
Kalp hızı (atım/dk)	74±11	69±4	AD
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	64±5	65±6	AD
Ağrı süresi (ay)	23±20	0	
Total-Kolesterol (mg/dl)	179±37	176±29	AD
LDL-Kolesterol (mg/dl)	123±27	118±17	AD
HDL-Kolesterol (mg/dl)	39±7	41±9	AD
Trigliserid (mg/dl)	164±58	155±50	AD
CRP (ng/dl)	7±4	6±2	AD
Glukoz (mg/dl)	76±4	82±6	AD
Plazma insülini	15.07	11.12	AD

AD: Anlamlı değil

**Tablo 2. Yavaş koroner akımlı hastalarda cTFC damar özellikleri**

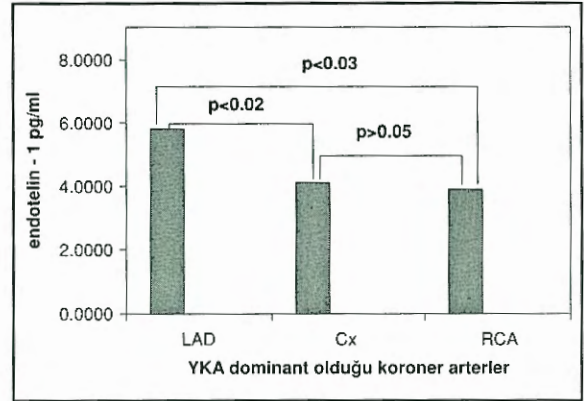
Koroner arter	Ortalama cTFC	Min-maks. cTFC	YKA damar sayısı	YKA dominant arter
LAD	43.9±23.04	(16-147)	21 (%67)	5 (%16)
Cx	40.54±12.28	(22-60)	29 (%93)	20 (%64)
RCA	30.30±11.74	(18-65)	21 (%67)	6 (%20)

Plazma ET-1 düzeyleri, yavaş koroner akımı olan hastalarda normal kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulundu (4,348±1,329 pg/ml ve 2,524±0,556 pg/ml, p<0,001) (Grafik 1).



**Grafik 1.** Yavaş koroner akım ve kontrol grubunun ET-1 düzeyleri

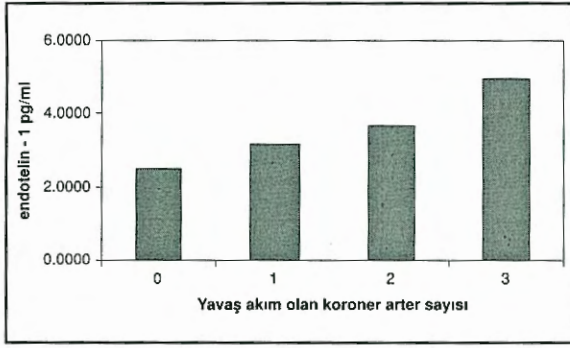
Düzeltilmiş TIMI kare sayısına göre yavaş koroner akımı dominant olan koroner arterler arasında ET-1 düzeyleri farklılık göstermekteydi. (LAD; 5,826±0,75, Cx; 4,115±1,17 ve RCA; 3,894±1,49. p<0,018). YKA'ı dominant olan LAD hastalarında ET-1 düzeyi Cx (p<0,02) ve RCA (p<0,03) dominant olanlara göre daha yüksekti. Cx ve RCA yavaş akımı dominant olan hasta grubunda cTFC ile ET-1 düzeylerinin arasında fark yoktu (p>0,05) (Grafik 2).



**Grafik 2.** Yavaş koroner akımın dominant olduğu koroner artere göre gruplandırılan hastaların ET-1 ortalaması

Damar sayısına göre hastalar sınıflandırıldığında üç koroner arterde de YKA saptanan hastalarda ET-1 düzeyi en yüksek bulundu (p<0,001). Kontrol grubu ile bir ve iki damarda YKA olan hastalar arasında fark yoktu (p>0,05) (Kontrol: 2,524±0,556 pg/ml, 1 damar: 3,177±0,528 pg/ml, 2 damar: 3,674±1,255 pg/ml ve 3 damar: 4,99±1,154 pg/ml) (Grafik 3).

