

Yavaş Koroner Akım; Hastalık mı, Değil mi?

Is Coronary Slow Flow a Disease or Not?: Review

Özgür KAPLAN,^a
Zeydin ACAR^b

^aKardiyoloji Bölümü,
Malatya Devlet Hastanesi, Malatya
^bKardiyoloji Bölümü,
Ahi Evren Kalp ve Damar Cerrahisi
Eğitim Araştırma Hastanesi, Trabzon

Geliş Tarihi/Received: 21.08.2010
Kabul Tarihi/Accepted: 17.12.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Zeydin ACAR
Ahi Evren Kalp ve Damar Cerrahisi
Eğitim Araştırma Hastanesi,
Kardiyoloji Bölümü Trabzon,
TÜRKİYE/TURKEY
drzeydin@yahoo.com

ÖZET Koroner yavaş akım (KYA) fenomeni, önemli epikardiyal koroner hastalığın yokluğunda gecikmiş distal damar opasifikasyonu ile karakterizedir. İstirahat ve egzersizde göğüs ağrısına sebep olması nedeni ile klinik öneme sahiptir. Koroner yavaş akımlı hastalarda göğüs ağrısı nedeni ile hastaneye yatışı ve kardiyak kateterizasyon oranları yüksek olmasına rağmen prognoz normal popülasyondaki gibi iyidir. Altta yatan patoloji olarak yüksek mikrovasküler direnç ve yaygın koroner ateroskleroz gibi bazı etiyolojik sebepler sorumlu olarak görülmesine rağmen, bu fenomenin patofizyolojik mekanizması tam olarak ortaya konamamıştır. KYA, koroner arterlerin lokal bir hastalığı olarak tanımlanabilir. Bununla birlikte, daha yaygın vasküler anormalliklerle sık birlikteliği KYA fenomeninin diğer bir özelliğidir. KYA, özellikle kararsız anjina olmak üzere akut koroner sendromla başvuran hastalarda sıklıkla görülür. Klinik seyir sık tekrar eden göğüs ağrıları nedeni ile önemli derecede bozulmuş yaşam kalitesi ile karakterizedir. KYA, üzerinde çok sayıda çalışma olmasına rağmen, tanısının konulması, tanı kriterleri, tedavisi, takibi ve klinik önemi hakkında fikir birliğine varılamamıştır. Bu derlemede, bu hususları daha açık bir şekilde irdelemeye çalıştık.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz; koroner anjiyografi; koroner dolaşım

ABSTRACT The coronary slow flow (CSF) phenomenon an angiographic finding characterized by delayed distal vessel opacification in the absence of significant epicardial coronary disease. This phenomenon has clinical importance because it may be the cause of angina at rest or during exercise. In patients with CSF, hospitalization and diagnostic catheterization rate is high due to chest pain but the prognosis is as good as that of normal population. Although some underlying etiologies such as abnormally high microvascular resistance and widespread atherosclerosis of coronary arteries have been proposed, exact pathophysiological mechanism of this phenomenon remains unclear. CSF may be defined as a local disease confined to coronary arteries. However, an other feature of CSF is its frequent occurrence in association with more widespread vascular abnormalities. CSF is a frequently detected finding in patients presenting with an acute coronary syndrome, usually unstable angina. The subsequent clinical course is characterized by high frequency of relapsing chest pain resulting in considerable impairment in quality of life. CSF is an issue which has no consensus on diagnostic criteria, treatment, follow-up and clinical significance, although many studies have been performed to define this phenomenon.

Key Words: Atherosclerosis; coronary angiography; coronary circulation

Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2012;24(3):239-43

Ülke ekonomilerinde ve insan sağlığında giderek daha büyük bir kayba neden olması sebebiyle yirminci yüzyıl, aterosklerozun patogenezi ile ilgili büyük gelişmelere tanık olmuştur. Hastalık ilk olarak Mısır mumyalarının arterlerinde saptanmıştır. Açıkçası Antik Çağ'da

seyrek görülmesine rağmen, enfeksiyon hastalıklarından kaynaklanan ölümcül sonuçlar azaldıkça, ateroskleroz epidemileri önemli hale gelmiştir. Buna rağmen, Framingham Kalp Çalışması'nın ilk sonuçları 1960'ların başlarında alınmaya başlayana dek, spesifik kardiyovasküler risk faktörlerini dikte almak için kavramsal zeminin olmaması tarihsel olarak şaşırtıcıdır.¹

