

## Koroner yavaş akım saptanan normotansif hastalarda nondipper durum sıklığı ve bunun prognoz ile ilişkisi

The incidence of nondipping state in normotensive patients with coronary slow flow and its relationship with prognosis

Dr. Mustafa Yazıcı, Dr. Sabri Demircan, Dr. Kenan Durna, Tek. Erdoğan Yaşar, Dr. Mahmut Şahin

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

**Amaç:** Artmış sempatik aktiviteyle ilişkili olduğu düşünülen *nondipper* durumun, koroner yavaş kan akımı (KYA) saptanan hastalarda görülme sıklığı ve bunun hastalığın patogenezi ve prognozu üzerine etkileri araştırıldı.

**Çalışma planı:** Çalışmaya, koroner anjiyografi ve TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) kare sayısı yöntemiyle KYA tanısı konan 51 normotansif hasta (22 kadın, 29 erkek; ort. yaş 54) alındı. Adrenalin ve noradrenalin düzeylerinin ölçümü için günün aynı saatlerinde venöz kan örnekleri alındı. Tüm hastaların 24 saatlik ambulatuvar kan basınçları kaydedildi. Ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerlerinin gece, gündüze göre %10'dan fazla düşmesi *dipper*, %10'dan daha az veya hiç düşmemesi *nondipper* olarak kabul edildi. Sonuçlar, koroner akımı normal bulunan 44 olgunun (18 kadın, 26 erkek; ort. yaş 55) sonuçlarıyla karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Koroner yavaş akım saptanan grupta *nondipper* durumu (n=35, %68.6) *dipper* durumdan (n=16, %31.4), kontrol grubunda ise *dipper* (n=41, %93.2) *nondipper* (n=3, %6.8) durumdan anlamlı derecede fazlaydı (sırasıyla, p<0.001 ve p<0.0001). Koroner yavaş akım grubunda plazma noradrenalin (127.9 ng/ml'ye karşın 79.3 ng/ml) ve adrenalin (63.9 ng/ml'ye karşın 44.7 ng/ml) düzeyleri kontrollere göre daha yüksekti (p<0.001). Hastaların TIMI kare sayıları ile noradrenalin (r=0.421, p=0.012) ve adrenalin (r=0.445, p=0.008) düzeyleri arasında pozitif ilişki saptandı. *Nondipper* hastaların noradrenalin (p<0.01) ve adrenalin (p<0.05) düzeyleri, her üç damarda da KYA varlığı (p<0.01) ve TIMI kare sayıları (p<0.05) *dipper* olanlardan daha yüksekti. Dört yıllık takipte, KYA grubunda *nondipper* hastalarda kararsız angina benzeri klinik, tekrarlayan göğüs ağrısı, malign ventriküler aritmi yoğunluğu ve ani kardiyak ölüm *dipper* olanlardan daha fazla bulundu.

**Sonuç:** Koroner yavaş akım saptanan hastalarda *nondipper* durumu sempatik hiperaktivite ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur.

**Anahtar sözcükler:** Angina pectoris; kan akım hızı; kan basıncı; göğüs ağrısı; koroner anjiyografi; koroner dolaşım; koroner damarlar; egzersiz testi.

**Objectives:** We investigated the frequency of nondipping pattern, which is thought to be related with increased sympathetic activity, and its influence on the pathogenesis and prognosis of patients with coronary slow flow.

**Study design:** The study included 51 normotensive patients (22 females, 29 males; mean age 54 years) in whom coronary slow flow (CSF) was diagnosed by coronary angiography and TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) frame count. Venous blood samples were obtained at the same hours of the day to determine noradrenaline and adrenaline levels and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring was performed. At least 10% of sleep-related nocturnal decrease in systolic and diastolic pressures was accepted as dipping, while decreases below 10% were defined as nondipping. The results were compared with those of 44 subjects (18 females, 26 males; mean age 55 years) with normal coronary flow.

