

Koroner Arteriyel Yavaş Akım Saptanan Hastalarda Miyokard İskemisinin Koroner Sinüs Kanından Bakılan Laktat Düzeyi Tayini ile Değerlendirilmesi

Dr. Vedat DAVUTOĞLU, Dr. Nuri KURTOĞLU, Dr. İsmet DİNDAR

Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Koroner anjiyografi esnasında injekte edilen opak maddenin normal koroner arterlerde yavaş olarak ilerlemesi "koroner yavaş akım" olarak bilinmektedir. Hastalığın patofizyolojisinden mikrovasküler arteriollerde artmış rezistans sorumlu tutulmaktadır. Koroner yavaş akım ve miyokard iskemisi arasındaki ilişki halen tartışmalı bir konudur. Bu çalışmada koroner yavaş akımın metabolik açıdan iskemi yaratıp yaratmadığı araştırıldı.

Koroner anjiyografi esnasında koroner arterlerinde yavaş akım saptanan 10 hasta (7 erkek, 3 kadın; ortalama yaş 48 ± 8 yıl) çalışmaya alındı. Koroner arteriyel yavaş akımın tespitinde TIMI frame count metodundan yararlanıldı. Hastalara koroner anjiyografi sonrasında Bruce protokolü kullanılarak egzersiz testi yapıldı. Daha sonra hastalar elektif koşullarda hemodinami laboratuvarına alındı ve tüm hastaların kalp hızları atriyal pacing ile artırılarak istirahat ve maksimum kalp hızlarında koroner sinüs ve aort kanından laktat düzeyleri saptandı. Koroner sinüs ve aort kanındaki laktat seviyelerinden yararlanılarak laktat ekstraksiyonu hesaplandı ($LAC_{ao} - LAC_{cs}$) / (LAC_{ao}).

Hastalara yapılan egzersiz testlerinin tümü standart kriterlerle değerlendirildi ve iskemik açıdan negatif olarak saptandı. Hastaların istirahatteki koroner sinüs kanı laktat düzeyi 9.52 ± 1.89 mg/dl bulunurken, maksimum kalp hızında 9.33 ± 1.68 mg/dl bulundu ($p > 0.05$). Hesaplanan laktat ekstraksiyonu istirahat ve maksimum kalp hızında anlamlı farklılık göstermedi (0.12 ± 0.04 vs 0.12 ± 0.04 ; $p > 0.05$).

Koroner arteriyel yavaş akımın metabolik açıdan miyokard iskemisi ile ilişkili olmadığı sonucuna varıldı. Bununla birlikte koroner arteriyel yavaş akım ve miyokard iskemisi arasındaki ilişkinin varlığı ve bu hastalarda uzun dönem prognozunun araştırılacağı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Miyokard iskemisi, sinüs kanında, laktat düzeyi

Anginal yakınmaları olan hastalara yapılan koroner anjiyografi sonucunda normal koroner arterler saptanabilmektedir. Koroner arterleri normal olan bu hastalar kardiyak sendrom-x, vazospastik angina ve koroner arteriyel yavaş akım grupları altında değerlendirilmektedir. Literatürde bu hasta gruplarından kar-

diyak sendrom-x ve vazospastik angina ile ilgili yapılmış bir çok çalışma var iken, koroner arteriyel yavaş akım paterni olan hastalar ile ilgili çalışma sayısı oldukça azdır (1-23). Kardiyak sendrom-x ile miyokard iskemisi arasındaki ilişkiyi koroner sinüs kanından laktat düzeyi tayini ile ortaya koymayı amaçlayan çalışmalarda kardiyak sendrom-x hastalarında çoğu zaman koroner sinüs kanındaki laktat ekstraksiyonun miyokardiyal iskemiye göstermediği bulunmuştur (24). Buna karşın anjiyografik bir tanı olan koroner arteriyel yavaş akım hastalarında iskeminin metabolik yönden tayini ile ilgili çalışmalar literatürde mevcut değildir. Bu çalışmada, koroner yavaş akımın metabolik açıdan miyokard iskemisine neden olup olmadığı atriyal pacing altında koroner sinüs kanından bakılan laktat ve oksijen incelemesi ile araştırıldı.

