

Klinik Araştırmalar

Yavaş Koroner Akım ve Miyokardiyal Hasar İlişkisinin Serum Troponin-I ve Miyogloblin Düzeyleri ile Değerlendirilmesi ¶

Yrd.Doç.Dr. Mustafa YAZICI, Dr. Emre AKSAKAL, Dr. Sabri DEMİRCAN,
Dr. Fulya ALBAYRAK, Prof.Dr. Mahmut ŞAHİN, Prof.Dr. Olcay SAĞKAN

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Samsun

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, yavaş koroner akım (YKA) saptanan hastalarda egzersiz öncesi ve sonrası kardiyak troponin-I (cTnI) ve miyogloblin düzeylerini karşılaştırmak ve miyokard hasarı ile ilişkisini göstermek amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya, koroner anjiyografi ve TIMI kare sayısı yöntemi ile YKA tanısı konulan 46 hasta ve normal koroner akımı (NKA) olan 16 sağlıklı olgu alındı. YKA ve NKA grubuna Bruce protokolüne göre maksimal egzersiz testi uygulandı. Test öncesi ve 12 saat sonra cTn-I ve miyogloblin ölçümü için periferik venden kan alındı.

Bulgular: İki grubun yapılan egzersiz testlerinde iskemik ST çökmesi izlenmedi. YKA olan hastalarda, test öncesi ve sonrası cTnI ve miyogloblin seviyeleri arasında anlamlı bir fark yoktu (Tn-I; 0.20 ± 0.03 ng/ml karşılık, 0.27 ± 0.02 , ng/ml, myogloblin; 30.21 ± 2.11 ng/ml, karşılık 30.86 ± 2.31 ng/ml $p > 0.05$). NKA olan grup ile karşılaştırıldığında egzersiz öncesi ve sonrası cTnI ve miyogloblin seviyelerinde iki grup arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$). Egzersiz sırasında göğüs ağrısı olan 9 hastanın da cTnI ve miyogloblin sonuçları benzer bulundu. YKA olan damar sayısına ve YKA'nın dominant olduğu artere göre egzersiz öncesi ve sonrası, cTnI ve miyogloblin düzeyleri arasında fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Sonuç: YKA olan hastalarda biyokimyasal anlamda miyokard hasarı saptanmamıştır. Bu sonuç, YKA olan hastalardaki göğüs ağrısının miyokard hasarından kaynaklanmadığı görüşünü desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: Yavaş koroner akım, Miyokard hasarı, Troponin-I, Miyogloblin

SUMMARY

Evaluation of Slow Coronary Flow and Myocardial Injury Relation with Serum Troponin I and Myoglobin Levels

Aim: In this study we aimed to compare levels of cardiac troponin-I (cTn-I) and myoglobin before and after exercise and to demonstrate the relation with myocardial injury in patients with slow coronary flow (SCF).

Material and Method: 46 patients with SCF diagnosed by coronary angiography and TIMI frame count and 16 healthy subjects with normal coronary flow were included in study. Maximal exercise stress test according to Bruce protocol was performed in both groups. Peripheral venous blood sampling was done before and 12 hour after test for measurement of cTn-I and myoglobin.

Results: No ST depression caused by ischemia was observed during exercise tests of both groups. There was no significant difference between levels of cTn-I and myoglobin before and after test in SCF group (cTn-I; 0.20 ± 0.03 ng/ml, 0.27 ± 0.02 ng/ml, myoglobin 30.21 ± 2.11 mg/dl, 30.86 ± 2.31 mg/dl $p > 0.05$). Compared with NCF group there was no difference in levels of cTn-I and myoglobin in SCF group ($p > 0.05$). Exercise test results, cTn-I and myoglobin levels were similar in 9 patients who experienced chest pain during exercise test. There was no difference between levels of cTn-I and myoglobin before and after exercise according to number of vessels with SCF and artery in which CSF is dominant.

Conclusion: Myocardial injury couldn't be determined biochemically in patients with SCF. These results supports the idea that angina of patients with SCF is not caused by myocardial injury.