Yavaş koroner akım saptanan hastalarda LAD ve Cx'in düzeltilmiş TIMI kare sayılarının lineer regresyon analiziyle ET-1 düzeyinin bağımsız prediktörü olduğu saptandı (sırasıyla p=0,024, p=0,016) (sırasıyla β=0,295, β=0,395).



Grafik 3. Yavaş koroner akımı olan koroner arter sayısına göre gruplandırılan hastaların ET-1 ortalaması

Sürekli değişkenlerin (yaş, vücut kitle indeksi, kan basıncı, ejeksiyon fraksiyonu, LAD cTFC, Cx cTFC, RCA cTFC) korelasyon analizinde ET-1 düzeyinin sadece LAD ve Cx'in düzeltilmiş TIMI kare sayılarıyla orta derecede ilişkili olduğu saptandı. (sırasıyla  $r=0,56$ ,  $p<0,001$ ,  $r=0,59$ ,  $p<0,001$ ) RCA'nın düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile ET-1 düzeyi arasında ilişki olmadığı bulundu ( $p>0,05$ ).

YKA olan hastaların düzeltilmiş TIMI kare sayıları toplandı ve toplam cTFC'ların 25, 50, 75 percentilleri saptandı. (sırasıyla 94.25, 115.20, 130.50) Yirmi-beşinci percentilin altında 7 hasta, 25-50 aralığında 17 hasta, 75 percentil üzerinde 7 hasta bulunuyordu. Düzeltilmiş TIMI kare sayılarına göre ayrılan yavaş koroner akım hastalarında 75 percentil üzerinde bulunan hastalarda ET-1 düzeyi, 25 percentil altında ( $p<0,01$ ) ve 25-50 percentil arasındaki ( $p<0,01$ ) grupta bulunan hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak farklıydı. (sırasıyla ET-1;  $3,441\pm0,70$  pg/ml,  $4,227\pm1,16$  pg/ml ve  $5,779\pm1,02$  pg/ml.  $p<0,001$ )

## TARTIŞMA

YKA ilk kez 1972'de anjiyografik bir bulgu olarak tanımlanmıştır (12). Kemp (1) 1973 yılında yazdığı bir editöryal değerlendirmede bu hastalıktaki göğüs ağrısının nedeninin belirsizliğini vurgulamak amacıyla "Sendrom X" terimini kullanmıştır. Hastaların önemli bir kısmını kadınların oluşturması, ağrıyı ortaya çıkaran etkenler ve yerleşimi açılarından koroner arter hastalığı için atipik bir göğüs ağrısı bulunması, semptomların ağır ve kısıtlayıcı olması, iskemik görünen egzersiz testiyle miyokard iskemisini doğrulayıcı kanıtlar arasında kararlı bir ilişki bulun-

maması ve geleneksel antiiskemik tedaviyle alınan yanıtların yetersiz olması Sendrom X'in belirleyici özellikleridir. Bu hastalarda etyopatogenez olarak vazomotor bozukluklar, oksijen hemoglobin uygunsuzluğu, mikrovasküler hastalık, vazomotor ve endotel disfonksiyonu suçlanmıştır (13,14).

