

GÖĞÜS AĞRISI VE NORMAL KORONER ARTERLER

CHEST PAIN AND NORMAL CORONARY ARTERIES

İrfan BARUTCU, Ali Metin ESEN, Mehmet MELEK

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A.D.

ÖZET:Normal epikardiyal koroner arterler ve göğüs ağrısı yada benzeri semptomlar koroner anjiyografik değerlendirme sırasında sıklıkla karşılaşılan bir bulgudur. Bu hastaların bazılarında gerçek miyokardiyal iskemi bulguları gösterilmiş olmasına rağmen mekanizması net olarak bilinmemektedir. Bu makalede, bu farklı hasta grubunun klinik ve fizyopatolojik özelliklerini güncel bilgiler ışığında gözden geçirmeyi amaçladık.

[Anahtar Kelimeler: koroner anjiyografi, göğüs ağrısı, sendrom x]

ABSTRACT:Normal coronary arteries and angina pectoris or angina-like symptoms is a finding commonly encountered during coronary angiographic evaluation. Although the findings of true myocardial ischemia has been shown in some of these patients, its mechanism is clearly unknown. In this article we aimed to review the clinic and physiopathologic properties of these distinct patients' group in the light of current knowledges.

[Key Words: coronary angiographi, chest pain, syndrome x]

GİRİŞ

Göğüs ağrısı yada göğüste rahatsızlık hissi miyokardiyal iskeminin en önemli bulgusu olup koroner arter hastalığı varlığında miyokardiyal oksijen talebiyle kan akımı arasındaki uyumsuzluktan kaynaklanır (1). Kardiyak tipte göğüs ağrısının mekanizması net olarak anlaşılamamıştır. Spinal kordun C₃-T₄ segmentine giren ve koroner arterlere paralel seyreden medullasız sempatik liflerin ağrının afferent yolunu oluşturduğu düşünülmektedir (2). Spinal gangliona ulaşan impuls spinal kord boyunca talamusa oradan da serebral kortekse taşınır. Angina pectoris, diğer visseral ağrılar gibi tam lokalize edilemez ve sıklıkla ilgili dermatom sahasına uyar. Miyokardiyal iskeminin en sık sebebi başta ateroskleroz olmak üzere vazokonstriksiyon ve özellikle de akut koroner sendromlardan sorumlu olan koroner arter trombozudur.

Koroner anjiyografik çalışmalar, egzersizle artıp istirahatta geçen göğüs ağrısı olan hastaların %90'ından fazlasında anjiyografik olarak koroner arter hastalığı tespit edilmiştir. Birkaç raporda da tipik egzersiz anginası olduğu halde anjiyografik olarak koronerlerin normal olduğu rapor edilmiştir. Anjiyografisi normal olup göğüs ağrısı olan hastalarda farmakolojik vazodilatörler ve strese koroner kan akımı cevabının yetersiz olduğu ve bunun da küçük koroner arterlerde fonksiyon bozukluğundan kaynaklandığı ileri sürülmektedir. İstirahat miyokardiyal iskemik ağrı miyokardın O₂ ihtiyacındaki artıştan ziyade koroner kan akımındaki akut azalmadan kaynaklanmaktadır. Muhtemel diğer faktörler ise ateroskleroz üzerine eklenmiş spazm, emboli veya trombozdur (3). Angina yada angina benzeri şikayetleri olup anjiyografik olarak koroner arterleri normal olan hasta insidansı yıllık yaklaşık %10-30 oranındadır (4).

Koroner anjiyografi koroner anatomi hakkında yol gösterici olmasına rağmen fizyoloji hakkında çok az bilgi verir. Çünkü çapı 0.5 mm'nin altında olan koroner arterleri

göstermez. Bu hastaların bazılarında egzersiz ve *pacing* ile gerçek bir iskeminin diğer bulguları gösterilmiştir (5).