Ateroskleroz sürecine birçok risk faktörü eşlik etmektedir. Bunlar arasında başlıcaları; artmış kan kolesterol ve trigliserid seviyeleri, yüksek kan basıncı, tütün kullanımı ve diyabet sayılmaktadır. Bu risk faktörlerinden herhangi biri olmayan kişilerde de inme ve miyokard infarktüsü görülünce yeni risk faktörleri aranmaya başlanmış ve her geçen gün yeni aday faktörler literatüre sunulmuştur. Bu faktörler üzerinde araştırmalar devam etmekte, adaylardan birinin de yavaş koroner akım olduğu düşünülmektedir.

Aterosklerozun, klinik seyri ve bulguları, şikâyetlerin olmadığı dönemden başlayarak, hastadan hastaya oldukça farklılıklar göstermektedir. Tıkaçıcı koroner arter hastalığı (KAH)'nın tanı ve tedavisi ile başlayan ateroskleroz tanımı, erken yaştaki yağlı çizgilenmelerden, göğüs ağrısı ile gelen, ancak normal koroner anjiyograma sahip hastalarda belirlenen mikrovasküler KAH'a dek geniş bir yelpazedeki olguları içine almıştır. Ancak hastalığın görülen klinik ve anjiyografik delillerinin ortaya çıkmasından çok önce ateroskleroz sürecinin koroner akım paterninde birtakım değişikliklere yol açtığı bilinmektedir. Normal koroner anatomik yapı olduğu halde, verilen opak maddenin daha yavaş ilerlemesi, farklı kategorilerde değerlendirilmiş ve "Koroner Yavaş Akım (KYA)" olarak ifade edilmiştir. Bu anjiyografik bulgu ilk kez 1972'de Tambe ve ark. tarafından fark edilip adlandırılmıştır.² KYA'nın mikrovasküler dolaşım kusurunun bir formu ve ileride gelişecek tıkaçıcı bir epikardiyal arter hastalığının habercisi olduğu düşünülmüştür.³ İşte bu aşamada KYA'nın, KAH ile ilişkisini göstermek için daha önce KAH ile ilişkisi ispatlanmış etiyolojik faktörler kullanılarak yapılan çalışmalar tasarlanmıştır. Yapılan çalışmalar KYA'nın bir hastalık mı, yoksa ateroskleroz sürecinin bir parçası mı olduğunu aydınlatmaya çalışsa da, bu süreç birçok

aydınlatılması gereken yeni soru ve sorunları da beraberinde getirmiştir.

Aslında sorunlar tipik göğüs ağrısı ile gelen, iskemik elektrokardiyografi (EKG) bulgusu olan veya olmayan kişilere, koroner anjiyografi endikasyonu yapmakla başlıyor.

Yapılan koroner anjiyografi sonrasında hastada KYA görüldükten sonra da sorunlar birbirinin peşi sıra gelmekte ve KYA'nın tespiti ile ilgili farklı bir boyutta devam etmektedir. İlk başlarda anjiyografik olarak koroner akımın değerlendirilmesi, koroner arterlerin tamamen dolması için geçen sürenin kaç kalp atımı kadar olduğuna bakılarak yapılmıştır. 1985 yılında "Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI)" çalışma grubunun oluşturduğu TIMI akım derecelendirmesi [TIMI flow grading (TFG)] ile trombolitik tedavi verilen hastalarda sorumlu arterdeki akımı değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır.⁴ Burada koroner arterlerin tamamen dolması için geçen sürenin kaç kalp atımı kadar olduğuna bakılarak yapılırken, bu derecelendirme trombolitik ajanın etkinliği ve kötü sonuçlar açısından yüksek riskli olan hastaları seçmek için kullanılmıştır. Ancak, görsel ve subjektif değerlendirme yapılması nedeni ile kişiler arası değişkenlik fazla olabilmektedir. Bu nedenle, koroner akımı standardize etmek için TIMI-4 çalışmasında TIMI kare sayısı [the TIMI frame count (TFC)] kavramı geliştirilmiştir.⁵ Daha sonra, Gibson ve ark., objektif ya da kantitatif olarak değerlendirilecek şekilde bunu düzenlemişlerdir.⁶ Bir koroner arterin kontrastla dolmaya başlamasından distalde belirlenmiş bir noktaya ulaşması için gereken zaman, sine-kare sayısı (*cine-frame*) olarak hesaplanmıştır. Söz konusu distal nokta, sol ön inen arter (LAD) için bıyık olarak adlandırılan distal bifurkasyon, sirkumfleks arter (Cx) için en uzun dalın distal bifurkasyonu, sağ koroner arter (RCA) için posterolateral arter (PL)'in ilk yan dalının çıktığı nokta olarak belirlenmiştir. Yapılan ölçümlerde LAD'ın RCA ve Cx'e göre ortalama 1,7 kat daha uzun olduğu görülmüş ve hesaplanan LAD kare sayısı 1,7'ye bölünerek düzeltilmiştir.