Sendrom X tanısı için egzersiz testinin mutlaka pozitif olması gerektiği tartışmalıdır (15,16). Tweddel ve ark.(15) sendrom X'li hastaların %70'inde egzersiz testini negatif olarak bulurken, Yeşildağ ve ark.(17) aynı hasta grubunda yaptığı bir çalışmada egzersiz testinin %80 ve talyum sintigrafisinin %95 oranında iskemik açıdan anlamlı olduğunu göstermişlerdir. Çalışmalarda Sendrom X'in bir alt grubu olduğu öne sürülen YKA hastalarının egzersiz testleri ve talyum sintigrafileri iskemik açıdan genellikle negatif bulunmaktadır (7,8). Bizim çalışmamıza alınan hastaların hepsinde egzersiz testi negatif olarak bulundu.

Kardiyak sendrom X'de ağırlı uyaranlara karşı artmış bir yanıt sözkonusudur. Ağrıya duyarlılığın artışı birçok çalışmada farklı yöntemlerle gösterilmiştir (18-20). Bertolett ve ark.nın (21) yaptığı bir çalışmada yavaş koroner akım olgularında göğüs ağrısından koroner vazodilatatör rezervin azalması ve adenozin salınımının anormal artışı sorumlu tutulmuştur. Yeşildağ ve ark.nın (22) sendrom X'li hastalarda yaptığı bir çalışmada aminofilin infüzyonu ile egzersiz kapasitesi ve ağrı eşliğinde artış olduğu gösterilmiştir.

YKA olgularında göğüs ağrısını açıklamak için ileri sürülen hipotez, miyokardiyal interstisyumda potasyum birikiminin arttığı yönündedir (23). Galassi ve ark.(24) sendrom X'de akım rezervinin kontrollerden anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir. Tambe ve ark.(12) YKA'ın intrakoroner dipiridamol injeksiyonu ile normale döndüğünü belirtirken nitrogliserinle akımda düzelme görülmemiştir. Bunun nedeni, nitrogliserin 200µ'dan küçük arteriyollere etkisi yoktur, dipiridamol 200µ'dan küçük çaplı arterleri de dilate edebilir. Tüm bulgular bu olgularda temelde mikrovasküler düzeyde patoloji olduğu düşüncesini desteklemektedir.

Kardiyak sendrom X'le miyokard iskemisi arasındaki metabolik ilişkiyi göstermek amacıyla yapılan birçok çalışmada koroner sinüs kanındaki laktat ekstraksiyonunda anlamlı bir artış gösterilememiştir (1,13,25,26). YKA'lı hastalarda Davutoğlu ve ark.(27),



Yaymacı ve ark.nın<sup>(28)</sup> pacing yöntemiyle yaptıkları çalışmalarda koroner sinüs kanında laktat ekstraksiyonunda anlamlı bir artış bulunmamıştır.

Sendrom X ve YKA'lı hastalarda vazodilatatör rezervin azalmasında sol ventrikül diastol sonu basıncındaki artışın da önemli olduğu belirtilmekle birlikte (2,29) bu gruptaki hasta sayıları oldukça azdır. Bizim çalışmamızda tüm hastalarda sol ventrikül diastol sonu basınçları normal olarak bulunmuştur.

YKA saptanan 6 hastanın sağ ventrikül biyopsilerinde miyofibriler hipertrofi ile beraber küçük çaplı koroner arterlerde fibromusküler hiperplazi saptanmıştır. Bu anatomopatolojik bulgular koroner akım azalmasına yol açan koroner direnç artışından sorumlu olabilir (14,30). YKA olgularının sol ventrikül endomiokardiyal biyopsilerinin ışık ve elektron mikroskopik çalışmasında akım direncinde artışla sonuçlanabilecek küçük damar hastalığını düşündüren yama tarzında histopatolojik anormallikler saptanmıştır (31). Bu hastalarda hücre ödemi ve endotelial kalınlaşma lümen çapında azalmayla sonuçlanmaktadır ve tüm bu histopatolojik bulguların intrakoroner dipiridamol injeksiyonu ile düzelen fonksiyonel, mikrovasküler obstrüksiyona eşlik ettiği gösterilmiştir (31).