METOD

Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyak Kateterizasyon Laboratuvarında 1998-1999 yılları arasında miyokard iskemisini düşündüren anginal yakınmaları olan hastalara yapılan koroner anjiyografi sonucunda koroner arterlerinde yavaş akım paterni saptanan 10 hasta (7 erkek, 3 kadın; ortalama yaş 55 yıl) çalışmaya alındı. Hastaların hiç birisinde hipertansiyon, diyabet, miyokardiyopati, kalp kapak hastalığı veya diğer bir sistemik hastalık yoktu. Koroner arterlerinde koroner yavaş akım yanında atherosklerotik lezyon veya koroner arter ektazisi bulunan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalara koroner anjiyografi sonrası standart Bruce protokolü kullanılarak maksimal egzersiz testi ile birlikte Talyum-201 SPECT (miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi) yapıldı.

Koroner anjiyografik çalışma. Tüm hastalara sağ femoral arter ponksiyonu ile Judkins tekniği kullanılarak selektif koroner anjiyografi ve sol ventrikülografi yapıldı (Siemens Coroskop TOP). Diazepam (5mgr) kapsül p.o. işlemden önce premedikasyon olarak verildi. Koroner arterler sol ve sağ oblik pozisyonlarda kraniyal ve kaudal açılındırılmalar da kullanılarak bir çok pozda görüntülendi. Sol ventrikül ve aort basınçları ölçüldü. Koroner arter injeksiyonu otomatik injektör ile (Angiomat 6000) sol koroner arter için 3-4ml/sn, sağ koroner arter için 2-3ml/sn hızda yapıldı. Opak madde olarak Iopromide (Ultravist-370, Schering AG) kullanıldı. Arteriografiler 35-mm sinofilm (Fuji)

Alındığı tarih: 21 Mart 2000, revizyon 12 Eylül 2000
Yazışma adresi: Dr. Vedat Davutoğlu, Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi 81020 Koşuyolu, İstanbul
Tlf: (0216) 326 6969 Faks: (0216) 339 0441

kullanılarak 25 frame/sn hızda kaydedildi. Opak maddenin koroner arterde ilerlemesinin ölçümü ve yavaş akım paterninin saptanması için "TIMI frame count" metodu kullanıldı (25). Ölçümün standardizasyonu amacı ile ölçümler tek bir katılımcı tarafından yapıldı. Sinefilmlerin değerlendirilmesinde Tagarno 35AX cihazından yararlanıldı. TIMI frame count yöntemine göre yapılan ölçümlerde ilk frame opak maddenin koroner artere ilk girdiği ve lümeni tamamen doldurduğu frame olarak kabul edildi. Sol ön inen arter (LAD) için son frame opak maddenin arterin bıyık (mustache) segmentine ilk girdiği frame alındı. Sirkümfleks arter (Cx) için son frame koroner ostiumundan en uzaktaki distal bufirikasyon segmentine ilk girdiği frame olarak kabul edildi. Sağ koroner arter (RCA) için son frame ise posterolateral arterin ilk dahına opak maddenin ilk girdiği frame olarak belirlendi. Distal damarların opak madde ile tamamen dolması değerlendirme için gerekli olarak görülmedi. Frame sayısı belirlenirken önce koroner arterin opak ile tamamen dolduğu frame saptandı ve daha sonra frame-frame geri gelinerek hedef distal damardan opak maddenin ilk kaybolduğu frame son frame olarak kabul edildi. Daha sonra son frame sayısından ilk frame sayısının çıkarılması ile o arterin dolması için gereken TIMI frame'i bulundu. Sol ön inen arterin dolması için gereken TIMI frame sayısı 1,7 katsayısına bölünerek düzeltilmiş LAD için düzeltilmiş frame sayısı bulundu (25). TIMI frame ölçümleri 2 katılımcı tarafından yapıldı. Çıkan tartışmalar 3. bir katılımcı yardımı ile çözüldü. Koroner arterlerin dolması için gereken ve koroner arter uzunluğuna göre düzeltilmiş normal frame sayıları LAD arter için 36.2±2.6, CX arter için 22.2±4.1 ve RCA için 20.4±3 olarak kabul edildi (25). Opak madde ile dolması için gereken frame sayısının normal ve standart deviasyon değerlerinden fazla olduğu durumlar koroner arteryel yavaş akım olarak kabul edildi.