Tablo-1 Göğüs ağrısı olup koroner arterleri normal olan hastalarda iskemi bulguları
Göğüs Ağrısı Olup Koronerleri Normal Olan Hastalarda İskemiye Düşündürülen Bulgular

- 1-Egzersiz yada *pacing* ile uyarılmış S-T segment depresyonu
- 2-Sintigrafik perfüzyon defekti (%30-40)
- 3-Stresin uyardığı sol ventrikül disfonksiyonu (sistolik; %70-75 diyastolik %50)
- 4-Miyokardiyal laktat üretimi (%50)
- 5-Azalmış koroner sinüs O₂ saturasyonu (%20)
- 6-Azalmış koroner akım rezervi

Bu hastalarda iskeminin mekanizması açık değildir, fakat iki hipotez ileri sürülmüştür:

- 1- Prearteriyoler defekt
- 2- Endotelial disfonksiyon

Prearteriyoler damarlar kanı epikardiyal damarlardan arteriyollere taşır, arteriyollerden farklı olarak prearteriyollerde metabolik regülasyon yoktur ve dolayısıyla miyokardiyal iskemiye cevap vermezler. Endotelial disfonksiyon da aynı şekilde hiperemi esnasında aşırı vazokonstriktör tonus artışıyla akımı kısıtlar. Yine bu hastalarda mikrovasküler disfonksiyon veya spazmın anginaya neden olduğu düşünülerek "mikrovasküler angina" olarak adlandırılmıştır (6). Bir kısmında ise ağrı eşiğinde farklılık nedeniyle ağrı hissettikleri düşünülmektedir. Arter duvar gerilimi, kalp hızı değişiklikleri, ritim ve kontraktilite değişikliklerine karşı artmış duyarlılık ağrı hissi olarak algılanmaktadır. Yine bu hastalarda sempatovagal inhibisyonla birlikte sempatik hiperaktivite olduğu ileri sürülmüştür. Bazı hastalarda kalp kateterizasyonu sırasında müdahalelere aşırı duyarlılık gösterdikleri ve sağ atriyum uyarılması ve salin infüzyonuyla tipik göğüs ağrısının meydana geldiği saptanmıştır (7). Bir kısım hastada da hem mikrovasküler disfonksiyon olduğu hem de ağrıya karşı aşırı duyarlı oldukları gösterilmiştir. İnvasküler ultrasonografi çalışmalarında bu hastaların bazılarında

tamamen normal koronerler saptanırken bir kısmında ise intimal kalınlaşma ve ateromatöz plak tespit edilmiştir (8). Diğer yandan birçok hastada *pacing* sonrası koroner akım rezervi anormal olmasına rağmen iskemiye ait metabolik bulgu saptanmamıştır (8). Angina yada angina benzeri şikayetleri olup anjiyografik olarak normal koroner arterler erkeklerden ziyade premenapozal kadınlarda daha fazla görülür (9). İstirahat EKG'si normal olabilir, fakat nonspesifik S-T anomalileri sıklıkla gözlenir. Göğüs ağrısı olup koronerleri normal olan hastalarda yaklaşık %20 oranında pozitif egzersiz testi saptanır (10). CASS çalışması kayıtlarına göre ejeksiyon fraksiyonu %50'nin üzerinde olan normal koroner arterli hastalarda 7 yıllık yaşam oranı %96 iken minimal lümen darlığı olanlarda (%50) yaşam oranı %92 olarak rapor edilmiştir (11). Anginası olup anjiyografik olarak normal olan hastalarda yaşam süresi mükemmeldir ve aynı yaş grubundaki normal popülasyona göre fark yoktur. Ayrıca tıkaçıcı koroner arter hastalığı olanlara göre belirgin derecede uzundur (12).

ATEROSKEROTİK OLMAYAN KORONER ARTER HASTALIKLARI

Ateroskleroz koroner arter hastalıklarının en sık sebebi olmasına rağmen akut koroner sendromlara yol açan kazanılmış yada doğuştan birçok nonaterosklerotik sebep vardır. Bunlar, çeşitli nedenlerle koroner kan akımını ya azaltır yada akımın tamamen kesilmesine neden olur (13). Başlıca etkileri;

- 1- Fiks luminal tıkanma (içeriden daralma yaparak)
- 2- Arter duvarındaki hastalık sonucu veya dıştan bası sonucu lümeninde daralma
- 3- Her iki faktörün birlikte eşlik ettiği tablo