Key Words: Slow coronary flow, Myocardial injury, Troponin-I, Myoglobin

GİRİŞ

Tipik angina yada angina benzeri göğüs ağrısı ile başvuran ve koroner arter hastalığını düşündüren yavaş koroner akımlı (YKA) hastaların, klinik ve elektrokardiyografik olarak tanımlanması oldukça güçtür. Normal koroner arterleri olan, ancak “yavaş kontrast progresyonu” gösteren bu anjiyografik bulgu ilk kez Tampe ve ark¹ tarafından tanımlanmış, koroner kan akımı (thrombolysis in myocardial infarction) “TIMI kare sayısı” yöntemi² ile incelendiğinde, normal bireylere göre sayısal olarak arttığı gösterilmiştir.³ Bu hastalarda yapılan egzersiz testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi ve laktat metabolizmasına yönelik araştırmalarda, miyokard iskemisinin objektif bulguları gösterilememiştir^{4,5} ve bu durum anjiyografi endikasyonu yönünden sorun yaratmaktadır.

Kardiyak troponin-I miyokard hasarının duyarlı ve yüksek düzeyde spesifik bir göstergesi olup, iskemiye bağlı minör miyokard hasarı durumlarında bile duyarlılığı oldukça yüksek bulunmuştur.⁶ cTnI düzeyleri miyokard hasarının 2. saatinde kanda yükselmeye başlar, 4-6 saatte duyarlılığı ve özgüllüğü %100’e yaklaşır.⁷ Ağır maraton koşucularında, koşu öncesine göre koşu sonrası cTnI düzeylerinde artış saptanmaması, iskemi yokluğunda miyokard hasarı gelişmediğini ve kas hasarına bağlı artış olmadığını göstermektedir.⁸ YKA olan hastalarda miyokardiyal iskeminin varlığını göstermeye yönelik değişik araştırmalar olmasına karşın, biyokimyasal düzeyde miyokard hasarını araştıran bir çalışmaya rastlamadık. Ayrıca, YKA olan hastalarda iskemi bulguları negatif olsa da, hastalığın patogenezinde klinik olarak tanımlanamayan iskemik bir durum olabileceğini düşünerek bu çalışmayı planladık. Bu amaçla, YKA olan hastalarda egzersiz öncesi ve sonrası cTn-I ve miyogloblin düzeylerini karşılaştırdık ve miyokard hasarı ile ilişkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, 2000-2003 yılları arasında tipik angina veya angina benzeri göğüs ağrısı ile 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine başvuran ve anjiyografide koronerleri normal ancak, YKA saptanan hastalarda yapıldı. Olguların öyküleri, fizik muayeneleri, ilgili bi-

yokimyasal testleri, elektrokardiyografileri ve ekokardiyografileri değerlendirildi. Anjiyografi öncesi tüm olgulara Bruce protokolu uygulanarak maksimal efor testi yapıldı. Egzersiz testi iskemik açıdan negatif olsa da, koroner arter hastalığı yönünden destekleyici klinik bulguların olması nedeniyle tanı amaçlı olarak, standart Judkins tekniği ile selektif koroner anjiyografi yapıldı. Koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda kraniyal ve kaudal açılındırmalar kullanılarak görüntüldü. Sol ventrikülografi pigtail kateterle sağ anterior oblik 30° görüş ile yapıldı, sol ventrikül ve aort basınçları ölçüldü. Herhangi bir obstruktif koroner arter hastalığı, koroner vazospazm, ektazi veya işlem sırasında kare sayılarını etkileyebilecek hemodinamik değişiklikleri olanlar ile kardiyomiyopati, sol ventrikül hipertrofisi-dilatasyonu, valvüler veya konjenital kalp hastalığı, bağ dokusu hastalığı, diyabet, tiroid fonksiyon bozukluğu, aritmi ve dal bloğu olanlar çalışmaya alınmadı. Bu kriterlere göre; çalışma öncesi bilgilendirilmiş olur alınan YKA saptanan 46 hasta ve NKA olan 16 sağlıklı olgu çalışmaya alındı.

Egzersiz testi: Anjiyografi sonrası her iki gruba Bruce protokolu uygulanarak maksimal egzersiz testi yapıldı. J noktasından sonra 80 milisaniyeden daha uzun ve 0.2 mV’dan fazla horizontal veya “down slopping” ST segment çökmesi saptanan hastalar iskemik olarak pozitif kabul edildi.

Kan örneklerinin toplanması: Egzersiz testinden önce ve 12 saat sonra Troponin-I ve miyogloblin ölçümü için periferik venden kan örnekleri alındı.