Koroner sinüs kan çalışması. Koroner arterlerinde yavaş akım paterni saptanan hastalar koroner anjiyografilerinden yaklaşık 1 hafta sonra koroner sinüslerinden atriyal pacing altında laktat ölçümleri için kardiyak kateterizasyon laboratuvarına alındı. Tüm hastaların anti-iskemik ve antiagregan tedavileri çalışmadan en az 3 gün önce kesildi. Koroner sinüs kan incelemesi için 6F sheat femoral arter kanulasyonu ile eş zamanlı olarak sağ femoral vene yerleştirildi. Kateterin koroner sinüsde olduğunun verifikasyonu az miktarda opak madde injeksiyonu ile yapıldı ve kateter koroner sinüs distaline yerleştirildi. Geçici pacemaker lead'i sol femoral vene yerleştirilen 6F sheat yolu ile sağ atriya-ya ilerletildi. 6F pigtail kateter sağ femoral arter yoluyla aort kapaklarının hemen üzerine yerleştirildi. Başlangıçta aort ve koroner sinüsden kan örnekleri alındı. Bu işlemden sonra atriyal pacing 100/dk hızda başlatıldı ve 3'er dakika ara ile 20/dk arttırılarak kalp hızı maksimum 160/dk'ya dek çıkartıldı. Her 3 dakikanın sonunda aort ve koroner sinüsden kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden laktat ölçümleri yapıldı (D 7077-Lactate Radiometer medicals, Denmark). Laktat ekstraksiyonu (LAC ao - LAC cs) / (LAC ao) formülü ile hesaplandı. Atriyal pacing'den hemen sonra koroner sinüsde laktat üretimi iskemik cevap olarak kabul edildi. Laktat ekstraksiyonunun hesaplanmasında koroner sinüsden elde edilen en yüksek laktat değeri kullanıldı.

Hastaların atriyal pacing öncesi ve sonrasında koroner sinüs kanındaki laktat miktarını karşılaştırmak için paired

student-t testi kullanıldı. Ölçülebilen değerler ortalaması±standart sapma olarak hesaplandı. İstatistik hesaplamalar için SPSS V 8.0 istatistik programından yararlanıldı.

BULGULAR

Atriyal pacing esnasında hastalardan hiç birisinde angina gözlenmedi. Kalp hızları tüm hastalarda 160/dk'ya dek çıkartıldı. Koroner anjiyografiden sonra hastalara yapılan egzersiz testleri iskemik açıdan negatif olarak değerlendirildi.

İstirahatte ve atriyal pacing esnasında hastaların koroner sinüs ve aort kanından bakılan laktat düzeyleri Tablo-1'de verilmiştir. Hastaların istirahatte koroner sinüs kanındaki laktat düzeyi ortalama 9.52±1.89 mg/dl olarak bulunurken, atriyal pacing sonrası maksimum kalp hızında 9.33±1.68 mg/dl bulundu ve anlamlı fark saptanamadı (p>0.05) (Tablo-2). İstirahatteki laktat ekstraksiyonu 0.12±0.04 olarak saptanırken, maksimum kalp hızında yine 0.12±0.04 olarak bulundu (p>0.05) (Şekil-1) (Tablo-2).

TARTIŞMA

1960'lı yıllardan bu yana angina ya da angina benzeri yakınmaları olan ancak koroner anjiyografilerinde normal epikardiyal damarları bulunan hastalar dikkat çekmiştir (26,27). Kemp ve ark. tarafından bu grup hastalar ilk kez 1973 yılında kardiyak sendrom-x olarak tanımlanmışlardır (26). Kardiyak sendrom-x'in etyopatogenezinden mikrovasküler seviyedeki dis-