**Results:** The number of nondippers compared to dippers was significantly higher in the CSF group (n=35, 68.6% vs n=16, 31.4%, p<0.001), and vice versa in the control group (n=3, 6.8% vs n=41, 93.2%, p<0.0001). Compared to controls, CSF was significantly associated with increased plasma noradrenaline (127.9 ng/ml vs 79.3 ng/ml, p<0.0001) and adrenaline (63.9 ng/ml vs 44.7 ng/ml, p<0.001) levels (p<0.001). A positive correlation was found between TIMI frame counts and noradrenaline (r=0.421, p=0.012) and adrenaline (r=0.445, p=0.008) levels in the CSF group. Nondippers in the CSF group exhibited significantly higher noradrenaline (p<0.01) and adrenaline (p<0.05) levels, existence of slow flow in three coronary arteries (p<0.01), and TIMI frame counts (p<0.05) compared to dippers. During a four-year follow-up, chest pain like that of unstable angina, recurrent chest pain, malignant ventricular arrhythmias, and sudden cardiac death were more frequently encountered in nondippers than in dippers.

**Conclusion:** Nondipping pattern seen in patients with CSF is associated with sympathetic hyperactivity and poor prognosis.

**Key words:** Angina pectoris; blood flow velocity; blood pressure; chest pain; coronary angiography; coronary circulation; coronary vessels; exercise test.

Geliş tarihi: 08.06.2005 Kabul tarihi: 16.08.2005

Yazışma adresi: Dr. Mustafa Yazıcı, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, 55139 Kurupelit, Samsun. Tel: 0362 - 312 19 19 / 3489 Faks: 0362 - 457 60 41 e-posta: drmeyaz@hotmail.com

Tipik angina ya da angina benzeri göğüs ağrısı ile başvuran ve koroner arter hastalığını düşündüren yavaş koroner kan akımlı hastaların, klinik ve elektrokardiyografik olarak tanımlanması oldukça güçtür. Bu hastalarda yapılan egzersiz testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi ve laktat metabolizmasına yönelik araştırmalarda, miyokard iskemisinin objektif bulguları genelde yoktur.<sup>[1,2]</sup> Bu durum koroner anjiyografi endikasyonu açısından sorun yaratmaktadır. Normal koroner arterlere rağmen “yavaş kontrast progresyonu” gösteren bu anjiyografik bulgu ilk kez Tambe ve ark.<sup>[3]</sup> tarafından tanımlanmıştır. Bu olgularda, koroner kan akımı TIMI (thrombolysis in myocardial infarction) kare sayısı yöntemi<sup>[4]</sup> ile incelendiğinde, normal bireylere göre sayısal olarak artış göstermektedir.<sup>[5]</sup>

Göğüs ağrısı ile birlikte aritmiye eğilim olabileceği bildirilmişse de, hastalığın klinik önemi ve etyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir.<sup>[6]</sup> Sendrom X hastalarında varlığı gösterilen artmış sempatik aktivitenin<sup>[7-10]</sup> bu hasta grubundaki önemi ortaya konmamıştır. Bu çalışmada, koroner yavaş kan akımı (KYA) olan hastalarda sempatik aktivite ile ilişkili olduğu kabul edilen *nondipper* durumun<sup>[11-13]</sup> görülme sıklığı, bunun hastalığın patogeneze etkisi ve prognostik önemi araştırıldı.

### HASTALAR VE YÖNTEMLER

2000-2001 tarihleri arasında kliniğimizde tipik angina veya angina benzeri göğüs ağrısı nedeniyle yapılan koroner anjiyografide epikardiyal koroner arterleri normal bulunan; ancak KYA saptanan hastalardan, anjiyografi öncesinde Bruce protokolüyle maksimal efor testi yapılan 51 hasta (22 kadın, 29 erkek; ort. yaş 54±4) çalışma grubunu oluşturdu. Kontrol grubu olarak, göğüs ağrısı nedeniyle tanı amaçlı yapılan koroner anjiyografide epikardiyal koroner arterleri ve kan akımları normal bulunan 44 hasta (18 kadın, 26 erkek; ort. yaş 55±6) alındı. Hastalar sözlü olarak bilgilendirildi ve anjiyografi öncesinde yazılı onayları alındı.

Efor testleri değerlendirilirken, J noktasından 80 msn sonra 1 mm'den fazla horizontal veya *down slopping* ST segment depresyonu saptanması iskemi açısından pozitif kabul edildi. Ancak, bazı hastalarda egzersiz testleri iskemi açısından negatif olmasına rağmen, koroner arter hastalığı yönünden destekleyici klinik bulguların olması nedeniyle tanı amaçlı anjiyografi yapılmıştı.

Koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda kranyal ve kaudal açılındırmalar kullanılarak görün-

tüldü. Sol ventrikülografi *pigtail* kateterle, sağ anterior 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. Ayrıca, kardiyomiyopati, sol ventrikül hipertrofisi, dilatasyonu, valvüler veya doğuştan kalp hastalığı, bağ dokusu hastalığı, diyabetes mellitus, tiroid fonksiyon bozukluğu, aritmi ve dal bloku olanlar çalışmaya alınmadı.

Bu kriterlere göre; KYA saptanan 51 hasta (22 kadın; 29 erkek; ort. yaş 54±4) çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak, göğüs ağrısı nedeniyle tanısal amaçlı koroner anjiyografi yapılmış ve epikardiyal koroner arterleri ve kan akımları normal bulunan 44 sağlıklı olgu (18 kadın, 26 erkek, ort. yaş 55±6) alındı. Hastalar sözlü olarak bilgilendirildi ve anjiyografi öncesi yazılı onay alındı.

**Klinik değerlendirme.** Tüm hastalar en az dört yıl süreyle kardiyak olay (göğüs ağrısı, aritmi, miyokard infarktüsü ve ölüm) açısından altı aylık aralıklarla kontrole çağrıldı. Kardiyak olay nedeniyle randevu öncesinde başvuran hastaların ise olay anında kaydı yapıldı.

İstirahat anginası, yeni başlangıçlı eforla gelişen angina ve eforla gelişen anginanın ilerleyici nitelikte olması “kararsız angina benzeri klinik” olarak değerlendirildi. İzlem sırasında hastaneye başvuruyu gerektiren birden fazla göğüs ağrısı olması “tekrarlayan göğüs ağrısı” olarak kabul edildi. Hastalarda beklenmeyen bir zamanda semptom başlangıcından itibaren bir saat içinde gerçekleşen ölüm “kalp kökenli ani ölüm” olarak tanımlandı. Ayrıca, hastalarda ölümle sonuçlanan veya resüsitasyon, hemodinamik bozulma veya kardiyoversiyon gerektiren hızlı ventrikül taşikardisi, polimorfik ventrikül taşikardisi, ventrikül flutteri veya fibrilasyonun olması durumu “malign ventrikül aritmisi” olarak tanımlandı.

**TIMI kare sayısı.** Opak maddenin ölçümü ve KYA örneğinin saptanması için Gibson ve ark.nın<sup>[4]</sup> “TIMI frame count” yöntemi kullanıldı. Opak maddenin koroner arter ostiumuna 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, sirkumfleks arter (Cx) için distal bifurkasyon sonu, sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arterin ilk yan dalı distal nokta olarak alındı. İlk ve son kare arasındaki fark, kare sayısı olarak de-

ğerlendirildi. 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 anlamlı şekilde yüksek çıkmaktadır. Bu nedenle Gibson, ölçümleri standart hale getirmek için LAD kare sayısını Cx ve RCA'dan 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  $36 \pm 1$ , Cx için  $22.2 \pm 4$  ve RCA için  $20.4 \pm 3$  ortalama referans değerlerini elde etmiştir. Çalışmamızda, bu referans değerlerin standart 2 üzeri alındı ve LAD için 38, Cx için 30 ve RCA için 26 değerlerinin üzeri KYA olarak kabul edildi.

**Adrenalin ve noradrenalin ölçümü.** Hasta ve kontrol grubundan günün aynı saatlerinde (sabah 8:00-10:00) yüzeysel bir venden, beş dakika istirahat sonrası alınan 5 ml kan, EDTA (ethylenediaminetetraacetic acid) içeren tüplere konarak kısa süre içinde  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de 4000 devirde 15 dakika santrifüj edildi ve plazma örnekleri  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de çalışma gününe kadar saklandı. Örnekler, IBL CatCombi-ELISA (IBL GmbH, Hamburg, Almanya) kiti ile ELISA yöntemiyle çalışıldı. Her hastada iki ayrı ölçüm yapıldı ve değerlendirmede bunların aritmetik ortalaması kullanıldı.

**Ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu.** Ambulatuvar kan basıncı ölçümü Spacelabs 90207 cihazı (Space Labs Inc, Richmond, Washington, ABD) kullanılarak yapıldı. Eve gönderilirken, hastalara günlük aktivitelerini yapmaları ve ölçüm sırasında kollarını düz tutmaları söylendi. Kan basıncı ölçümleri 07:00-23:00 saatleri arasında her 15 dakikada bir, 23:00-07:00 saatleri arasında 20 dakikada bir yapıldı. Kısa sabit zaman dilimleri kullanılarak, 10:00-20:00 saatleri arası gündüz, 24:00-06:00 saatleri arası gece

dönemi olarak kabul edildi. Ambulatuvar kan basıncı ölçümü süresince hastalar hiçbir ilaç kullanmadı. Yirmi dört saat sonunda, kaydedilen değerler incelendi. Gündüz ve gece dönemlerinde, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri ve kalp hızı değerlendirilmeye alındı. Ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı değerlerinin gece, gündüze göre %10'dan daha az ya da hiç düşmemesi *nondipper*, %10'dan fazla düşmesi *dipper* olarak tanımlandı.<sup>[14,15]</sup>

**İstatistiksel analiz.** Sürekli değişkenler ortalama± standart sapma olarak belirtildi. Sürekli olmayan değişkenler oran olarak ifade edildi. Sürekli olmayan değişkenlerde gruplar arasındaki karşılaştırma ki-kare testi ile yapıldı. Noradrenalin düzeyleri normal dağılım göstermediğinden logaritmik dönüşüm uygulandı. Sürekli değişkenlerin iki grup arasındaki karşılaştırması Student t-testi, ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırması ANOVA testi ile yapıldı. Sürekli veriler arasındaki ilişki iki yönlü olarak Pearson testi ile araştırıldı.  $P < 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Gruplar arasında klinik özellikler ve risk faktörleri açısından anlamlı fark yoktu (Tablo 1). Ventrikülografi sırasında ölçülen sol ventrikül diyastol sonu basınçları normal sınırlarda idi. Anjiyografi süresince yapılan monitörizasyonda kalp hızı ve ritimlerinde anormal bulguya rastlanmadı.

Koroner anjiyografide KYA saptanan 51 hastada ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu 35'inde (%68.6) *nondipper*, 16'sında (%31.4) *dipper* durumu ortaya koydu ( $p < 0.001$ ). Buna karşın, kontrol grubunda *dipper* olanların sayısı ( $n=41$ , %93.2) *nondipper* ( $n=3$ , %6.8) olanlardan anlamlı derecede fazla idi ( $p < 0.0001$ ).

**Tablo 1. Grupların klinik ve demografik özellikleri**

	Koroner yavaş akım		Normal koroner akım
	Nondipper (n=35)	Dipper (n=16)	(n=44)
Ortalama yaş (yıl)	53±4	54±3	54±6
Cinsiyet (Erkek/kadın)	21/17	8/5	26/18
Beden kütle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	27.3±2.6	26.4±3.8	26.8±3.6
Sigara (%)	13	10	14
Kalıtım (%)	24	21	22
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	64±5	66±8	68±5
Kolesterol (mg/dl)	204±37	198±42	211±29
HDL-kolesterol (mg/dl)	39±12	36±10	38±9
Anjiyografi süresince			
Kalp hızı (atım/dakika)	76±5	72±9	76±8
Sistolik kan basıncı (mmHg)	132±7	130±4	130±8

**Tablo 2. Grupların düzeltilmiş TIMI kare sayıları**

Damar	Koroner yavaş akım				Normal koroner akım	
	Nondipper (n=35)		Dipper (n=16)		(n=44)	
Sol ön inen arter	(n=26)	49.7±9.3	(n=11)	48.4±7.4	(n=44)	26.6±1.8
Sirkumfleks arter	(n=29)	41.11±11.3	(n=7)	43.7±9.6	(n=44)	23.5±2.4
Sağ koroner arter	(n=21)	47.8±8.1	(n=7)	46.10±5.2	(n=44)	25.1±4.1

Başvuru sırasında, KYA saptanan *nondipper* hastaların 22'sinde (%62.9) kararsız angina, sekizinde (%22.9) kararlı angina, beşinde (%14.3) atipik göğüs ağrısını düşündürücü yakınmalar vardı. Klinik takipte 22 hastada göğüs ağrısı devam etti. Yine, *nondipper* olan bir hastada koroner anjiyografi sonrası serviste, iki hastada ise egzersiz testi sırasında resüsitasyona yanıt veren ventrikül fibrilasyonu gelişti. İki hastanın Holter kayıtlarında, semptomatik süresiz ventriküler taşikardi atakları saptandı. Ayrıca, 16 hastanın monitörizasyonunda sık ventriküler ekstrasistoller (24 saatlik izlemde 1 saatteki ortalama ekstrasistol sayısı 6 veya daha fazla) gözlemlendi.