Serum troponin-I ölçümü: Değerlendirme için venöz kan örneklerinden elde edilen 50µL serum kullanıldı. Serum troponin seviyeleri IMMULITE Analyser (EURO/DPC, UK) ile tespit edildi. 0.20 ng/ml ve üzerindeki değerler kantitatif olarak ölçüldü.

Serum miyogloblin ölçümü: Çalışmada, venöz kan örneklerinden elde edilen 10µL serum kullanıldı. Serum miyogloblin seviyeleri IMMULITE Analyser (EURO/DPC, UK) ile tespit edildi. 70 ng/ml’den büyük değerler yüksek olarak kabul edildi.

TIMI kare sayısı: Opak maddenin ölçümü ve YKA örneğinin saptanması için Gibson ve ark² tarafından tanımlanan “TIMI frame count” yöntemi kullanıldı. Opak mad-

denin 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, sirkumflex (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. LAD'de proksimalden distal çatala olan mesafe diğer koroner arterlere göre daha uzun olduğundan, Gibson ve ark.² tarafından tanımlanan yöntemle LAD TIMI kare sayısı 1.7 sabitine bölünerek düzeltme yapıldı. Gibson ve ark.² koroner arterlerin dolması için gereken ve koroner arter uzunluğuna göre düzeltilmiş normal kare sayıları olarak, LAD için 36 ± 1 , Cx için 22.2 ± 4 , ve RCA için 20.4 ± 3 ortalama referans değerlerini elde etmişlerdir. Çalışmamızda, bu referans ortalama değerlerin standart 2 üzeri alındı ve LAD için 38, Cx için 30 ve RCA için 26 değerlerinin üzeri YKA olarak kabul edildi.

İstatistiksel 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, grupların ikili karşılaştırılması Tukey Honestly Significant Difference testi ile yapıldı. Sayısal veriler arasındaki ilişki iki yönlü olarak Pearson testi ile araştırıldı. $P < 0.05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grupları genel özellikleri ve risk faktörleri açısından benzerdi (Tablo 1). Her iki grupta egzersiz testi sırasında ve sonrasında ST çökmesi izlenmedi. YKA olan 9 hastada göğüs ağrısı olmasına rağmen, EKG'de ST çökmesi saptanmadı. Ekokardiyografik değerlendirmede diastolik disfonksiyon saptanmadı. Sol ventrikülografi sırasında ölçülen diastol sonu basınçları normal sınırlarda idi ve anjiyografi süresince izlenen kalp hızı ve ritimlerinde anormal bulguya rastlanmadı.

YKA ve NKA grubunun TIMI kare sayısı ortalama değerleri Tablo 2'de sunulmuştur. YKA'nın en belirgin olduğu koroner artere göre sınıflama yapıldığında 19 hastada LAD'de, 14 hastada Cx'de, 13 hastada RCA'da koroner yavaş akım daha belirgindi.

Tablo 1. Yavaş koroner akım ve kontrol gruplarının genel özellikleri

Karakteristik özellikler	Yavaş Koroner Akım (n=46)	Kontrol Grubu (n=16)
Yaş (yıl)	53 $\pm$ 10	56 $\pm$ 12
Cins (Erkek/Kadın)	32/14	10/6
Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	27 $\pm$ 2	26 $\pm$ 5
Aile öyküsü (%)	14	11
Sigara öyküsü (%)	20	25
Hiperlipidemi (%)	17	14
Sistolik kan basıncı (mmHg)	130 $\pm$ 9	130 $\pm$ 8
Diastolik kan basıncı (mmHg)	78 $\pm$ 5	75 $\pm$ 5
Kalp hızı (atım/dk)	74 $\pm$ 11	69 $\pm$ 4
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	64 $\pm$ 5	65 $\pm$ 6

Tablo 2. Grupların düzeltilmiş TIMI kare sayıları

Damar	YKA (n=46)	NKA (n=16)
LAD	49.7 $\pm$ 9.3 (n=26)	26.6 $\pm$ 1.8 (n=16)
Cx	41.11 $\pm$ 11.3 (n=29)	23.5 $\pm$ 2.4 (n=16)
RCA	47.8 $\pm$ 8.1 (n=21)	25.1 $\pm$ 4.1 (n=16)

YKA grubunda egzersiz öncesi ve sonrası cTnI ve miyogloblin düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, egzersiz öncesi ve sonrası cTnI ve miyogloblin seviyelerinde iki grup arasında fark yoktu ($p > 0.05$), (Tablo 3).