Akut myokard infarktüsü geçiren hastalarda özellikle de 35 yaş altı popülasyonda %4-7 oranında koroner ateroskleroz olmadığı, hem otopsi hem de koroner anjiyografik çalışmalarda gösterilmiştir (13-16). Nekropsi çalışmalarından elde edilen bilgilere göre hastaların %95'inde lümeni tıkayan aterosklerotik plak, ve %85 plak üzerine eklenmiş trombüs varlığı saptanmış, ancak %5 hastada epikardiyal arterler normal olup bunlarda koroner arteritler, travma, sistemik metabolik hastalıklar, intimal proliferasyon ve koroner emboli gibi faktörlerin myokard infarktüsüne neden olduğu ileri sürülmüştür (17)

SENDROM X (MİKROVASKÜLER ANGİNA)

İlk defa Kemp ve arkadaşları (18) koroner anatomisi normal ancak anginası olan hastaları Sendrom X olarak tanımlamıştır. Etiyoloji hakkında çeşitli faktörler ileri sürülse de ağrının sebebi net olarak ortaya konamamıştır (18-19). Bu hastalar heterojen, sıklıkla sınıflandırılmayan bir grubu oluşturur ve bir kısmında göğüs ağrısını açıklayacak bir kardiyak neden yoktur, ağrı sıklıkla kas-iskelet sistemiyle veya özefajiyal rahatsızlıklarla ilişkilidir. Ancak bir kısmında da gerçek miyokardiyal iskemi bulguları saptanabilir (19-22).

Sendrom X'li hastalarda mikrovasküler disfonksiyondan sorumlu tutulan birçok

mekanizma vardır ve her hastada farklılık gösterebilir:

- 1- Media hipertrofisi ve fibrozis gibi striktürel anomaliler
- 2- Bozulmuş endotelial ve non endotelial vazodilatör fonksiyon
- 3- Artmış membran Na-K⁺ değişimiyle ilişkili düz kas hücrelerinin artmış vazokonstriktör cevabı
- 4- Endotelin-1, anjiyotensin ve anormal nöral uyarı gibi lokal vazokonstriktör maddelerin salınımında artış

Son yıllarda bu hastalarda iskemi gösteren metabolik anomaliler saptandığı rapor edilmiştir (20-21). Rosana ve arkadaşları (23) Sendrom X'li homojen grupta iskemi göstermişlerdir ancak genel metabolik iskeminin meydana gelmediğini iddia etmişlerdir. Bu hastalarda endotelden lokal vazoaaktif maddelerin üretimi ve salınımında anormalliklerin yanı sıra asetilkoline bozulmuş vazodilatör cevap gösterilmiştir (24). Anormal adenozin salınımı yada reseptörlerinde değişiklikler azalmış koroner dilatör rezervi ve bazı hastalarda göğüs ağrısını açıklamak için ileri sürülmüştür (25). Bu hastalığın patogenezinde, adenozin reseptörleri ve metabolizmasında anormallikler olduğu, bozulmuş vazoaaktif madde üretimine bağlı olarak endotel disfonksiyonu geliştiği ve bunun da azalmış koroner vazodilatör cevapla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (26). Egashira ve arkadaşları (27) stres esnasında miyokardiyal iskemi ve bozulmuş koroner akım cevabına yol açan koroner mikrovasküler disfonksiyonu göstermişlerdir. Cannon ve arkadaşları'da (28) majör patofizyolojik mekanizma olarak mikrosirkülasyonun vazoaaktif stimüluslara karşı artmış duyarlılığı nedeniyle mikrovasküler dilatör kapasitede azalma olduğunu ileri sürmüşlerdir. Atriyal pacing sırasında endotelin konsantrasyonunda artış saptanması, azalmış koroner akımla ilişkili olduğunu desteklemektedir (29). Bu durum anjiyografik olarak görüntülenemeyen küçük arterleri etkiler ve mikrodolaşımda azalmış vazodilatör rezerv, egzersize bağlı duvar hareket bozukluğu ve diastolik disfonksiyonun ortaya çıkmasına neden olmaktadır (28). Azalmış vazodilatör rezerv Pozitron Emisyon Tomografisi ile saptanabilen miyokardiyal perfüzyon bozukluklarına sebep olur (30).