LAD TIMI kare sayısı [corrected LAD (cLAD)] elde edilmiştir. Literatürde yapılan çalışmalar in-

celendiğinde, Gibson ve ark.nın makalesindeki yöntemle ithaf olmasına rağmen büyük farklılıklar görülmektedir. Bunlardan en bariz olanları, baz alınan TIMI kare sayıları ve değerlendirme yapılan anjiyografi makinelerinin pencere/saniye oranlarıdır. Her bir koroner arter için literatürde bildirilmiş olan yavaş ve normal koroner akım paterni sınırları LAD için $36,2 \pm 2,6$ kare, Cx için $22,2 \pm 4,1$ kare ve RCA için $20,4 \pm 3$ kare idi.⁶ Gibson'un çalışması 'sineanjiyografi' döneminde yapılmış ve bu görüntüler 30 pencere/saniye hızda kaydedilmiştir. Oysa araştırmacıların çoğu, çalışmalarında bilgisayar disklerine kaydedilen sayısal görüntüler üzerinde inceleme yapmışlardır. Bilindiği gibi bu tür sayısal anjiyografi cihazları 30 pencere/saniye hızın altında bir hızda (genellikle 15-25 pencere/saniye) kayıt yapmaktadırlar. Bu nedenle araştırmacıların inceledikleri görüntülerin kayıt hızının makalede mutlaka belirtilmesi gerekirdi. Kimi çalışmalarda bunlar belirtilmemiş, kimisinde de farklı değerler temel alındığından, KYA'nın tanısı konusunda tereddütler oluşmaktadır.

Bundan sonraki aşama ise çıkan sonuçların değerlendirilmesi ki; KYA ile sıkça karşılaşılmasına rağmen etiyojisine yönelik yapılan çalışmalarda birbirinden farklı birçok sonuç bulunmuş, değişik hipotezler üretilmiştir. Altta yatan mekanizma ve klinik önemi tam olarak netlik kazanmamıştır. KYA tanımını ilk olarak yapan Tambe ve ark., bu durumun koroner mikrosirkülasyondaki anormalliklere bağlı olabileceğini ileri sürmüştür.³ İlerleyen yıllarda yapılan çeşitli çalışmalar sadece bu mekanizmayı desteklemekle kalmamış, farklı patofizyolojik mekanizmaların da ortaya atılmasına sebep olmuştur. Küçük damarları tutan skleroderması olan bir hastada yavaş akımın görülmesi bu durumu desteklemiştir.⁷ Tebbe ve ark., transseptal sol atriyum kateterizasyonu esnasında anjina ve ST segment yükselmesi gelişen bir hastaya yaptıkları anjiyografide KYA tespit etmiş ve bu durumu refleks arteriyoler direnç artışına bağlamışlardır.⁸ Ancak Van Lierde ve ark., KYA olan bir hastada koroner arter ektazisi ve normal koroner akım rezervi saptamışlar ve her hastada mikro sirkülasyonda bozukluk olmadığı, tromboz gibi faktörlerin de bu duruma yol açabileceği fikrini ortaya atmış-