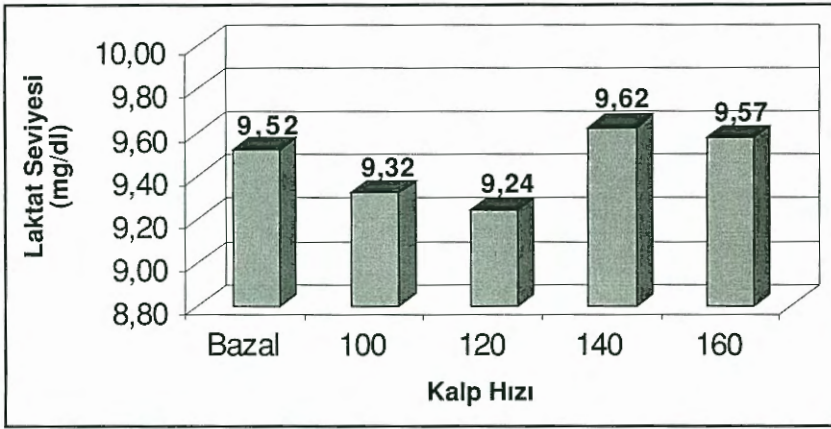
Tablo 1. Atriyal pacing esnasında saptanan laktat değerleri

	LAKTAT DEĞERLERİ (mg/dl)									
	Koroner Sinüs					Aort				
	CL0	CL1	CL2	CL3	CL4	AL0	AL1	AL2	AL3	AL4
1	10,2	10,1	9,6	10,3	11,3	12,1	11,9	12,4	11,6	11,5
2	13,4	13,1	13,7	13,9	13,9	14,7	14,3	13,9	13,7	13,9
3	8,1	8,2	7,6	7,9	8,2	10,2	10,1	10,5	10,0	9,9
4	8,4	8,1	8,0	7,8	8,6	10,3	10,2	10,4	9,9	9,8
5	7,6	7,7	7,3	7,5	7,8	8,5	8,4	9,3	9,2	8,9
6	8,3	7,6	7,5	8,1	8,0	9,2	9,0	8,7	8,6	8,9
7	9,2	9,0	9,1	10,2	10,1	10,1	10,4	9,9	9,7	10,1
8	11,1	10,0	9,9	9,8	10,3	12,2	11,9	11,7	11,2	11,8
9	7,8	7,7	8,3	8,1	7,9	8,9	9,2	9,1	9,0	8,8
10	11,1	11,7	11,4	12,0	11,9	12,3	11,6	11,7	11,9	11,8

CL= Koroner sinüs laktat düzeyi, AL= Aort laktat düzeyi

Tablo 2. Hastaların atriyal pacing sonrası koroner sinüs kanından elde edilen laktat değerleri ve egzersiz test parametreleri

	Yaş/Cins	Egzersiz süresi (dk)	Maks. kalp hızı (atım/dk)	Maks. Kan Basıncı (mm-Hg)	Maks. Atriyal Pacing Hızı (dk)	Bazal Laktat ekst. (mg/dl)	Maks. Laktat ekst. (mg/dl)
1	38/E	8,8	180	180/90	160	0,16	0,12
2	44/E	7,8	176	188/78	160	0,09	0,04
3	55/E	8,1	164	189/73	160	0,21	0,16
4	58/E	7,7	155	190/85	160	0,18	0,14
5	52/K	9	166	187/86	160	0,11	0,12
6	55/K	8,7	165	193/67	160	0,10	0,07
7	57/K	8,5	160	195/77	160	0,09	0,08
8	39/E	7,7	175	180/45	160	0,09	0,02
9	35/E	7,9	177	178/52	160	0,12	0,05
10	53/E	8,0	167	188/65	160	0,10	0,04



Şekil 1. Atriyal pacing ile artan kalp hızlarında koroner sinüs kanından bakılan laktat seviyeleri

fonksiyon sorumlu tutulmaktadır. Epikardiyal koroner yavaş akım ise, angina benzeri yakınmaları ve normal koroner arterleri olan hastalarda koroner anjiyografi esnasında injekte edilen opak maddenin koroner arterlerde yavaş olarak ilerlediği görülerek Tambe ve ark. tarafından ilk kez 1972 yılında tanımlanmıştır (20). Koroner yavaş akım etyopatogenezi tam olarak aydınlatılmayan ve kardiyak sendrom-x ile ilişkili olup olmadığı anlaşılamayan bir antitedir. Bu hastalığın da temelinde artmış mikrovasküler rezistans olduğu ileri sürülmektedir (20). Yavaş akım hastalarının yakınmaları genellikle atipik angina karakterindedir. Hastaların istirahat EKG'lerinde non-spesifik değişiklikler izlenmektedir. Yapılan egzersiz testleri ve Talyum SPECT'leri genellikle iskemik açıdan negatif bulunmaktadır (22,28).