Tablo-2 Göğüs ağrısı nedenleri ve ayırıcı tanı

A. Kardiyovasküler Nedenler

- Miyokardiyal iskemi
- Koroner ateroskleroz
- Koroner vazospazm
- Konjenital koroner arter hastalıkları
 - Anormal orijin
 - Aberan koroner arter
 - Koroner arterio-venöz fistül
- Kawasaki hastalığı
- Küçük damar hastalığı
- Mikrovasküler angina (Sendrom X)
- Sistemik arteriyel hipertansiyon
- Hipertrofik kardiyomiopati
- İdiyopatik dilate kardiyomiopati
- Aort kapak hastalığı
- Koroner arter disseksiyonu
- Pulmoner hipertansiyon
- Sağ ventriküler hipertansiyon
- Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları
- Sfilitik aortit koroner ostiyal hastalık
- Kollajen vasküler hastalıklar
 - Periarteritis nodoza
 - Sistemik lupus eritematozus
 - Romatoid artrit
- Kardiyak amiloid
- Kardiyak tümörler
- Hereditör konnektif doku bozuklukları
 - Psödoksantoma elastium
 - Kistik media nekrozu
 - Homosistinüri
 - Gargoylizm
- Ciddi anemi, hipoksi
- Yüksek doz x-irradiasyon
- Kronik nitrogliserin kullanımının ani kesilmesi

B. Nonmiyokardiyal iskemi

- Aortik disseksiyon
- Diskret torasik aort anevrizması
- Mitral kapak prolapsusu
- Taşikardi, bradikardi
- Çarpıntılar
- Perikarditler

C. Torasik-respiratuvar nedenler

- Pulmoner embolizm, infarktüs
- Pnömotoraks
- Pnömomediastinum (mediastinal amfizem)
- Plöritis
- Epidemik plörodinia (Bornholm hastalığı)
- Mediastinit

- İntratorasik maligniteler
- Cafe koronary

D. Gastrointestinal nedenler

- Gastroözefajyal reflü, özefajit
- Özefajiyal spazm
- Özefajiyal rüptür (Mollary-Weiss sendromu: Boehaave sendromu)
- Özefajiyal bası
- Hiatal herni
- Kolesistit, safra taşı
- Gastrit
- Peptik ülser
- Pankreatit
- Dalak infarktı

E. Nöromusküler/iskelet kökenli

- Göğüs duvarı ağrıları
- Kostokondrit (Tietz sendromu)
- Servikal yada torasik dejeneratif artrit, sinir kompresyonu, radikülopatiler
- Servikal vertebral disk
- İnterkostal nöralji
- Torasik outlet (skalenus antikus) sendromu
- Omuz artropatileri
- Omuz-el sendromu
- Fibromiyalji (miyofasiyal ağrı sendromu, fibromiyozit)
- Pektoral, interkostal, seratus anterior prekordiyal tutulma sendromu
- Kardiyak kozalji
- Bursitler

F. Torasik venin yüzeysel tromboflebiti (Mondor sendromu)

G. Xiphoidalji

H. Diafragmatik flutter

I. Nörokütanöz (Herpes zoster)

K. Meme ili ilgili patolojiler

- Sarkık meme sendromu
- Brassiere sendromu

L. Psikolojik sebepler

- Anksiyete, panik atak
- Hiperventilasyon, kişisel kazanç
- Depresyon
- Munchausen sendromu

Tablo-3 Aterosklerotik Olmayan Koroner Arter Hastalıkları

A. Konjenital Anomaliler

Aortadan anormal orijinli koronerler (sağ veya sol sinüs valsavadan köken alması)
Tek koroner arter
Koroner ostium atrezisi
Yüksek çıkışlı koroner ostiyum
Ostiyal ridge
Pulmoner trunkustan anormal orijinlenme
Fistüller
Miyokardiyal bridge (epikardiyal arterlere tünel açmış)