Mikrovasküler anjinalı hastalarda bozulmuş endotelin salınan ET-1'in hastalık patofizyolojisinde aktif rol oynayacağı düşünülmektedir (32). Bununla birlikte ET'in anjina oluşturma mekanizması halen tartışmalıdır. Kardiyak sendrom X'li hasta gruplarında yapılan birçok çalışmada (10,11,33,34) istirahat ve egzersiz sırasındaki endotelin-1 düzeyleri kontrollere göre yüksek bulunmuş olmakla beraber anlamlı sonuçların çıkmadığı çalışmalar da (35-37) vardır.

Kardiyak sendrom X ve endotelin ile yapılan çalışmalarda anjiyografik olarak YKA'dan söz edilmektedir. Literatür incelenmesinde, YKA olan hastalarda, sağlıklı gruba göre ET-1 düzeyi ve düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile ET-1 arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmayla karşılaşmadık. Çalışmamızda YKA'lı hastalardaki bazal ET-1 düzeyleri sağlıklı kişilerle karşılaştırıldığında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Çalışmaya alınan hasta grubunda plazma glukoz, LDL ve trigliserid düzeyleri normal olarak saptanmıştır. LDL ve trigliseridin invitro ve invivo çalışmalarda ET-1 düzeyini artırdığı ve kardiyak sendrom X'li hastalardaki hiperlipidemi sıklığı gözö-

nüne alınırsa (38,39) bu açıdan bakılınca YKA ayrı bir klinik antite olarak düşünülebilir. Çalışmamızda ET-1 düzeyleri ile glukoz, LDL, trigliserid ve total kolesterol arasında korelasyon bulunmadı. Ayrıca hasta grubu ile kontrol grubu arasında insülin düzeyi açısından istatistiksel olarak fark yoktu.

Çalışmada düzeltilmiş TIMI kare sayısına göre YKA'ı en fazla olan arterlerde ET-1 düzeyleri değişmekteydi. TIMI kare sayısı LAD'de en yüksek bulunan hastalarda ET-1 düzeyi, RCA ve Cx'de TIMI en fazla olanlara göre daha yüksekti. Bu durum LAD arterin boyutu ve beslediği alanın fazla oluşuyla açıklanabilir. Damar sayısına göre hastalar sınıflandırıldığında, her üç koroner arterinde YKA saptanan hastalarda ET-1 düzeyi en yüksek bulundu. Bir veya iki damar tutulumu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. YKA saptanan hastaların LAD ve Cx arterlerinde ölçülen düzeltilmiş TIMI kare sayısının ET-1 düzeyinin bağımsız öngörücüsü olduğu saptandı. RCA için böyle bir ilişki yoktu.

Çalışmamızda sürekli değişkenlerin (yaş, vücut kitle indeksi, ağrı süresi, kan basıncı, lipidler, glukoz, LAD-cTFC, Cx-cTFC, RCA-cTFC) korelasyon analizinde ET-1 düzeyi sadece LAD-cTFC ve Cx-cTFC ile orta derecede ilişkili bulundu. LAD-cTFC ve Cx-cTFC ile ET-1 arasındaki (RCA-cTFC ile olmayan) bu ilişkiyi sol ventrikül bölgesindeki ET-1 yoğunluğu ve dağılımı açıklayabilir. Gaspardone ve ark.nın (39) bir katekolamin analogu olan metaiyodobenzilguanidin ile yaptığı miyokard uptake incelemesinde sendrom X'li pek çok hastada yaygın bölgesel defektler gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada küçük doku bölgelerinin (<2-3 cm<sup>2</sup>) kullanıldığı ve bunların varyasyon katsayılarının karşılaştırıldığı sendrom X'li hasta grubunda kan akımında büyük bir heterojenlik gözlenmiş fakat herhangi bir anatomik bölgesel kan akımı anormalliğine rastlanmıştır (24). Bu iki çalışma ışığında hastaların koroner arterlerindeki YKA'nın heterojenitesini açıklayıcı bir hipotez olarak ET-1'in dağılımı ve bölgesel yoğunluğu etkili olabilir.

Düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile ET-1 düzeyi arasındaki ilişkiyi belirlemek için 31 hastalık çalışma grubumuzu 25, 50, 75 percentillik 3 gruba ayırdık. 75 percentilin üzerinde bulunan hastalarla ET-1 düzeyi ilişkisi ile 25 percentilin altında ve 25-50 percentilde

bulunan hastalarla ET-1 düzeyi ilişkisi arasında anlamlı fark vardı. Bu sonuç ET-1 düzeyinin artışının düzeltilmiş TIMI kare sayısı artışı veya YKA'dan sorumlu olabileceğini göstermektedir.

Sonuç olarak; YKA'lı hastalardaki mikrovasküler anjina patogenezinde ET-1 epikardiyal koroner arterleri etkilemeksizin mikrovasküler düzeyde endotel fonksiyon bozukluğu oluşturarak göğüs ağrısına yol açabilir. ET-1'in YKA'daki rolünün belirlenmesi için daha çok çalışma gerekli olup, çalışmanın PET ve SPECT incelenmeleri ile desteklenmesi gerekmektedir. YKA'nın patogenezinde ET-1'in rolünün açıkça ortaya konmasıyla spesifik ET-1 antagonistleri bu hastalığın tedavisinde yer bulabilir.

## KAYNAKLAR

1. Kemp HG, Vokoanas PS, Cohn PF, Gorlin R: The anginal syndrome associated with normal coronary arteriogram: Reports of six year experience. *Am J Med* 1973;54:735-42
2. Cannon RA, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE: Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1359-73
3. Bortone AS, Hess OM, Eberli FR, et al: Abnormal coronary vasomotion during exercise in patients with normal coronary arteries and reduced coronary flow reserve. *Circulation* 1989;79:516-27
4. Egashira K, Inou T, Hiroka Y, Yamada A: Evidence of impaired endothelium dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993;328:1659-64
5. Holdright D, Lindsay DC, Clarke D, Fox K, Poole-Wilson PA, Collins P: Coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Br Heart J* 1993;70:513-9
6. Rosano GMC, Mavrogeni SI, Kaski JC: Reduced uptake and wash-out of thalium in patients with syndrome X. *Br Heart J* 1994;71(suppl):64
7. Cesar LAM, Ramires JAF, Serrano Jr CV, et al: Slow coronary run-off in patients with angina pectoris: Clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. *Braz J Med Biol Res* 1996;29:605-13
8. Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, De Geest H, Piesens J: Lack of evidence for small vessel disease in a patient with "slow dye progression" in the coronary arteries. *Cath Cardiovasc Diagn* 1991;23:117-20
9. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al: TIMI frame count. A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879-88
10. Kaski JC, Elliot PM, Salamone O, et al: Concentration of circulating plasma endothelin in patients with angina