*Dipper* hastaların ise altısı (%37.5) kararsız angina, yedisi (%43.8) atipik göğüs ağrısı, üçü (%18.8) kararlı angina kliniği ile başvurmuştu. Bu hastaların sadece ikisinde göğüs ağrısı devam etti; üç hastada ise asemptomatik seyrek ventriküler ekstrasistoller saptandı.

Yavaş ve normal koroner akım saptanan olguların düzeltilmiş TIMI kare sayılarına ait ortalama değerler Tablo 2'de sunuldu.

*Dipper* ve *nondipper* olan hastalar arasında klinik istirahat kan basıncı değerleri anlamlı farklılık göstermedi ( $p>0.05$ ). Gündüz sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri de benzer idi ( $p>0.05$ ). An-

cak, gece ölçülen kan basıncı değerleri *nondipper* olan hastalarda anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p<0.01$ ; Tablo 3).

Koroner yavaş akım olan hastaların düzeltilmiş TIMI kare sayıları toplandı ve toplam TIMI kare sayılarının 25, 50, 75. persentilleri saptandı (sırasıyla 89.4 kare, 110.4 kare, 127.4 kare). Yavaş koroner akımı olan *nondipper* hastaların ikisi 25. persentilin altında, beşi 25-50. persentil aralığında, 28'i 75. persentilin üzerinde bulunuyordu. *Dipper* olan hastaların ise sekizi 25. persentilin altında, altısı 25-50. persentil aralığında, ikisi 75. persentilin üzerinde saptandı. *Nondipper* hastaların TIMI kare sayısı *dipper* olanlardan anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ).

Koroner yavaş akım, *nondipper* olan hastaların 10'unun her üç damarında, 18'inin iki damarında, yedisinin sadece bir damarında; *dipper* olan hastaların ise sekizinin bir damarında, beşinin iki damarında, ikisinin üç damarında saptandı. Her üç damarda da KYA varlığı *nondipper* olanlarda istatistiksel olarak daha fazla idi ( $p<0.01$ ).

Koroner yavaş akım olan hastalarda, kontrollerle karşılaştırıldığında plazma noradrenalin (sırasıyla 127.9±29.2 ng/ml ve 79.3±27.3 ng/ml) ve adrenalin düzeyleri (sırasıyla 63.9±12.6 ng/ml ve 44.7±12.8 ng/ml) anlamlı derecede daha yüksek bulundu

**Tablo 3. Koroner yavaş akım olan hastaların 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı monitörizasyonu ölçümleri**

	Nondipper	Dipper	p
Sistolik kan basıncı (mmHg)			
Klinik	130±6	129±8	AD
Ambulatuvar monitörizasyon			
24 saatlik ort.	131±9	133±6	AD
Gündüz ort.	132±7	130±8	AD
Gece ort.	127±9	114±7	<0.01
Diyastolik kan basıncı (mmHg)			
Klinik	78±2	77±3	AD
Ambulatuvar monitörizasyon			
24 saatlik ort.	73±6	72±8	AD
Gündüz ort.	75±5	76±4	AD
Gece ort.	71±8	63±7	<0.01
Kalp hızı (atım/dk)	74±6	71±8	AD

AD: Anlamlı değil.

( $p<0.001$ ). Öte yandan, KYA'lı *nondipper* hastalarda, *dipper* hastalara göre hem noradrenalin ( $151.2\pm38.4$  ng/ml ve  $129.7\pm32.6$  ng/ml,  $p<0.01$ ) hem de adrenalin düzeyleri ( $76.3\pm21.4$  ng/ml ve  $59.9\pm17.3$  ng/ml,  $p<0.05$ ) anlamlı derecede yüksek idi.

