



Yavaş Koroner Akımlı Hastalarda Dipridamol'un Akım Aracılı Dilatasyon Üzerine Etkisi

Necip Ermiş*, Erdal Aktürk**, İsa Sincer***, Ramazan Özdemir*, Şengül Çehreli****

*İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Malatya

**Malatya Devlet Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Malatya

***Sivas Numune Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Sivas

****Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Amaç: Yavaş koroner akım (YKA), anjiyografik olarak belirgin koroner arter hastalığı yokluğunda, Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-2 akımın izlendiği farklı bir anjiyografik bulgu olup patofizyolojisi ile ilgili olarak endotel ve mikrovasküler disfonksiyon üzerinde durulmaktadır. Önceki çalışmalarda oral başlanan dipridamolün anjiyografik olarak YKA'ı düzelttiği gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı; fizyopatolojisinde endotel disfonksiyonunun düşünüldüğü YKA'da, dipridamolün endotel fonksiyonları üzerine olan etkisini değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya anjiyografik olarak bir veya daha fazla koroner arterinde yavaş akımın tespit edildiği, 28 hasta (ortalama yaşları 50 ± 8.0 olan 22 erkek 6 kadın) alındı. Çalışmaya katılan hastalarda endotel fonksiyonlarını etkileyebilecek olan ilaçlar 15 gün öncesinden kesildi. 15. gün sonunda bazal brakiyal arter Doppler incelemesi yapıldıktan sonra hastalara 1 ay süre ile 75 mg dipridamol günde 3 defa verildi ve 1. ay sonunda brakiyal arter Doppler incelemesi tekrarlandı.

Bulgular: Hastaların dipridamol öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldığında bazal akım aracılı vazodilatasyon (AAD) % değerine göre dipridamol sonrası bakılan % AAD değerinde anlamlı artış izlendi (AAD dipridamol öncesi: 2.7 ± 1.9 , AAD dipridamol sonrası: 3.1 ± 1.8 , $p=0.001$). Nitrogliserin (NTG), yani endotel bağımsız dilatasyonda dipridamol öncesi ve sonrası açısından farklılık tespit edilmedi (NTG dipridamol öncesi: 13.1 ± 3.3 , NTG dipridamol sonrası: 13.0 ± 3.0 , $p=0.9$). Ortalama düzeltilmiş TIMI frame sayısının bazal AAD yüzdesi ile güçlü fakat ters bir ilişki gösterdiği belirlendi. ($r=-0.26$, $p<0.05$)

Sonuç: YKA'lı hastalarda dipridamol, endotel disfonksiyonuna bağlı olarak gelişen bozulmuş AAD üzerine olumlu etki gösterir.

Anahtar Kelimeler: Yavaş Koroner Akım, Akım Aracılı Vazodilatasyon, Endotel Disfonksiyonu

The Effect of Diprydamole on Flow-Mediated Dilatation in Patients with Slow Coronary Flow

Aim: The slow coronary flow (SCF), a distinct angiographic finding characterized by presence of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) -2 flow in the absence of coronary disease, pathophysiologically related to endothelial and microvascular dysfunction. Previous studies, it has been shown that oral diprydamole could correct the SCF angiographically. The aim of this study is to evaluate the effect of diprydamole on endothelial functions tested from the forearm, SCF which is pathophysiologically related to endothelial dysfunction.

Material and methods: 28 patients (22 male, 6 female, mean age 50 ± 8.0) with angiographically-proven slow coronary flow at one or more coronary arteries were included in study. All drugs that may interact with endothelial functions were stopped 15 days before the study. At the end of 15 days, baseline brachial artery Doppler examinations were performed and diprydamole 75 mg tid. was given to all patients during the next one month, and at the end of one month, brachial artery Doppler examinations were re-performed.

Results: When the results of the patients before and after use of diprydamole were compared, it was observed that post-diprydamole flow mediated vasodilatation (FMD) value was significantly higher than the basal FMD value (FMD-prediprydamole: $2.7\% \pm 1.9$, FMD-postdiprydamole: $3.1\% \pm 1.8$, $p=0.001$). Nitroglycerine (NTG), thus shows endothelium-independent vasodilatation, showed no significant difference in prediprydamole and postdiprydamole period (NTG-prediprydamole: $13.1\% \pm 3.3$, NTG-postdiprydamole: $13.0\% \pm 3.0$, $p=0.9$). It was also noted that mean corrected TIMI frame count showed strong but inverse relationship with baseline FMD percent ($r=-0.26$, $p<0.05$).