B. Emboli

Normal emboliler
Trombüs
Tümör
Kalsiyum
Vejetasyon (infektif-noninfektif)
İyatrojenik
Kalp cerrahisi
Kalp kateterizasyonu
Koroner anjiyoplasti
Prostetik kapak
Paradoks Emboli

C. Disseksiyon

Koroner arter
Aort

D. Spazm

E. Travma

Nonpenetran
Penetran
Cerrahi
Kateterizasyon

F. Arteritler

Takayasu arteriti
Poliarteritis nodoza
Sistemik lupus eritematozus
Kawasaki sendromu
Sfilis
Diğer enfeksiyonlar (infektif endokardit, salmonella, parazit)
Burger hastalığı
Dev hücreli arterit

G. Metabolik Hastalıklar

Mukopolisakkaridoz (Hurler, Hunter)
Homosisteinemi
Fabry hastalığı
Amiloid

H. İntimal Proliferasyon

İrradyasyon tedavisi
Kalp nakli
Fibromusküler hiperplazi (metiserjid kullanımına bağlı)
Ostial kanülasyon
Transluminal balon anjiyoplasti, idiyopatik infantil arteriyel kalsifikasyon (juvenil internal skleroz)
Kokain

I. Eksternal Kompresyon

Aortik anevrizma
Tümör metastazı
Musküler bridge

K. Aterosklerotik Plak Olmaksızın Trombüs Oluşumu

Polisitemi
Trombositoz
Hiperkoagülabilité

L. Madde Bağımlılığı

Kokain
Amfetamin

M. Miyokardiyal Oksijen Arz-Talep

Dengesizliği

Aort darlığı
Sistemik hipotansiyon
Karbonmonoksit zehirlenmesi
Artmış miyokardiyal fonksiyon (tirotoksikoz)

N. İntamural Miyokardiyal Arter Hastalığı (Küçük Damar Hastalığı)

Hipertrofik kardiyomiyopati
Amiloid
Kalp nakli
Nöromusküler
Diabetes mellitus

O. Normal Koroner Arterler

Tablo-4 Sendrom X'li hastalarda göğüs ağrısının sebepleri

- 1-Vazomotor bozukluklar
- 2-Anormal O₂-hemoglobin dissosiasyonu
- 3-Mikrovasküler hastalık
- 4-Hücresele düzeyde metabolik bozukluklar
- 5-Miyokardiyal oksijen tüketimini arttıran hiperdinamik sol ventrikül kontraksiyonları
- 6-Ağrıyı algılamada anormallikler
- 7-Artmış sempatik aktivite

Ayrıca bu hastalarda koronerler dışında sistemik olarak düz kasların tutulduğunu gösteren artmış havayolu duyarlılığı ve ön kol damarlarında bozulmuş vazodilatör yanıt rapor edilmiştir. Sendrom X hastalarında endotelial disfonksiyon ve artmış sempatik aktivite de rapor edilmiştir (31). Çoğu hastada mikrovasküler ve endotelial disfonksiyon mevcut olmasına rağmen gerçek bir iskeminin semptomların sebebi olup olmadığı açık değildir. Egzersiz esnasında sol ventriküler disfonksiyon, EKG ve sintigrafik anomalilerin gelişmesi iskemik köken olduğunu desteklemektedir. Ancak dobutaminle yapılan transözefajiyal ekokardiyografik bir çalışmada iskemiyle uyumlu duvar hareket bozukluğu saptanamamıştır (32). İskemik sebep kesin olarak ortaya konamaması üzerine duyarlı kalp sendromu olarak adlandırılan azalmış ağrı eşliğiyle karakterize iskemik olmayan göğüs ağrısı üzerine dikkatler yoğunlaştırılmıştır (33).