Tablo 3. Egzersiz öncesi ve sonrası cTnI ve miyogloblin değerlerinin karşılaştırılması

	Egzersiz öncesi	Egzersiz sonrası	P
YKA cTnI ng/ml	0.20 $\pm$ 0.03	0.27 $\pm$ 0.02	>0.05
(n=46) Miyogloblin	30.21 $\pm$ 2.11	30.86 $\pm$ 2.31	>0.05
NKA cTnI ng/ml	0.20 $\pm$ 0.01	0.22 $\pm$ 0.05	>0.05
(n=16) Miyogloblin	29.18 $\pm$ 3.92	30.70 $\pm$ 6.74	>0.05
P	>0.05	>0.05	

TIMI kare sayısına göre YKA'nın dominant olduğu koroner arterler arasında, egzersiz öncesi ve sonrasında cTnI düzeyleri yönünden anlamlı bir fark yoktu (LAD; 0.20 ± 0.09 ng/ml, 0.23 ± 0.06 ng/ml Cx; 0.21 ± 0.05 ng/ml, 0.24 ± 0.03 ng/ml, RCA; 0.20 ± 0.01 ng/ml, 0.23 ± 0.01 ng/ml; $p > 0.05$).

YKA olan damar sayısına göre hastalar sınıflandırıldığında, üç koroner arterinde de YKA saptanan hastalarla, bir veya iki damarında YKA saptanan hastalar arasında egzersiz öncesi ve sonrası cTnI seviyeleri yönünden fark yoktu (sırasıyla; 3 damar 0.22 ± 0.01 ng/ml, 0.23 ± 0.05 ng/ml, 2 damar 0.21 ± 0.05 ng/ml, 0.23 ± 0.03 ng/ml, 1 damar; 0.20 ± 0.01 ng/ml, 0.24 ± 0.06 ng/ml; $p > 0.05$). Benzer sonuçlar miyogloblin değerleri içinde saptandı. Ayrıca, egzersiz sırasında göğüs ağrısı olan YKA'lı hastaların, eg-

zersiz öncesi ve sonrası cTnI düzeyleri arasında da fark yoktu (0.21 ± 0.02 karşılık 0.23 ± 0.06 ; $p > 0.05$).

TARTIŞMA

Koroner kan akımındaki yavaşlama, birçok çalışmada tanımlanmasına rağmen, halen net bir klinik antite değildir ve Sendrom X'in bir alt grubu olabileceği öne sürülmektedir.^{2,9} Etyopatogenezinde Sendrom X'te olduğu gibi oksijen hemoglobin uygunsuzluğu, vazomotor ve endotel disfonksiyonu suçlanmakta¹⁰⁻¹² ve hastalığın mikrovasküler düzeyde olduğu düşünülerek "mikrovasküler anjina" adı verilmektedir.¹³ Uzun süreli takiplerde, YKA olan hastalarda tekrarlayan iskemi ve miyokard enfarktüsü gelişme sıklığının, sağlıklı bireylere göre daha fazla olduğunun bildirilmesine karşın,¹⁴ hastalardaki göğüs ağrısının nedeni ve miyokard iskemisinin varlığı devam eden bir tartışma konusudur.^{15,16} YKA olan hastalarda egzersiz testi ve sintigrafik çalışma sonuçlarının iskemik açıdan genellikle negatif olduğu bildirilmişse de, bu konuda kesin bir görüş birliği yoktur.^{4,17,18} Bu çalışmada da hastaların, koroner anjiyografi öncesi yapılan egzersiz testlerinde iskemiye düşündürecek ST çökmesi yoktu.

Adenozinin, koroner akım rezervi ve otoregülasyonunda önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Sendrom X'in patogenezinin açıklamaya yönelik çalışmalarda, eforla artan adenozin düzeylerinin, miyokard kan akımında dağılım bozukluğuna yol açarak heterojen iskemik defektler oluşturduğu gösterilmiştir.¹⁹ Bu hastalarda, adenozin infüzyonu sırasında yapılan manyetik rezonans görüntülemeye, göğüs ağrısından sorumlu iskeminin, mikrovasküler vazodilatör rezervin azalması sonucu subendokardiyal perfüzyonun bozulmasına sekonder olduğu rapor edilmiştir.²⁰ Sendrom X'li hastalarda yaptığımız bir çalışmada, adenozin antagonisti olan aminofilin infüzyonu ile egzersiz kapasitesi ve ağrı eşiğinde anlamlı bir artış olduğunu göstermiştik.²¹ Benzer şekilde, intrakoroner injeksiyon ve oral dipiridamol tedavisi ile kan akımının normale döndüğünün gösterilmiş olması,^{1,22} adenozinin YKA'nın mekanizmasında da önemli bir rolü olabileceğini düşündürmektedir.