Koroner yavaş akım olan 51 hastanın altısında (%11.8) egzersiz testinde pozitif iskemi bulguları saptandı; bu hastaların tümünde TIMI kare sayıları 75. persentilin üzerindeydi. Hastaların dördü *nondipper*, ikisi *dipper* idi. İskemi olanlarda noradrenalin ve adrenalin düzeyleri iskemi olmayanlardan daha yüksekti (sırasıyla, noradrenalin  $150.9\pm26.8$  ng/ml ve  $123.8\pm31.4$  ng/ml; adrenalin  $76.5\pm18.7$  ng/ml ve  $64.3\pm13.9$  ng/ml); ancak, grupların sayısal uyumsuzluğu nedeniyle iskemi açısından istatistiksel karşılaştırma yapılamadı.

Çalışma grubunda, koroner anjiyografiden elde edilen düzeltilmiş TIMI kare sayıları ile hem noradrenalin ( $r=0.421$ ,  $p=0.012$ ) hem de adrenalin ( $r=0.445$ ,  $p=0.008$ ) düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptandı.

Koroner yavaş akım olan hastaların dört yıllık takibi sırasında, *nondipper* olan 13 hasta (%37.1) devam eden göğüs ağrısı, 21 hasta (%60) özellikle efor sırasında gelişen çarpıntı yakınması ile hastaneye başvurdu. Bir hastanın ise, altı aylık kontrole çağırılmak için yakınlarıyla yapılan telefon görüşmesinde ani bir şekilde öldüğü öğrenildi.

*Dipper* olan hastaların ise üçü (%18.8) özellikle ağır eforla gelişen ağrı ve beraberinde çarpıntı yakınması ile hastaneye başvurdu, diğer 13 hastanın (%81.3) önemli bir yakınması olmadığı belirlendi.

## TARTIŞMA

Koroner kan akımındaki yavaşlama birçok çalışmada tanımlanmasına rağmen halen iyi bilinen bir klinik durum değildir ve sendrom X'in bir alt grubu olabileceği öne sürülmektedir.<sup>[5,16]</sup> Hastalığın patogenezindeki mikrovasküler disfonksiyondan endotelial ve nonendotelial fonksiyonlarda bozulma,<sup>[16,17]</sup> vazokonstriktör yanıtın artması,<sup>[18]</sup> endotelin-1 artışı,<sup>[19]</sup> kapiller ödem ve tonus artışından kaynaklanan fonksiyonel daralma sorumlu tutulmaktadır.<sup>[20]</sup> Koroner kan akımındaki yavaşlama, TIMI kare sayısı yöntemiyle objektif ve sayısal olarak ifade edilebilmektedir.<sup>[4,5]</sup> Bu yöntem göre, çalışmamızda KYA saptanan hastaların TIMI kare sayıları kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Bu durumun nedeni olarak, sendrom X hastalarında varlığı gösterilen sempatik aktivite artışının<sup>[7-10]</sup> yavaş koroner akım saptanan hastalarda çok daha belirgin olabileceğini düşünüyüz.<sup>[21]</sup>

Sempatik uyarının koroner arteriyel tonusun düzenlenmesinde önemli bir etkisi vardır. Bu etki, özellikle adrenoreseptörlerin yoğunluğuna bağlı olarak prearteriyollerde daha belirgindir. Heterojen dağılım gösteren artmış prearteriyoller vazokonstriksiyon, sendrom X'in nedensel mekanizmaları arasında ileri sürülmektedir.<sup>[7]</sup> Lanza ve ark.<sup>[8]</sup> bir katekolamin analogu olan <sup>123</sup>I-metaiodobenzilguanidin sintigrafisiyle miyokarda heterojen bölgesel perfüzyon defektleri saptamışlar ve bu sonucu hastalığın patogenezinde anormal kardiyak sempatik disfonksiyona kanıt olarak göstermişlerdir. Adamopoulos ve ark.<sup>[9]</sup> sendrom X grubunda artmış noradrenalin düzeyleri ile birlikte baroreseptör sensitivitenin ve kalp hızı değişkenliğinin azaldığını ve bu hastalarda sempatovagal denge- nin sempatik sistem lehine bozulduğunu bildirmişlerdir. Yine deneysel bir çalışmada, noradrenalin infüzyonu, sendrom X hastalarında miyokardiyal iskemiye bağlı göğüs ağrısı oluşturmuştur.<sup>[10]</sup> Benzer şekilde, nöropeptit Y'nin intrakoroner infüzyonu, koroner arterleri normal olan hastalarda, epikardiyal koroner arterlerde değişikliğe yol açmadan, mikrovasküler konstriksiyona bağlı olarak ciddi miyokard iskemisi ve koroner yavaş akıma neden olmuştur.<sup>[22]</sup>