VARYANT (PRİNZMETAL) ANJİNA

Varyant tip anginal atak gösteren hastalarda okluziv koroner arter spazmı miyokardiyal iskemiye sebep olmaktadır (3). Genellikle spazm subkritik yada kritik darlık bölgesinde meydana gelmesine rağmen varyant angina olarak adlandırılan anjiyografik olarak normal koronerleri olan hastalarda da gözlenmektedir. Tıkayıcı spazm S-T segment yükselmesiyle seyreden transmural iskemiye yol açar, fakat spazm tam tıkayıcı değilse S-T segment çökmesiyle seyreden subendokardiyal iskemiye sebep olur (3). Varyant anginalı hastalarda spazm aynı arteriyel segmentte

tekrarlamaya eğilimlidir ve sempatik ve parasempatik uyarılar, ergonovin, histamin, dopamin, asetilkolin, serotonin, arteriyel pH artışı (7.65'den 7.70) gibi tetikleyici faktörlerle spazm uyarılır (34). Bu bulgular düz kasların konstriktör uyarılara karşı bölgesel bir hiperaktivite gösterdiğini desteklemektedir. Koroner arter spazmı gösteren hastaların postmortem muayenelerinde spesifik bir bulgu olmamasına rağmen bazı olgularda fibromusküler hiperplazi gözlenmiştir (35).

Sonuç olarak; anjiyografik olarak koroner arterleri normal ancak göğüs ağrısı olan hastalarda mikrovasküler seviyede bir takım değişikliklerin olduğu iyi bilinmektedir. Ancak bu mikrovasküler değişikliklerin sebebi henüz net olarak aydınlatılamamıştır.

KAYNAKLAR

- 1- O'Rourke RA. Chest pain. In: Schlant RC, Alexander RW, O'Rourke RA, et al., eds. The Heart, 8th ed. New York: Mc Graw-Hill, p.459-467, 1994
- 2- Sampson JJ, Cheitlin M. Pathophysiology and differential diagnosis of cardiac pain. Prog Cardiovasc Dis, 13: 507-531, 1971.
- 3- Maseri A, ed. Ischemic Heart Disease. New York: Churchill Livingstone, p. 1-713, 1995.
- 4- Joseph G, Murphy. Mayo Clinic Cardiology Review second Edition, p.907-19, 2001

- 5- Camici PG, Marraccini P, Lorenzoni R, et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism in patients with syndrome X: Response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol*, 17: 1461-70, 1991.
- 6- Murakami H, Urabe K, Nishimura M. Inappropriate microvascular constriction produced transient ST-segment elevation in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol*, 32: 1287-94, 1998.
- 7- Cannon RO III. The sensitive heart. A syndrome of abnormal cardiac pain perception. *JAMA*, 273: 883-7, 1995.
- 8- Rosana GM, Kaski JC, Arie S, et al. Failure to demonstrate myocardial ischemia in patients with angina and normal coronary arteries. Evaluation by continuous coronary sinus pH monitoring and lactate metabolism. *Eur Heart J*, 17: 1175-80, 1996.
- 9- Rosen SD, Uren NG, Kaski JC, et al. Coronary vasodilator reserve, pain perception, and sex in patients with syndrome X. *Circulation*, 90: 50-60, 1994.
- 10- Michaelides A, Ryan JM, VanFossen D, et al. Exercise-induced QRS prolongation in patients with coronary artery disease: A marker of myocardial ischemia. *Am Heart J*, 126: 1320-5, 1993.
- 11- Kemp HG, Kronmoll RA, Vlietstra RE, et al. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms. A CASS registry study. *J Am Coll Cardiol*, 7: 479-83, 1986.
- 12- Pupita G, Kaski JC, Galassi AR, et al. Long-term variability of angina pectoris and electrocardiographic signs of ischemia in syndrome X. *Am J Cardiol*, 64: 139-43, 1989.
- 13- Waller BF. Atherosclerotic and nonatherosclerotic coronary artery factors in myocardial infarction. In: Pepine CJ, ed. *Acute Myocardial Infarction*. Philadelphia: Davis, 29-104, 1989.
- 14- Alpert JS, Braunwald E. Acute myocardial infarction: Pathological, pathophysiological and clinical manifestations. In: Braunwald E, ed. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Saunders, p 1262-1300, 1984.
- 15- Eliot RS, Baroldi G. Necropsy studies in myocardial infarction with minimal or no coronary luminal reduction due to atherosclerosis. *Circulation*, 49: 1127-31, 1974.
- 16- Cheitlin MD, McAllister HA, deCastro CM. Myocardial infarction without atherosclerosis. *JAMA*, 235: 951-59, 1975.
- 17- Baim DS, Harrison DC. Nonatherosclerotic coronary heart disease (including coronary artery spasm). In: Hurst JW et al. eds. *The Heart*, 5th ed. New York: McGraw-Hill, p. 1158-70, 1982.
- 18- Kemp HG, Elliot WC, Gorlin RD. The anginal syndrome with normal coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians*, 80: 59-70, 1967.
- 19- Dwyer EM, Wlener L, Cox JW. Angina pectoris in patients with normal and abnormal coronary arteriograms. *Am J Cardiol*, 23: 639-643, 1969.
- 20- Neail WA, Kassebaum DG, Judkins MP. Myocardial hypoxia as the basis for angina pectoris in a patient with normal coronary arteriograms. *N Engl J Med*, 279: 789-792, 1968.
- 21- Greenberg MA, Grose RM, Reuburger N, et al. Impaired coronary vasodilator responsiveness as a cause of lactate production during pacing induced ischemia in patients with angina pectoris and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*, 9: 743-751, 1987.
- 22- Mammoharsingn P, Parker JO. Angina pectoris with normal coronary arteriograms: hemodynamic and metabolic response to atrial pacing. *Am Heart J*, 90: 555-561, 1975.
- 23- Rosano GMC, Kaski JC, Arie S, Percine WI. Failure to demonstrate myocardial ischemia in patients with angina and normal coronary sinus pH monitoring and lactate metabolism. *Eur Heart J*, 17: 1175-80, 1996.