lardır.⁹ Mangieri ve ark., tespit ettikleri 20 KYA hastasından yaptıkları LV endomiyokardium biyopsisi sonucunda lümen boyutlarında azalmaya neden olan damar duvarı kalınlaşması, mitokondrial anormallikler ve glikojen içeriğinde azalma tespit etmişlerdir.¹⁰ Koroner arterlerin tıkayıcı hastalığının, KYA'ya neden olan etiyojik faktörlerden biri ve dolayısıyla, KYA'nın aterosklerozun erken evresinin bir formu olabileceği kanaatine varmışlardır.¹⁰ Başka bir çalışmada koroner dilatasyonun sebep olabileceği düşünülüp, koroner ektazi saptanan hastaların koroner akım hızları, tıkayıcı KAH olanlara ve kontrol grubuna kıyasla daha düşük olarak bulunmuştur.¹¹ KYA'nın plak oluşumunun en erken evrelerinde bile vasküler tonusun ayarlanmasının bozulmasına neden olan güçlü bir vazokonstrüktör olan ET-1 (endothelin 1)'in salınımındaki dengesizlikten kaynaklanabileceği öne sürülmüştür.¹² Gökçe ve ark. KYA'lı kişilerde, kontrol grubuna göre trombosit kümelenmesinin anlamlı olarak daha fazla olduğunu göstermişlerdir.¹³ Yine başka bir çalışmada ortalama TIMI kare sayısı, "intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1)", "vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1)" ve E-selektin düzeyleriyle anlamlı bir şekilde korele olarak tespit edilmiştir.¹⁴ Bu veriler ışığında, KYA'lı hastalarda artmış inflamatuvar sitokin düzeylerinin, endotelial aktivasyon ve inflamasyonun belirteci olabileceği ve KYA'ya neden olan faktörler arasında sayılabileceği öne sürülmüştür. Artmış plazma homosistein düzeyleriyle KYA arasında anlamlı ilişki olduğu, sigara içimi, diyabet ve hiperlipidemi gibi kardiyak risk faktörlerinin olmadığı durumda dahi, KYA hastalarında, endotel aracılı akıma bağlı dilatasyon bozukluğunun olduğu, mikrovasküler vazomotor disfonksiyon KYA gelişiminden sorumlu olduğu gibi daha birçok etiyojik faktör araştırılıp KYA ile ilişkisi gösterilmiştir.¹⁵⁻¹⁷ Ayrıca KYA hastalarında hem istirahat EKG'si anormallikleri hem de pozitif egzersiz testi daha sık olarak görülmektedir. Bu hastaların %30-75'inde miyokard perfüzyon sintigrafisi geri dönüşlü perfüzyon anormallikleri göstermektedir.¹⁸ Tıkayıcı epikardiyal KAH olmadığı halde miyokardiyal iskemi bulgularının klinik olarak gözlenmesi, koroner dolaşımda ortaya çıkabilecek değişikliklere

dikkati çeken çeşitli varsayımların ortaya atılmasına neden olmuştur. Bu değişikliklerin ortaya konabilmesi ve hastalığın altında yatan patogenetik mekanizmaların aydınlatılabilmesi için koroner dolaşım fiziyojisi ayrıntılı olarak incelenmelidir. Şimdiye kadar yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlardan en kuvvetli hipotez, KYA'nın mikrovasküler ve endotelial bir bozukluk olduğu hipotezidir.¹⁹

KYA bir hastalık ise, tedavisi noktasında literatür incelendiğinde, dipiridamol, T tipi kalsiyum kanal blokeri, nitratlar ve statinlerin kullanıldığını görüyoruz.¹⁰⁻²¹ Mangieri ve ark., tespit ettikleri 20 KYA hastasının akım yavaşlamasının nitrogliserin ile düzelmediğini, dipiridamol ile tüm etkilenen damarlarda akımın normale döndüğünü görmüşlerdir.¹⁰ Yine, mikrovasküler vazodilatör özelliği olan ve bir T-tipi kalsiyum kanal blokeri olarak bilinen mibefradil, KYA'lı hastalarda koroner akımı belirgin ölçüde düzeltmiştir.¹⁹ Başka bir çalışmada da 40 mg simvastatinin 6 ay boyunca verilmesi sonrasında KYA'lı kişilerde miyokardiyal perfüzyonun düzeldiği gözlemlenmiştir.²⁰ Statinlerin pleotropik etkilerinin KYA'nın aterosklerozun erken fazı olduğu düşünülmüş, etiyolojisinde trombosit fonksiyon bozukluğu, küçük damar hastalığı, vazokonstrüktör

ve vazodilatör faktörler arasındaki dengesizlik, inflamasyon olduğu düşünülünce faydalı olacağı yönünde hipotezler de öne sürülmüştür.²¹ Ancak verilen ilaçların KYA'yı düzelttiği ve şikâyetleri geriletmediği yönünde kuvvetli deliller olmamış ve sadece tavsiye niteliğinde kalmıştır.