Koroner yavaş akım hastalarında var olan angina nedeninin adenosin metabolizmasındaki değişiklikler

olduğu iddia edilmektedir (16). Adenosin, koroner akım rezervi ve oteregülasyonundan sorumlu olan en önemli medyatördür (29). Anormal salınan adenosinin azalmış koroner rezerv ve anginadan sorumlu olduğu bilinmektedir. Bertolett ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada koroner yavaş akım hastalarında azalmış koroner vazodilatör rezerv ve göğüs ağrısından adenosinin anormal salınımı sorumlu tutulmuştur (30). Koroner yavaş akım hasta-

larında ağrı ve EKG değişikliklerini açıklamak için ileri sürülen diğer bir hipotez ise miyokardiyal interstisyumda potasyum birikiminin olduğudur (31).

Yapılan bir çalışmada koroner yavaş akımın intrakoroner dipridamol infüzyonu ile normale döndüğü gösterilmiştir (20). Dipridamol, adenosinin vasküler endotel ve eritrositlere uptake'ini inhibe eden bir pyrimidopyrimidine bileşiğidir (32-34). Böylece koroner arterlerde vazodilatasyona neden olmakta ve sonuç olarak kan akımını arttırmaktadır. Aynı çalışmada intrakoroner nitrogliserin infüzyonunun bu hastalarda koroner akımı normale döndürmediği de saptanmıştır. Bunun nedeni nitrogliserinin ancak 200 µdan büyük çaplı koroner arterleri dilate etmesidir. Oysa dipridamol 200 µdan daha küçük arteriollere etki edebilmektedir. Tüm bunlar patofizyolojinin mikrovasküler seviyede olduğunu destekler. Koroner yavaş akım hastalarında dipridamol infüzyonu son-

rası koroner vasküler rezervin azaldığı saptanmıştır (11,28). Bu bulgu da hastalığın dinamik karakterinin olduğunun bir göstergesidir.

Koroner yavaş akım tespit edilen 6 hastanın yapılan sağ ventrikül biyopsilerinde miyofibriler hipertrofi ile beraber küçük çaplı koroner arterlerde fibromusküler hiperplazi saptanmıştır. Bu anatomopatolojik bulgular koroner akım azalmasına yol açan koroner rezistans artışından sorumlu olabilirler (11,35). Normal koroner arterleri ve akımı olan (dilate kardiyomiyopati tanısı amacı ile) hastalarda yapılan histopatoloji çalışmalarında hücre çekirdeğinde ve mitokondrisinde hafif değişiklikler izlenmekte ancak arterioller ve kapiller damarlarda her hangi bir anormallik saptanamamaktadır (36). Oysa Mangieri ve ark. tarafından yapılan koroner yavaş akım hastalarının sol ventrikül endomiyokardiyal biyopsilerinin ışık ve elektron mikroskopik çalışmasında akım rezistansında artışla sonuçlanabilecek küçük damar hastalığını düşündüren yama tarzında histopatolojik anormallikler saptamışlardır. Bu hastalarda hücre ödemi ve endotelial kalınlaşma lümen çapında azalmayla sonuçlanmaktadır. Ayrıca elektron mikroskopisi incelemelerinde olağan çekirdek yapısının kaybolduğu, nükleolemmada bir çok indentasyonların ve piknozisin olduğu saptanmıştır (23). Tüm bu histopatolojik bulguların intrakoroner dipridamol infüzyonu ile düzelen fonksiyonel mikrovasküler obstrüksiyona eşlik ettiği gösterilmiştir (23). Bununla birlikte koroner yavaş akımın tüm bu histopatolojik bulgulara bağlı olarak mı ortaya çıktığı ya da yavaş akım etkisi ile mi bu histopatolojik bulguların geliştiğinin anlaşılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışma grubumuzdaki anginal yakınmaları olan hastaların hiç birisinde miyokardiyal perfüzyon sintigrafisi ile miyokard iskemisi tespit edilemedi. Bu nedenle yavaş akım hastalarında koroner sinüs kanında atriyal "pacing" sonrası laktat düzeylerinin tayini ile metabolik miyokard iskemisinin tespit edilmesi amaçlandı. Kardiyak sendrom-x hastalarında daha önceden yapılmış benzer çalışmalar örnek alındı. Bu çalışmalarda kardiyak sendrom-x hastalarında atriyal "pacing" altında azalmış koroner rezerv saptanmasına ve şiddetli anginal yakınmalara rağmen iskeminin metabolik belirteçleri iskemi lehine bulunmamıştır (24). Koroner yavaş akım hastalarında iskeminin metabolik açıdan analizi amacı ile şu ana ka-