- 24- Vrints C, Herman AG. Role of the endothelium in the regulation of coronary artery tone. *Acta Cardiol*, 46: 399-418, 1991.
- 25- Bertolet BD, Pepine CJ. The vascular endothelium as a key to understanding coronary spasm and syndrome X. *Curr Opin Cardiol*, 6: 496-502, 1991.
- 26- Quyyumi AA, Cannon RO III, Panza JA, et al. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation*, 86:1864-1871, 1992
- 27- Egashira K, Inonu T, Hirooka Y et al. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med*, 328: 1659-64, 1993.
- 28- Cannon RO, Bonow RO, Bacharach SL, et al. Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries, and abnormal vasodilator reserve. *Circulation*, 71: 218-226, 1985.
- 29- Cox ID, Botker HE, Bagger JP, et al. Elevated endothelin concentrations are associated with reduced coronary vasomotor responses in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol*, 34: 455-460, 1999.
- 30- Geltman EM ,Henes CG, Senneff MJ, et al. Increased myocardial perfusion at rest and diminished perfusion reserve in patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol*, 16: 586-595, 1990.
- 31- Vrints CJ, Bult H, Hitter E, et al. Impaired endothelium-dependent cholinergic coronary vasodilation in patients with angina and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol*, 19: 21-31, 1992.
- 32- Panza JA, Laurienzo JM, Curiel RV, et al. Investigation of the mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using transesophageal dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 29: 293-301, 1997.
- 33- Pupita G, Kaski JC, Galassi AR, et al. Long-term variability of angina pectoris and electrocardiographic signs of ischemia in syndrome X. *Am J Cardiol*, 64: 139-143, 1989.
- 34- Lanza GA, Maseri A. Diagnosis and treatment of coronary artery spasm. *Cardiol Rev*, 1: 1-5, 1996.
- 35- Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA. *Hurst The Heart* 10th ed., p.37: 1109-26, 2001.

Yazarlar:

İ. BARUTCU: Öğr. Grv. Uzm. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A. D.

M. ESEN: Öğr. Grv. Uzm. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A. D.

M. MELEK: Öğr. Grv. Uzm. Dr., Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji A. D.

Yazışma Adresi:

Dr. İrfan BARUTCU

Afyon Kocatepe Üniversitesi , Ahmet Necdet Sezer Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tel: 0272 2145318-121, AFYON

E-mail: irfanbarutcu@yahoo.com