Çalışmamıza göre, *nondipper* durumu KYA saptanan hastalarda daha sık görülmektedir. Ayrıca, *nondipper* hastalarda TIMI kare sayıları, her üç damarda da KYA varlığı ve adrenalin, noradrenalin düzeyleri *dipper* olanlardan anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuca göre, *nondipper* durumu ile KYA arasında bir etkileşim bulunmaktadır. Verilerimiz, bu etkileşimin *nondipper* durumun bağımsız etkisinden ziyade sempatik hiperaktiviteyle ilişkili olduğunu göstermektedir. *Nondipper* durumun, sempatik ve parasempatik yollar arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı<sup>[11]</sup> ve özellikle artmış sempatik aktiviteye bağlı olduğu ileri sürülmektedir.<sup>[12]</sup>

Normotansif de olsa *nondipper* hastalarda riskin daha fazla olduğu, bunun kardiyovasküler mortalite riskini artıran eşzamanlı, ancak tanısı konulmamış bir durumla ilişkili olabileceği belirtilmiştir.<sup>[23]</sup> Bununla ilişkili olarak, uyku sırasında solunumun bozulması,<sup>[24]</sup> Parkinson hastalığı<sup>[25,26]</sup> ve depresyon<sup>[27,28]</sup> gibi durumların *nondipper* olgularda daha sık görüldüğü ve kardiyovasküler riski artırdığı bildirilmiştir.

Koroner yavaş kan akımı saptanan hastaların uzun süreli takipleri, bu hastalarda tekrarlayan iskemi ve miyokard infarktüsü gelişme riskinin sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir.<sup>[29]</sup> Olgularımızın dört yıllık takibi sırasında, *nondipper* olan hastalarda kararsız angina benzeri klinik, tekrar-

layan göğüs ağrısı, malign ventriküler aritmi yoğunluğu ve ani kardiyak ölüm *dipper* olan hastalardan belirgin olarak daha fazla bulunmuştur. Bu sonuçlar, *nondipper* durumun KYA olan hastalarda riski artıran bir gösterge olduğunu düşündürmektedir. Büyük ölçekli çalışmalarda, *nondipper* durumun daha kötü kardiyak prognoza neden olduğu bildirilmektedir.<sup>[30-32]</sup> Koroner yavaş kan akımı olan *nondipper* hastalarda prognozun kötü olması, bu hastalarda kardiyovasküler olay riskini artıran sempatik hiperaktivite varlığı ile ilişkili olabilir.<sup>[13]</sup> Çalışmamızda, KYA saptanan hastaların TIMI kare sayıları ile adrenalın ve noradrenalin düzeyleri arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Dolayısıyla, KYA olan hastalardaki kötü prognoz ile *nondipper* durum arasındaki ilişki, sempatik tonus artışından kaynaklanan ortak bir patofizyolojik mekanizmayla açıklanabilir. Ancak, bu ilişkinin neden sonuç şeklinde mi olduğu, yoksa hastalığın patogenezinde etkili olan başka faktörlere mi bağlı olduğu kesin olarak söylenemez.

Sonuç olarak, bulgularımız, KYA'nın patogenezinde sendrom X'de olduğu gibi sempatik hiperaktivitenin etkisi olabileceğini düşündürmektedir. *Nondipper* durumu, bu hastalarda sempatik hiperaktivite ve kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur. Koroner yavaş kan akımı olan *nondipper* hastalarda prognozun, *dipper* olanlara göre daha kötü olduğu göz önüne alındığında, ambulatuvar kan basıncı ölçümü bu hastalarda risk belirlemede önemli katkı sağlayabilir. Ayrıca, bu hastalarda sempatik hiperaktiviteye yönelik tedaviler yararlı olabilir.