Göğüs ağrısı sendromu olan hastalarda CK-MB ve elektrokardiyografi normal bulunurken, yüksek cTn-I düzeylerinin iskemiye bağlı minör miyokard hasarını belirle-

mede oldukça özgün ve duyarlı olduğu gösterilmiştir.^{6,7} Bu bilgiler, YKA olan hastalarda negatif iskemi bulguları olsa da, hastalığın patogenezinde klinik olarak tanımlanamayan iskemik bir durum olabileceğini düşündürülebilir. Miyokardın oksijen ihtiyacı ile miyokarda oksijen sunumu arasındaki dengenin ani ve kısa süreli bozulmasına bağlı minör miyokard hasarı durumlarında bile troponinlerin yükseldiği²³ ve eforla artan adenozin seviyelerinin miyokard iskemisi oluşturduğu göz önüne alındığında; YKA olan hastalarda egzersizle iskemi oluşması ve buna bağlı olarak miyokard hasarı gelişmesi beklenebilir. Fakat şu andaki yapılan çalışmalarla tüm miyokard iskemilerinde troponinlerin yükselebileceği veya troponin yükselmesi olmadığı durumlarda iskeminin de olmadığı sonucuna varılamaz. Bizim çalışmamızda da, YKA olan hastaların egzersiz öncesi ve sonrası cTnI ve miyogloblin düzeyleri arasında fark olmadığını ve sonuçların kontrol grubu ile benzer olduğunu saptadık. Bulgularımızı incelediğimizde, üç damarında veya bir yada iki damarında YKA olan hastalar arasında ve TIMI kare sayısı LAD, Cx yada RCA'da dominant olan hastaların cTnI ve miyogloblin düzeyleri arasında da anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca, egzersiz sırasında göğüs ağrısı olan ve olmayan hastaların cTnI ve miyogloblin düzeylerinin de benzer bulunması, YKA olan hastalardaki göğüs ağrısının minör miyokard hasarından çok farklı mekanizmalara bağlı olabileceğini düşündürmektedir.

Rosano ve ark¹⁶ Sendrom X grubunda genel olarak metabolik anlamda iskemi ve hücre hasarı olmadığını savunmuşlar ve ST depresyonları ve göğüs ağrısının nedeni olarak koroner kan akım rezervinin azalmasını öne sürmüşlerdir. Benzer şekilde, Davutoğlu ve ark.,²⁴ Yaymacı ve ark.²⁵ YKA olan hastalarda atriyal pacing ile oluşturdukları miyokardiyal stres sonrası, koroner sinüs kanında laktat ekstraksiyonunda iskemi lehine anlamlı bir artış bulamamışlardır. Daha da önemlisi, miyokard perfüzyon defekti saptanan hastaların da önemli bir bölümünde (%83.3) metabolik anlamda iskemi varlığını gösterememişlerdir.²⁵

YKA olan hastalarda, miyokardiyal iskemi yokluğunda, göğüs ağrısının, adenozinin anormal salınımına bağlı azalmış koroner vazodilatör rezerv sonucu veya miyokardiyal interstisyumda aşırı K⁺ akümüülasyonundan kaynaklanabileceği ileri sürülmüştür.²⁶⁻²⁸ Diğer bir görüş, YKA olan hastalarda artmış vasküler tonusun ağrı reseptörlerini uyara-

ceği yada sağ ventrikülün elektriksel uyarısının iskemi oluşturmaksızın göğüs ağrısı oluşturabileceği yönündedir.²⁰

Sonuç olarak; bu çalışmada, YKA olan hastalarda biyokimyasal anlamda miyokard hasarı saptanmamıştır. Bizim sonuçlarımız, YKA olan hastalardaki göğüs ağrısının miyokard hasarından kaynaklanmadığı görüşünü desteklemektedir. YKA'lı hastalarda egzersizle miyokard hasarının olmaması, bu hastaların günlük aktivitelerini kısıtlamaya gerek olmadan normal şekilde yapmalarına olanak sağlar.