Conclusion: In patients with SCF, diprydamole improves FMD related to endothelial dysfunction.

Key Words: Slow Coronary Flow, Flow-Mediated Vasodilatation, Endothelial Dysfunction

Yavaş koroner akım (YKA), epikardiyal koroner

arterlerlerin açık olduğu ancak opak maddenin damar lümenini doldurma ve boşalma hızının yavaş olmasıyla karakterize anjiyografik bir bulgudur. Fizyopatolojisi ile

Başvuru Tarihi: 16.02.2010, Kabul Tarihi: 01.03.2010

ilgili olarak endotel ve mikrovasküler disfonksiyon üzerinde durulmaktadır.¹⁻³ Tanıda invaziv olarak anjiyografi sırasında asetilkoline doz bağımlı cevabın değerlendirilmesi dışında, akıma bağlı vazodilatasyonu (AAD) ultrasonografik olarak brakial arterden değerlendiren non-invaziv ve uygulanımı kolay bir yöntem de geliştirilmiştir.⁴⁻⁷ Tedavisi kesinlik kazanmamakla birlikte oral olarak kullanılan dipridamolün koroner yavaş akımı düzelttiği ileri sürülen birkaç çalışma mevcuttur.^{2,8-10} Mevcut çalışmalarda dipridamolün bu etkisi küçük damarlarda yaptığı direkt dilatasyon ile açıklanmış, ancak YKA'lı hastalarda bozulmuş olan AAD üzerine etkisinin olup olmadığı gösterilmemiştir.

Çalışmamızda, antitrombotik ve koroner vazodilatör olarak tıpta uzun süredir kullanılan dipridamolün, tedavisi henüz netlik kazanmamış YKA'lı hastalarda AAD, diğer bir deyişle endotel fonksiyonları üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Hasta Grubu: Çalışmaya Aralık 1999-Haziran 2004 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde koroner anjiyografi ile YKA tanısı almış yaşları 29 ile 65 (ortalama 50 ± 8.0 .) arasında değişen 28 hasta (22 erkek, 6 kadın) dahil edildi. Tüm hastalara arka-ön akciğer filmi, biyokimya, lipid parametreleri, tam kan sayımı, vücut kitle indeksi, EKG, ekokardiyografi ve brakial arter renkli doppler ultrasound (BARDU) değerlendirmeleri yapıldı. Endotel fonksiyonlarını etkileyebilecek olan ilaçlar 15 gün öncesinden kesildi. On beş günün sonunda BARDU yapıldı ve hastalara 1 ay süre ile kullanmak üzere dipridamol (75 mg, 3 kez/gün) başlandı. Tedavi bitiminde BARDU incelemesi tekrarlandı. Anjiyografik olarak lümen çapında daralmaya neden olan koroner arter hastalığı olanlar, koroner arter ektazisi olanlar, vaskülit komponenti olan sistemik hastalığı, periferik arter hastalığı, kapak hastalığı, kardiyomyopatisi olanlar herhangi bir kanama bozukluğu olanlar, hemorajik serebro vasküler hastalık öyküsü ve son 3 ay içerisinde gastrointestinal kanama öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı.

Koroner Anjiyografi: Hastaların tümüne, "Philips Integris 5000 Netherland" markakoroner anjiyografi cihazıyla standart koroner anjiyografi işlemi uygulandı. Sağ femoral yolla girilip intraducer yerleştirildikten sonra 6F Judkins diagnostik kateterle girildi. Ardından 6 F Judkins diagnostik kateter kullanılarak sağ-sol selektif koroner anjiyografi nitrogliserin kullanılmaksızın, non-iyonik kontrast ajanın koroner arter içine verilmesi ile yapıldı. Koroner lezyon, plak ve ektazisi olmayan, sabit hızla verilmesine rağmen opak maddenin distale geç

ulaştığı ve geç temizlendiği vakalar çalışmaya dahil edildi.