Sonuç olarak, yapılan koroner anjiyografi endikasyonlarında, KYA'nın tespitinde yapılan değerlendirmede, etiyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda, çıkan sonuçların değerlendirilmesinde ve son olarak tedavisi noktasında, literatürdeki çalışmalar arasında bir birlik olmadığı gibi, bu konuda nasıl davranacağımızı gösteren bir kılavuz da bulunmamaktadır. KYA birden çok faktörün etkileşimiyle ortaya çıkan karmaşık bir hastalık mı, yoksa başka bir sürecin parçası mı, hâlâ netlik kazanamamıştır. Dolayısıyla etiyolojiye yönelik araştırma ve açıklamalar, tüm bu faktörler göz önünde bulundurularak yapılmalıdır.

Anjiyografik olarak tespit edilen bu fenomenin ne olduğunu net olarak söyleyebilmemiz için, küçük gruplardan oluşan kısa süreli çalışmalar literatüre katkı sağlamakla beraber, uzun süreli, sınırları ve metotları standardize edilmiş geniş ölçekli çalışmalara ihtiyaç vardır. Bunlar olmadığı sürece, bu konudaki şüpheler devam edecek gibi görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Zipes, Libby, Bonow, Braunwald. Braunwald Heart Disease. 8th ed. Saunders/Elsevier; 2007;35-36: 921-9.
2. 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(1):66-71.
3. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. N Engl J Med 1999;340(2):115-26.
4. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial. N Eng J Med 1985;312(14):932-6.
5. Cannon CP, McCabe CH, Diver DJ, Herson S, Greene RM, Shah PK, et al. Comparison of front-loaded recombinant tissue-type plasminogen activator, anistreplase and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 4 trial. J Am Coll Cardiol 1994;24(7):1602-10.
6. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B Jr, Marble SJ, et al. TIMI frame count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. Circulation 1996; 93(5):879-88.
7. Gupta MP, Zonerach S, Zeitlin W, Zonerach O, D'Angelo W. Scleroderma heart disease with slow flow velocity in coronary arteries. Chest 1975;67(1):116-9.
8. Tebbe U, Neuhaus KL, Kreuzer H. Slow flow in the coronary artery system and ST elevation in the ECG in the left atrium catheterization. Z Kardiol 1984;73(12):789-91.
9. Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, DeGeest H, Piessens J. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with "slow dye progression" in the coronary arteries. Cathet Cardiovasc Diagn 1991;23(2):117-20.
10. Mangieri M, Machiarelli 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(4):375-81.
11. Papadakis MC, Manginas A, Cotileas P, Demopoulos V, Voudris V, Pavlides G, et al. Documentation of slow coronary flow by the TIMI frame count in patients with coronary ectasia. Am J Cardiol 2001;88(9):1030-2.
12. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid atrial pacing in patients with slow coronary flow. Int J Cardiol 2004;97(1):35-41.

13. Gökçe M, Kaplan S, Tekelioglu Y, Erdogan T, Küçükosmanoglu M. Platelet function disorder in patients with coronary slow flow. *Clin Cardiol* 2005;28(3):145-8.
14. Turhan H, Saydam GS, Erbay AR, Ayaz S, Yasar AS, Aksoy Y, et al. Increased plasma soluble adhesion molecules; ICAM-1, VCAM-1, and E-selectin levels in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2006;108(2):224-30.
15. Erbay AR, Turhan H, Yasar AS, Ayaz S, Sahin O, Senen K, et al. Elevated level of plasma homocysteine in patients with slow coronary flow. *Int J Cardiol* 2005;102(3):419-23.
16. Sezgin AT, Sigirci A, Barutcu I, Topal E, Sezgin N, Ozdemir R, et al. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003;14(2):155-61.
17. Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001;87(6):777-9, A8.
18. Singh S, Kothari SS, Bahl VK. Coronary slow flow phenomenon: an angiographic curiosity. *Indian Heart J* 2004;56(6):613-7.
19. Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Friedman SB, Horowitz JD. The angiographic and clinical benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *JACC* 2004;44(1):57-62.
20. Çakmak M, Tanrıverdi H, Çakmak N, Evrengül H, Çetemen Ş, Kuru Ö. Simvastatin may improve myocardial perfusion abnormality in slow coronary flow. *Cardiology* 2008;110(1):39-44.
21. Li JJ, Zheng X, Li J. Statins may be beneficial for patients with slow coronary flow syndrome due to its anti-inflammatory property. *Med Hypotheses* 2007;69(2):333-7.