KAYNAKLAR

1. Tampe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Masearenhas E. Angina Pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries-a new angiographic finding. *Am Heart J* 1972; 84:66-71.
2. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count. A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93:879-88.
3. Pravin K. Goel, Suresh K. Gupta, Ajay Agarwal, Aditya Kapoor. Slow coronary flow:A distinct angiographic subgroup in Sendrom X. *Angiology* 2001; 52:507-14.
4. 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.
5. 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. *Cath Cardiovasc Diagn* 1991; 23:117-20.
6. Vecchia LL, Bedogni F, Finocchi G, et al. Troponin T, troponin I and creatine kinase MB mass after elective coronary stenting. *Coron Artery Dis* 1996; 7:535-40.
7. Luscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, et al. (For TRIM Study Group). Applicability of cardiac Troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96:2578-85.
8. Nader Rifai, Pamela S. Douglas, Mary O'Toole, et al. Troponin T and I, electrocardiographic wall motion analyser and ejection fractions in athletes participating in the Hawaii Ironman triathlon. *Am J Cardiol* 1999; 83:1085-9.
9. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon-A new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97:197-202.
10. Wilson RF, White CW. Intracoronary papaverine: An ideal vasodilator for studies of the coronary circulation in conscious humans. *Circulation* 1986; 73:444-51.
11. Vrints C, Herman AG. Role of the endothelium in the regulation of coronary artery tone. *Acta Cardiol* 1991; 46:399-418.
12. 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.
13. 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.
14. Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. *Am J Hypertens*. 1997; 10:1201-7.
15. Cannon RO, Quyyumi AA, Schenke WH. Abnormal cardiac sensitivity in patients with chest pain and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:1359-66.
16. Rosano GMC, Kaski JC, Arie S, Percine WI. Failure to demonstrate myocardial ischemia in patient with angina and normal coronary arteries. Evaluation by continuous coronary sinus PH monitoring and lactate metabolism. *Eur Heart Journal* 1996; 17:1175-80.
17. Opherk D, Zebe H, Weihe E, et al. Reduced coronary dilatatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1998; 63:817-25.
18. Yapıcı O, Aksakal E, Başoğlu T, Yazıcı M, Şahin M. Koroner anjiyografide yavaş akım saptanan hastaların eforlu miyokard perfüzyon sintigrafisi ile değerlendirilmesi. 16. Ulusal Nükleer Tıp Kongresi, 2003.
19. Emdin M, Picano E, Lattanzi F. L'Abbate. Improved exercise capacity with acute aminophylline administration in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 1989; 14:1450-3.
20. Julio A, Panza MD. Myokardial Ischemia and the Pains of the Heart *N Engl J Med*, 2002; 346:1934-5.
21. Yeşildağ O, Yazıcı M, Yılmaz Ö, Uçar R, Sağkan O. The effect of aminophiline infusion on the exercise capacity in patients with syndrome X. *Acta cardiol* 1999; 54:335-7.
22. Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol*. 2001; 87:777-9.
23. Marcus E, Katz LN, Pick R, Stamler J. The production of myocardial infarction.Chronic coronary insufficiency and chronic coronary heart disease in the dog. *Acta Cardiol*. 1985; 13:190-8.
24. Davutoğlu V, Kurtoğlu N, Dindar İ. Koroner arteriyel yavaş akım saptanan hastalarda miyokard iskemisinin koroner sinüs kanından bakılan laktat düzeyi tayini ile değerlendirilmesi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2000; 28:607-11.
25. Yaymacı P, Dağdelen S, Demirkol O, et al. Koroner yavaş akım olgularında atrial pacing yöntemi ile iskemik cevabın araştırılması. *Türk Kardiyoloji Dern Arş* 2000; 28:696-700.
26. Rasano GMC, lindsay DC, Poole-Wilson PA. Syndrome X: an hypothesis for cardiac pain without ischaemia. *Cardiologia* 1991; 36:885-95.
27. Bertolet BD, Pepin C. The vascular endothelium as a key to understanding coronary spasm and syndrome-x. *Curr Opin Cardiol* 1991; 6:496-502.
28. Poole-Wilson PA. Potassium and the heart. *Clin Endocrin Met* 1984; 13:249-68.

¶ Bu çalışmanın ön sonuçları 11-14 Ekim 2002'de Belek - Antalya'da yapılan XVIII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.