TIMI Frame Sayısı: İlk frame olarak arter lümeninin antegrad akımla ilk kolonun tamama yakın veya en az %70'inin dolduğu an, son frame olarak da arterin distal sonlanım noktasına opağın vardığı an kabul edildi. Sol ön inen koroner arteri (LAD) için apexte distal çatallanma noktası, sirkümfleks (Cx) arteri için geniş olduğu ana gövde veya mojör obtus marjinlerin distal ayırım noktası, sağ koroner arter (RCA) için de Cx'in ilk majör dalının başlangıcı veya posterolateral uzanımı değerlendirme için kullanıldı. LAD için normal timi frame sayısı (36.2 ± 2.6) olarak kabul edildi ve LAD frame sayısı hesaplanırken 1.7'ye bölünerek elde edilen değer "düzeltilmiş timi frame sayısı olarak ifade edildi.¹¹ Ortalama timi frame sayısı hesaplanarak Cx için normal frame sayısı (22.2 ± 4.1) ve RCA için (20.4 ± 3.0) olarak kabul edildi.¹¹

Brakial Arter Doppler Ultrasonografi (BARDU):

Standart tekniklere göre yapıldı. Teknik ATL-HD 5000-Bothel, Washington marka renkli Doppler ultrasonografi cihazı ile 12 MHz sektör transducer kullanılarak sol brakial arter üzerinde yapıldı. İlk önce dirseğin 4-5 cm. üzerinden longitudinal olarak görüntülenen bazal brakial arter çapı, EKG kaydı eşliğinde diyastol sonuna denk gelecek şekilde lümen-intima arayüzü esas alınarak ön-arka çap olarak ölçüldü. Ardından ön kola yerleştirilen sfingomanometrik kaf, sistolik kan basıncının en az 50 mmHg üzerinde olacak şekilde (ortalama 250 mmHg) şişirilerek 5 dakika süreyle bekletildi. Daha sonra kaf indirilerek brakial arter boyunca reaktif hiperemi oluşturuldu. Arterin longitudinal görüntüsü kaf indirilmeden 30 saniye önce ve 2 dakika sonrasına kadar kaydedildi. Reaktif hiperemi safhasında, kaf indirildikten sonraki 15 saniye içinde 'pulsed wave' Doppler ile brakial arterdeki hiperemik hız ölçüldü. Brakial arter ön-arka çapının tekrar ölçümü birinci dakikada tekrarlandı. Hastalarda AAD değerleri belirlendikten sonra damar çapının normale dönmesi için 15 dakika beklendi. Endotel bağımsız vazodilatasyonu değerlendirmek için hastalara 15 dakikalık dinlenme periyodunu takiben 5 mg dilaltı nitrogliserin (NTG, 0.3 mg) verilerek 3-4 dakika beklendi ve nitrogliserin sonrası arter çapı ve akım hızı tekrar kaydedildi.

İstatistiksel Analizler: Veriler SPSS 11.0 istatistik paketi kullanılarak değerlendirildi. Nicel veriler ortalama \pm standart deviasyon, nitel veriler ise sayı ve yüze olarak ifade edildi. AAD ve NTG dilatasyon yüzdesinin dipridamol öncesi ve sonrası değerlerinin karşılaştırılması için Wilcoxon testi kullanıldı. Ortalama düzeltilmiş timi frame sayısı ile akıma bağlı dilatasyon arasındaki ilişkiyi araştırmak için Pearson korelasyon

Yavaş Koroner Akımlı Hastalarda Dipridamol'un Akım Aracılı Dilatasyon Üzerine Etkisi

analizi kullanıldı. $P < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular:

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri Tablo 1'de mevcuttur.

Hastaların TIMI frame sayıları her üç koroner arter için de normal koroner arterler için belirlenen referans değerlere göre yüksek olup, TIMI frame sayısı LAD arteri için 56.9 ± 9.8 (normal değeri: 36.2 ± 2.6) Cx arteri için 38.4 ± 10.1 (normal değeri: 22.2 ± 4.1), RCA için 39.1 ± 9.4 (normal değeri: 20.4 ± 3.0) olarak bulundu (Tablo 2).

Ortalama düzeltilmiş TIMI frame sayısı ile akıma bağlı dilatasyon arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılan korelasyon analizinde ortalama düzeltilmiş TIMI frame sayısının akıma bağlı dilatasyon yüzdesi ile güçlü fakat ters bir ilişki gösterdiği belirlendi ($r = -0.26$, $p < 0.05$). Hastaların dipridamol öncesi AAD % değerleri ile dipridamol sonrası AAD % değerleri karşılaştırıldığında bazal % AAD değerine göre dipridamol sonrası bakılan % AAD değerinde istatistiksel olarak anlamlı artış izlendi (AAD dipridamol öncesi: $\%2.7 \pm 1.9$, AAD dipridamol sonrası: $\%3.1 \pm 1.8$, $p = 0.001$). Nitrogliserin, yani endotel bağımsız dilatasyonda dipridamol öncesi ve sonrası % değerleri açısından farklılık tespit edilmedi (NTG dipridamol öncesi: $\%13.1 \pm 3.3$, NTG dipridamol sonrası: $\%13.0 \pm 3.0$, $p = 0.9$) (Tablo 3).