and normal coronary angiograms. *Br Heart J* 1995;74:620-4

11. Hoffman E, Assennato AP, Donateli M, et al: Plasma endothelin-1 levels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am Heart J* 1998;135:684-8
12. 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
13. Rosano G, Poole-Wilson PA, Collins P et al: Prevalence of syndrome X among 189 consecutive patients with angina and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1994;Suppl 1:265A
14. Masseri M, Yaram 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
15. Tweddel AC, Hutton WM: Thallium scans in syndrome X. *Br Heart J* 1992;68:48-50
16. Anonymous: Syndrome X. *Lancet* 1987 ii:1247
17. Yeşiladağ O, Bernay İ, Örnek E, Şahin M, Sağkan O: Sendrom X'li hastalarda talyum sintigrafisi bulguları. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1994;22:150-5
18. Shapiro LM, Crake T, Poole-Wilson PA: Is altered cardiac sensation responsible for chest pain in patients with normal coronary arteries. *Br Med J* 1988;296:170-1
19. Cannon RO, Cattau EL, Yakshe PN, et al: Coronary flow reserve oesophageal motility, and chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries. *Am J Med* 1990;88:217-22
20. Bradley LA, Richter JE, Scarinci IC, Haile JM, Schan CA: Psychosocial and psychophysical assessments of patients with unexplained chest pain. *Am J Med* 1992;92:5A
21. Bertollett BD, Pepin C: The vascular endothelium as a key to understanding coronary spasm and syndrome X. *Current Opinion Cardiol* 1991;6:496-502
22. Yeşiladağ 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
23. Poole-Wilson PA: Potassium and the heart. *Clin Endocrin Metab* 1984;13:249-68
24. Galassi AR, Crea F, Araujo LI, et al: Comparison of regional myocardial blood flow in syndrome X and one-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;72:134-9
25. Morise AP, Dalal JN, Duval RD: Frequency of oral oestrogen replacement therapy in women with normal and abnormal exercise electrocardiograms and normal coronary arteries by angiogram. *Am J Cardiol* 1993;72:1197-9
26. Arogast R, Bourassa MG: Myocardial function during atrial pacing in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1973;32:257-63



27. **Davutoğlu V, Kurtoğlu N, Dindar İ:** Myocardial ischemia in patients with slow coronary artery flow assessed by coronary sinus blood lactate levels Türk Kardiyol Dern Arş 2000;28:441-8
28. **Yaymacı B, Dağdelen S, Demirkol O, et al:** The investigation of the ischemic response in the patients with coronary slow flow by atrial pacing. Türk Kardiyol Dern Arş 2000;28:696-700
29. **Pyzybojewski JZ, Becker PH:** Angina pectoris and acute myocardial infarction due to slow-flow phenomenon in nonatherosclerotic coronary arteries: A case report. Angiology 1986;37:751-61
30. **Opherk 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 1998;63:817-25
31. **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 Diag 1996;37:375-81
32. **Yang Z, Richard LU, Bauer E, Stulz M, et al:** Endothelin-1 potentiates constriction to norepinephrine and serotonin in human mammary and coronary arteries. Circulation 1990;82:188-95
33. **Cox ID, Botker HE, Bagger JP, et al:** Elevated endothelin-1 concentrations are associated with reduced coronary vasomotor responses in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. J Am Coll Cardiol 1999;34:455-60
34. **Koçak E, Yeşildağ O, Yazıcı M, Demircan S, Sağkan O, Yılmaz Ö:** Sendrom X'li hastalarda istirahat ve efor esnasında endotelin düzeyleri ve sağlıklı kişilerle karşılaştırılması. XVI. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Bildiri Özetleri, 28, Eylül 2000
35. **Desideri G, Gaspardone A, Gentile M, Santucci A, Gioffre A, Ferri C:** Endothelial activation in patients with cardiac syndrome X. Circulation 2000;102:2359-64
36. **Newby DE, Flint L, Fox KAA, et al:** Reduced responsiveness to endothelin-1 in peripheral resistance vessels of patients with syndrome X. J Am Coll Cardiol 1988;7:1585-90
37. **Michelakakis NA, Petropoulou EN, Lazoros CA, Perpinia AJ, et al:** Comparison of endothelin-1 levels at rest and during exercise between patients with cardiac syndrome X and healthy people. Acta Cardiol 1998;1:3-6
38. **Piatti P, Fragasso G, Monti LD, et al:** Endothelial and metabolic characteristics of patients with angina and angiographically normal coronary arteries: Comparison with subject with insulin resistance syndrome and normal controls. J Am Coll Cardiol 1999;34:1452-60
39. **Gaspardone A, Ferri C, Crea F, et al:** Enhanced activity of sodium-lithium countertransport in patients with cardiac syndrome X. J Am Coll Cardiol 1998;32:2031-4