dar yapılmış bir çalışmaya literatürde rastlamadık. Bu çalışma bu açıdan önem kazanmaktadır. Çalışma sonucunda atriyal pacing ile kalp hızları artırılan hastalarda istirahat ve peak egzersiz esnasında koroner sinüsden alınan kanlardaki laktat seviyeleri ve laktat ekstraksiyonları arasında anlamlı fark saptanmadı. Böylece koroner yavaş akım hastalarında iskeminin olmadığı metabolik yönden de gözlemlendi. Ancak bu hastalarda kronik dönemde yavaş koroner kan akımının yaratacağı etkiler (tromboz riski vb.) bilinmemektedir. Ektatik koroner arterleri olan hastaların uzun dönemde koroner tromboza karşı olan eğilimleri ve artmış koroner iskemik olay sıklığı ortaya konmuştur (37). Koroner arter çapları normal olan yavaş akım hastalarında da benzer sürvi çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; koroner yavaş akım etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamış bir anjiyografik tanıdır. Mikrovasküler seviyedeki histopatolojik anormalliklere bağlı artmış arterioller rezistans sorumlu tutulmaktadır. Angina ya da angina benzeri yakınmaları olan bu hasta grubunda iskeminin objektif bulguları saptanamamaktadır. Yaptığımız çalışmada metabolik açıdan iskeminin tespit edilememesi bunu destekler niteliktedir. Koroner yavaş akım hastalarının uzun dönemdeki prognozlarının araştırılacağı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Cannon RO III, Watson RM, Rosing DR et al.: Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. J Am Coll Cardiol 1983; 1: 1359-73
2. Kaski JC, Crea F, Nihyannopoulos P, Hackett D, Maseri A.: Transient myocardial ischemia during daily life in patients with syndrome-x. Am J Cardiol 1986; 58: 1242-7
3. Pupita G, Kaski JG, Galassi A, et al.: Long term variability of angina pectoris and electrocardiographic signs of ischemia in syndrome-x. Am J Cardiol 1989;64:139-43
4. Epstein SE, Cannon RO III.: Site of increased resistance to coronary flow in patients with angina pectoris and normal epicardial coronary arteries. J Am Coll Cardiol 1986; 8: 459-61
5. Maseri A, Davies GJ, Hackett D, Kaski JC.: Coronary artery spasm and coronary vasoconstriction: the case for a distinction. Circulation 1990; 81: 1983-1991
6. Crea F, Pupifa G, Galassi AR, et al.: Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. Circulation 1990; 81: 167-172
7. Sylven C, Beermann B, Jonson B, Brandt R.: Angina

pectoris like pain provoked by intravenous adenosine. *Br Med J* 1986; 293: 227-30

8. **Bleehan T, Keet CA.:** Observations on the algogenic actions of adenosine compounds on the human blister base preparation. *Pain* 1977; 3: 367-72

9. **Mikuniya A, Kikuchi F, Mikami M, et al.:** Continuous monitoring of coronary sinus oxygen saturation during pacing loading in patients with syndrome-x. *J Cardiol* 1990; 20 (1): 39-47

10. **Jackson G, Atkinson L, Armstrong P, Oram S.:** Angina with normal coronary arteriograms: value of coronary sinus lactate estimation in diagnosis and treatment. *Br Heart J* 1978; 40: 976-8