Tablo 1. Hastaların bazal demografik özellikleri ve koroner hastalığı risk faktörleri.

Yaş (yıl)	50±8.0
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	6/22
Hipertansiyon	4/28 (%14.3)
Diabetes Mellitus	1/28 (%3.4)
Sigara	(10/28) %35.7
Ailede KAH Öyküsü	2/28 (%6.9)
Göğüs Ağrısı	27/28 (%96.4)
- Tipik	10/27 (%35.7)
- Atipik	17/28 (%60.7)
Açlık Kan şekeri (mg/dl)	93±14
Total Kolesterol (mg/dl)	180±28
LDL Kolesterol (mg/dl)	106±22
Trigliserid (mg/dl)	163±69
HDL Kolesterol (mg/dl)	37±7
Ortalama Kan Basıncı (mmHg)	92±5

Tartışma

Mevcut çalışma ile saptanan en önemli bulgu YKA'lı hastalardaki endotel fonksiyonlarının gösterir akım aracılı dilatasyonda oral dipridamolle sağlanan artıştır. Literatürde şimdiye kadar YKA'lı hastalarda

dipridamolün endotel fonksiyonları üzerine olası etkisinin invazif olmayan yöntemlerle değerlendirildiği başka bir çalışma yoktur.

YKA, koroner anjiyografi sırasında major epikardiyal arterlerin açık olarak gözlenmesine rağmen opak maddenin distale ulaşmasının ve temizlenmesinin yavaş olmasıyla karakterize bir sendrom olup etyopatogenezinde hala soru işaretleri vardır.¹ YKA'lı hastalardaki histopatolojik bozuklukları ortaya koymak amacıyla yapılan birkaç çalışmada küçük damar hastalığını destekler patolojik bulgular saptanmışsa da, altta yatan patolojini endotelial disfonksiyon olduğunu destekler kanıtlar oldukça fazladır.^{2,3,9-13}

Tablo 2. Hastaların sine anjiyografilerine göre tespit edilen TIMI Frame sayıları

Koroner arter	TIMI frame sayısı	Normal TIMI frame sayısı
LAD	56.9±9.8	36.2±2.6
Cx	38.4±10.1	22.2±4.1
RCA	39.1±9.4	20.4±3.0

Tablo 3. Hastaların dipridamol öncesi ve sonrası FMD ve Nitrogliserine bağlı dilatasyon değerlerinin % olarak karşılaştırılması.

Doppler USG Bulguları	Dipridamolden		
	Önce	Sonra	p
FMD (%)	%2.7±1.9	%3.1±1.8	0.001
NBD (%)	%13.1±3.3	%13.0±3.0	0.9

FMD: Akıma Bağlı Dilatasyon, NBD: Nitrogliserine Bağlı Dilatasyon

Sezgin ve ark.nın yaptığı çalışmada YKA tanısının objektif olarak konulduğu 27 hastadabrakiyal arterdenAAD bakılmış, kontrol grubu ile kıyaslandığında YKA'lı hastalarda AAD'nin oldukça düşük olduğu ($\%3.48 \pm 0.1$ 'e karşı $\%9.11 \pm 0.1$, $p < 0.001$) bildirilmiş, YKA'nın endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir.¹² Bizim çalışmamızda da bazal AAD değerleri beklendiği gibi düşük çıktı ($\%2.7 \pm 1.9$). Ayrıca TIMI frame sayıları ile bazal AAD değerleri arasında negatif bir ilişki olduğu gözlemlendi ($r = -0.26$, $p < 0.05$). Yani endotel disfonksiyonunun derecesi ile TIMI frame sayısı doğru orantılı olduğu bulundu.