#### KAYNAKLAR

1. Davutoğlu V, Kurtoğlu N, Dindar İ. Koroner arteriyel yavaş akım saptanan hastalarda miyokard iskemisinin koroner sinus kanından bakılan laktat düzeyi tayini ile değerlendirilmesi, Türk Kardiyol Dern Arş 2000;28: 607-11.
2. Cesar LA, Ramires JA, Serrano Junior CV, Meneghetti JC, Antonelli RH, da-Luz PL, et al. Slow coronary runoff 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, Mascarenhas 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, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. Circulation 1996;93:879-88.
5. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: a distinct angiographic subgroup in syndrome X. Angiology 2001;52:507-14.
6. Kaski JC, Elliott PM, Salomone O, Dickinson K, Gordon D, Hann C, et al. Concentration of circulating plasma endothelin in patients with angina and normal coronary angiograms. Br Heart J 1995;74:620-4.
7. Cianflone D, Lanza GA, Maseri A. Microvascular angina in patients with normal coronary arteries and with other ischaemic syndromes. Eur Heart J 1995;16 Suppl I:96-103.
8. Lanza GA, Giordano A, Pristipino C, Calcagni ML, Meduri G, Trani C, et al. Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome X detected by [<sup>123</sup>I]metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. Circulation 1997;96:821-6.
9. Adamopoulos S, Rosano GM, Ponikowski P, Cerquetani E, Piepoli M, Panagiota F, et al. Impaired baroreflex sensitivity and sympathovagal balance in syndrome X. Am J Cardiol 1998;82:862-8.
10. Eriksson B, Svedenhag J, Martinsson A, Sylven C. Effect of epinephrine infusion on chest pain in syndrome X in the absence of signs of myocardial ischemia. Am J Cardiol 1995;75:241-5.
11. Kohara K, Nishida W, Maguchi M, Hiwada K. Autonomic nervous function in non-dipper essential hypertensive subjects. Evaluation by power spectral analysis of heart rate variability. Hypertension 1995; 26:808-14.
12. Munakata M, Imai Y, Abe K, Sasaki S, Minami N, Sekino H, et al. Involvement of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in the control of circadian blood pressure rhythm. J Hypertens Suppl 1988;6:S44-6.
13. Dodt C, Breckling U, Derad I, Fehm HL, Born J. Plasma epinephrine and norepinephrine concentrations of healthy humans associated with nighttime sleep and morning arousal. Hypertension 1997;30(1 Pt 1):71-6.
14. Pickering TG. The clinical significance of diurnal blood pressure variations. Dippers and nondippers. Circulation 1990;81:700-2.
15. Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Cavallini MC, Pini R, Devereux RB. Is the absence of a normal nocturnal fall in blood pressure (nondipping) associated with cardiovascular target organ damage? J Hypertens 1997;15:969-78.
16. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon-a new coronary microvascular disorder. Cardiology 2002;97:197-202.
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;18:60-8.
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, Yeşildağ O, Sağkan O, Şahin M ve ark. Yavaş koroner akımlı hastalarda plazma ET-1 düzeyleri ve düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30:466-72.
20. 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. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996;37:375-81.
21. Köşüş A, Sağkan O, Dursun İ, Elçik M, Yazıcı M, Şahin M ve ark. Koroner yavaş akımlı hastalarda kalp hızı değişkenliği ve QT dispersiyonu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004;32:10-5.
22. Tanaka E, Mori H, Chujo M, Yamakawa A, Mohammed MU, Shinozaki Y, et al. Coronary vasoconstrictive effects of neuropeptide Y and their modulation by the ATP-sensitive potassium channel in anesthetized dogs. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1380-9.
23. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens* 2002;20:2183-9.
24. Portaluppi F, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Bertozzi N, Manfredini R, et al. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens* 1997;15:1227-33.
25. Plaschke M, Trenkwalder P, Dahlheim H, Lechner C, Trenkwalder C. Twenty-four-hour blood pressure profile and blood pressure responses to head-up tilt tests in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *J Hypertens* 1998;16:1433-41.
26. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA. Parkinson's disease and its comorbid disorders: an analysis of Michigan mortality data, 1970 to 1990. *Neurology* 1994;44:1865-8.
27. Musselman DL, Evans DL, Nemeroff CB. The relationship of depression to cardiovascular disease: epidemiology, biology, and treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:580-92.
28. Kario K, Schwartz JE, Davidson KW, Pickering TG. Gender differences in associations of diurnal blood pressure variation, awake physical activity, and sleep quality with negative affect: the work site blood pressure study. *Hypertension* 2001;38:997-1002.
29. 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.
30. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999;282:539-46.
31. Kario K, Pickering TG, Matsuo T, Hoshida S, Schwartz JE, Shimada K. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension* 2001;38:852-7.
32. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, et al. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994;24:793-801.