11. **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

12. **Crake T, Canepa-Anson R, Shapiro LM, Poole-Wilson PA.:** Continuous recording of coronary sinus saturation during atrial pacing in patients with and without coronary artery disease or with syndrome-x. *Br Heart J* 1987; 57: 67-72

13. **Legrand V, Hodgson JM, Bates ER, et al.:** Abnormal coronary flow reserve and abnormal radionuclide exercise test results in patients with normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1245-53

14. **Green LH, Cohn PF, Holman BL, Adams DF, Markis JE.:** Regional myocardial blood flow in patients with chest pain syndromes and normal coronary arteriograms. *Br Heart J* 1978; 40: 242-9

15. **Cannon RO III, Bonow RO, Bacharach SL, et al.:** Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris normal epicardial coronary arteries and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 1985; 71: 218-26

16. **İnohe Y, Kugiyama K, Morita E, et al.:** Role of adenosine pathogenesis of syndrome-X: assessment with coronary hemodynamic measurements and Thallium-201 SPECT. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28 (4): 890-6

17. **Camici PG, Marraccini P, Lorenzoni R, et al.:** Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome-x: response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17 (7): 1461-70

18. **Cannon RO III.:** The cardiovascular syndrome-x: how to recognize and how to manage. *J Am Coll Cardiol* 1999; 8 (4): 27-9

19. **Kaski JC, Rosano GMC, Collins P, et al.:** Cardiac syndrome-x: Clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 807-14

20. **Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E.:** Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries. A new angiographic finding. *Am Heart J* 1972; 84: 66-71

21. **Cross C, Rieben PA, Salisbury PF.:** Coronary driving pressure and vasomotor tonus as determinants of coronary blood flow. *Circ Res* 1961; 9: 589

22. **Cesar LAM, Ramires JAF, Serrano Jr CV, et al.:**

Slow coronary run-off in patients with angina pectoris: clinical significance and thallium-201 scintigraphic study. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29 (5): 605-13

23. **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

24. **Rosano GMC, Kaski JC, Arie S, et al.:** Failure to demonstrate myocardial ischemia in patients with angina and normal coronary arteries. Evaluation by continuous coronary sinus pH monitoring and lactate metabolism. *Eur Heart J* 1996; 17: 1175-80

25. **Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al.:** TIMI Frame Count. A Quantitative Method of Assessing Coronary Artery Flow. *Circulation* 1996;93:879-88

26. **Kemp HG, Kronmal RA, Vliestra RE, Frye RL.:** Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 479-83

27. **Likoff W, Segal BL, Kasparian H.:** Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Eng J Med* 1967; 276: 1063-6

28. **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 Diag* 1991; 23: 117-20

29. **Müller P, Czernin J, Choi Y, et al.:** Effect of exercise supplementation during adenosine infusion on hyperemic blood flow and flow reserve. *Am Heart J* 1994; 128: 52-60

30. **Bertolet BD, Pepin C.:** The vascular endothelium as a key to understanding coronary spasm and syndrome-x. *Curr Opin Cardiol* 1991; 6: 496-502

31. **Poole-Wilson PA.:** Potassium and the heart. *Clin Endocrin Met* 1984; 13: 249-68

32. **Disalvo TG.:** Dipyridamole. In: Messerli FH ed. *Cardiovascular Drug Therapy*. 2nd edition, Philadelphia: WB Saunders 1996; 1451

33. **Chilian WM, Layne SM, Klausher EC, Eastham CL, Marcus ML.:** Redistribution of coronary microvascular resistance produced by dipyridamole. *Am J Physiol* 1989; 256: H383-H390

34. **Fam WM, McGregor M.:** Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional coronary resistance. *Circ Res* 1968; 22: 649-659

35. **Opherk D, Weihe E, Mall G, et al.:** Reduced coronary dilatatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981; 63: 817-25

36. **Richardson PJ, Livesley B, Oram S, Olsen HGJ, Armstrong P.:** Angina pectoris with normal coronary arteries: Transvenous myocardial biopsy in diagnosis. *Lancet* 1974; 21: 677-80

37. **Markis JE, Joffe CD, John PF, Feen DJ, Herman MV, Gorlin R.:** Clinical significance of coronary arterial ectasia. *Am J Cardiol* 1976; 37: 217-22