Kurtoğlu ve ark.nın yaptığı çalışmada YKA tespit edilen 25 hastaya 1 ay süre ile oral dipridamol tedavisi verildikten sonra tekrar koroner anjiyografi yaptıklarında hastaların TIMI frame sayılarını büyük ölçüde düzeldiği ve bu etkinin çapı $200 \mu\text{m}$ 'nin altındaki damarlarda dipridamolün oluşturduğu vazodilatasyondan kaynaklandığı rapor edilmiştir.¹⁰ Bu çalışmada dipridamolün oluşturduğu etki sadece direkt vazodilatasyona bağlanmış, endotel fonksiyonları

üzerine olabilecek muhtemel etkilerden bahsedilmemiştir. Biz, çalışmamızda AAD değerleri belirlenen hastalara 1 ay süre ile oral dipridamol tedavisi verdik ve 1.ayın sonunda tekrar değerlendirdik. Bazal değerler ile karşılaştırıldığında dipridamol sonrası AAD değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığını nitrogliserine bağlı dilatasyon değerlerinin ise değişmediğini gördük. Bu bulgular ışığında, dipridamolün YKA'yı düzeltici etkisinin ilginç olarak sadece direkt olarak yaptığı vazodilatasyona bağlı olmadığı, aynı zamanda endotel fonksiyonlarını etkileyerek YKA'yı düzelttiği söylenebilir.

Brakiyal arterden akıma bağlı dilatasyonun değerlendirilmesi endotel disfonksiyonunun saptanmasında yaygın olarak kullanılan basit ve non-invaziv bir metoddur. Tekniğin non-invaziv olması, uygulama kolaylığı ve intrakoroner asetilkolin uygulaması gibi endotel fonksiyonlarını gösteren invaziv yöntemlerle uyumlu sonuçlar göstermesi testin kullanımını artırmaktadır. Bilindiği üzere akım aracılı dilatasyon primer olarak artan NO salınımına bağlı olarak gelişir.^{14,15} Bununla beraberyakın zamanda Sun ve ark.nın yaptığı bir çalışmada, genetik olarak eNOS enzimi yok edilen kobaylarda kan damarlarının shear strese (akışkanlık stresi) vazodilatör cevap verdikleri saptanmıştır.⁹ Bu vazodilatasyonun sebebi, indometazin ile ortadan kaldırılabilen endotel kaynaklı prostaglandinlere bağlanmıştır. Bu bulgu akıma bağlı dilatasyonda NO'den başka faktörlerin de rol oynadığını düşündürmektedir. Bu ajanlar adenozin, Endotel kökenli hiperpolarizan faktör (EKHF) ve PGI₂'dir.¹⁶⁻¹⁸

Dipridamol, koroner vazodilatör ve antitrombotik etkili bir ajan olup insanlarda oluşturduğu koroner vazodilatör etki mekanizması net olmamakla beraber adenozinin hücresel geri alımını inhibe ettiği düşünülmektedir. Beraberinde adenozin reseptör antagonisti kullanıldığında dipridamolün vazodilatör etkisinin ortadan kalktığı gösterilmiştir. Adenozinmiyokardiyal metabolik ihtiyaca göre düzenlenen koroner kan akımında önemli yer teşkil etmektedir.^{16,19,20} Adenozin hem endotel bağımlı hem de bağımsız dilatör etki gösterir. Düşük dozlarda adenozinin dilatör etkisine NO katkıda bulunurken yüksek konsantrasyonlarda adenozinin endotel-bağımsız etkisi baskındır.²¹

Dipridamol ayrıca, PGI₂ sentezini artırarak ve fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek intrasellüler cAMP düzeylerini de arttırmaktadır.²² Daha çok antitrombotik etkiden sorumlu tutulan PGI₂ ve intra sellüler cAMP, adenozin harici yollarla vazodilatör etki oluşturabilir. Akım aracılı dilatasyonda primer olarak NO sorumlu tutulmakla beraber PGI₂, adenozin ve EKHF'nin de bu prosesde rol aldığı¹⁶⁻¹⁸ düşünülürse,

dipridamolün PGI₂ ve adenozin düzeylerini artırarak akım aracılı dilatasyona sebep olduğu söylenebilir.

Çalışmamızın birden fazla kısıtlayıcı yönü vardır. En önemlisi hasta sayısının az olması ve plasebo kontrollü olmamasıdır. Bir diğer kısıtlayıcı yönüde çalışmaya alınan hastaların retrospektif olarak belirlenmiş olmasıdır. Ayrıca endotel fonksiyonlarının invazif olmayan yöntemlerle değerlendirilmesi, invazif yöntemlere göre daha az özgüllük ve duyarlılık gösterir. Mevcut kısıtlılıklar çalışmanın gücünü düşürmektedir. Dipridamolün YKA'lı hastalardaki etkinliğini belirlemek amacıyla ileride yapılacak daha geniş sayılı, plasebo kontrollü çalışmalara gereksinim vardır.

Sonuç olarak çalışmamız, oral kullanılan dipridamolün YKA'lı hastalarda bozulmuş olan AAD üzerinde olumlu etki yaptığını non-invaziv bir yöntemle göstermiştir. Dipridamol, koroner mikrovasküler yatakta oluşturduğu vazodilatör etki ve AAD üzerine olan olumlu etkisi nedeniyle tedavisi kesinlik kazanmamış olan YKA'lı hastaların tedavisinde kullanılabilecek bir seçenek olabilir.

Kaynaklar

1. 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.
2. Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, Barilla F, Avella A, Martinotti A, Dell'Italia LJ, Scibilia G, Motta P, Campa PP. Slow coronary flow: Clinical and histopathological fetures in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet and Cardiovasc Diagn* 1996; 37: 375-81.
3. Goel PK, Gupta SK, Agarwai A, Kapoor A. Slow coronary flow: A distinct angiographic subgroup in syndrome X. *Angiology* 2001; 52:507-14.
4. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spi egelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1111-15.
5. Laurent S, Lacolley P, Brunel P, Laloux B, Pannier B, Safar M. Flow-dependent vasodilation of brachial artery in essential hypertension. *Am J Physiol* 1990; 258: H100-11.
6. Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation* 1989; 79: 93-100.
7. Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Thomas O, Deanfield JE. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J* 1995; 74: 247-53.
8. Motz W, Vogt M, Rabenau O, Scheler S, Lückhoff A, Strauer BE. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1991; 68: 996-03.
9. Sun D, Huang A, Smith CJ, Stackpole CJ, Connetta JA, Shesely EG, Koller A, Kaley G. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. *Circ Res* 1999; 85:288-293.
10. KurtogluN, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipridamol therapy for angiographic slow coronary flow. *Am J Cardiol* 2001; 87: 777-79.
11. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B, Marble SJ, McCabe CH, Raymond L, Fortin T, Poole WK,

Yavaş Koroner Akımlı Hastalarda Dipridamol'un Akım Aracılı Dilatasyon Üzerine Etkisi

- Braunwald E. TIMI frame count. A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996; 93: 879-88.
12. 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; 5: 964-72.
 13. Sezgin A.T, Sığrırcı A, Barutcu I, Topal E, Sezgin N, Ozdemir R, Yetkin E, Tandogan I, Kosar F, Ermis N, Yologlu S, Bariskaner E, Cehreli S. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Arter Disease* 2003; 14: 155-61.
 14. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of the endothelium in the vasodilator response to flow in vivo. *Hypertension* 1985; 8: 37-44.
 15. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, Lüscher TF. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995; 91: 1314-19.
 16. Rossen JD, Oskarsson H, Minor RI Jr, et Talman CL, Winniford MD. Effect of adenosine antagonism on metabolically mediated coronary vasodilation in humans. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1421- 26.
 17. Feletou M, Vanhoutte PM. The alternative: EDHF. *J Moll Cell Cardiol* 1999; 31: 15-22.
 18. Boursachs J, Popp R, Fleming I, Busse R. The coronary endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF) stimulates multiple signalling pathways and proliferation in vascular cells. *Pflugers Arch* 2001; 442: 511-8.
 19. Yada T, Richmond KN, Van Bibber R, Kroll K, Feigl EO. Role of adenosin in local metabolic coronary vasodilation. *Am J Physiol* 1999; 276: H1425-33.
 20. Defily DV, Chilian WM, Coronary microcirculation: autoregulation and metabolic control. *Basic Res Cardiol* 1995; 90: 112-18.
 21. Smits P, Williams SB, Lipson DE, Banitt P, Rongen GA, Creager MA. Endothelial release of nitric oxide contributes to the vasodilator effect of adenosine in humans. *Circulation* 1995; 92: 2135-41.
 22. Lücher TF, Richard V, Tschudi M, Yang ZH, Boulanger C. Endothelial control of vascular tone in large and small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 519-27.

İletişim Adresi: Yrd.Doç.Dr. Necip ERMİŞ,
İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD,
Elazığ yolu, 15.km, 44100,
MALATYA / TÜRKİYE
Tel: 0422 3410660-4508
Faks: 0422 3410728
E-mail: necipermis@yahoo.com