



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tıkayıcı Koroner Arterlerin Olmadığı İskemili (INOCA) Hastaların Anjina ya da Anjina Eşdeğeri Semptomlarına Göre Strain Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması

Dr. Ömer Abdulbaki KILIÇ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2025

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Tıkayıcı Koroner Arterlerin Olmadığı İskemili (INOCA) Hastaların Anjina ya da Anjina Eşdeğeri Semptomlarına Göre Strain Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması

Dr. Ömer Abdulbaki KILIÇ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Arslan ÖCAL

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2025

TEŞEKKÜR

Tüm asistanlık sürecimde ve tezimin her aşamasında benden bilgisini, hoşgörüsünü esirgemeyen değerli tez hocam Doç. Dr. Arslan ÖCAL'a, anabilim dalı başkanımız Prof.Dr.Hasan Kutsi KABUL'e, tecrübeleri ile bana rehberlik ve mentorluk eden eğitim ve idari sorumlumuz Prof.Dr.Uygar Çağdaş YÜKSEL'e, eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini paylaşan değerli hocalarım Prof.Dr.Cem BARÇIN'a, Prof.Dr.Murat ÇELİK'e, Prof.Dr.Ayşe SAATÇİ YAŞAR'a, Prof.Dr.Barış BUĞAN'a, Prof.Dr.Erkan YILDIRIM'a, Doç.Dr.Serkan ASİL'e, Doç.Dr.Suat GÖRMEL'e, Doç.Dr.Bülent DEVECİ'ye, uzmanlık eğitimim boyunca edindiğim bilgi ve beceriyi kazanmamda yardımcı olan Uzm.Dr.Serdar FIRTINA'ya, Uzm.Dr.Salim YAŞAR'a, Uzm.Dr.Özkan ERAVCI'ya, Uzm.Dr.Serkan YENER'e Uzm.Dr.M.Sadık KARPAT'a, Uzm.Dr.Yusuf ÖZTÜRK'e, Uzm. Dr. Ender MURAT'a;

Asistanlık sürecimi güzelleştiren, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım; Dr. Sanan ALLAHVERDİYEV, Dr. Farid BAGHIROV, Dr. Pelin MEŞE COŞKUN, Dr. Selen EŞKİ, Dr. Cihad KAYA, Dr. Ahmet Faruk YAĞCI, Dr. Cemal DİNÇ Dr. Dilara AKDAĞ, Dr. Elif Pelin YURDUSEVER YAĞCI, Dr. Şeymagül KARACA, Dr. Sude CESARETLİ, Dr. Alperen ÇOMOĞLU, Dr. Yakup YAVAŞ, Dr. Şenay OKUR, Dr. Onur SÖNMEZ, Dr. Beyza Nur GÖMLEKSİZ, Dr. Berke DALKIÇ, Dr. Furkan KIRIK, Dr. Mustafa Ayberk KOÇOĞLU, Dr. Baki ÇALIŞKAN, Dr. Zeynep AKYILDIZ, Dr. Münevver KAYA, Dr. Sıla ARGIN'a ve yardımlarını esirgemeyen tüm kardiyoloji kliniği personeline,

Aynı ideal uğruna hayatı kendisiyle el ele yürüdüğüm, bana her zaman sevgisiyle destek olan en yakın dostum, değerli eşim Rüveyda BULUT KILIÇ'a,

Beni ben yapan, varlığımı sevgi ve emekle yoğurarak inşa eden kıymetli anneme, babama ve canım kardeşime,

Üzüldüğümde benimle beraber üzülen, sevindiğimde sevincime ortak olan, yanımda olamasa da desteklerini yanı başımda hissettiğim tüm dostlarıma, arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ii
SİMGELER VE KISALTMALAR iv
TABLOLAR LİSTESİ viii
ŞEKİLLER LİSTESİ ix
ÖZET x
ABSTRACT xii
1.GİRİŞ ve AMAÇ 1
2.GENEL BİLGİLER 2
2.1. INOCA KAVRAMI ÜZERİNE 2
2.1.1. Mikrovasküler Anjina (MVA) 3
2.1.2. Koroner Epikardiyal Vazospazm (Vazospastik Anjina) 5
2.2. EPİDEMİYOLOJİ 8
2.3. PATOFİZYOLOJİ 10
2.3.1. Mikrovasküler Anjina 10
2.3.2. Koroner Epikardiyal Vazospazm 15
2.4. SEMPTOMLAR 17
2.5. TANI 23
2.5.1. Kardiyovasküler Stres (Efor) Testi 25
2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi (CT) 25
2.5.3. Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT) 29
2.5.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) 31
2.5.5. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) 33
2.5.6. Ekokardiyografi 34
2.5.6.1. Stres Ekokardiyografi 35
2.5.6.2. Transtorasik Dopler Ekokardiyografi ile CFR Değerlendirilmesi 35

2.5.6.3. Strain Ekokardiyografi 36
2.5.7. İnvaziv Fonksiyonel Koroner Anjiografi 42
2.5.7.1. Endotelden Bağımsız Mekanizmaların Değerlendirilmesi 44
2.5.7.2. Endotel Bağımlı Mekanizmaların Değerlendirilmesi 48
2.6. TEDAVİ 51
2.6.1. Yaşam Tarzı Değişikliği 52
2.6.2. Risk Faktörü Yönetimi 52
2.6.3. Semptomatik Tedavi 53
3. GEREÇ VE YÖNTEM 59
3.1. ARAŞTIRMANIN AMACI VE ÖNEMİ 59
3.2. ÇALIŞMA GRUBU 59
3.3. VERİLERİN TOPLANMASI 61
3.4. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZLERİ 62
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 62
4. BULGULAR 64
5. TARTIŞMA 88
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI 96
KAYNAKLAR 98
EKLER 135
EK-1. Etik Kurul Onayı 135
ÖZGEÇMİŞ 136

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE-İ : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
Ach : Asetilkolin
AF : Atriyal Fibrilasyon
AKS : Akut Koroner Sendrom
ALT : Alanin Aminotransferaz
ALP : Alkalen Fosfataz
ARB : Anjiyotensin Reseptör Blokeri
ASD : Atriyal Septal Defekt
AST : Aspartat Aminotransferaz
BMI : Vücut Kitle İndeksi
BSA **:** Vücut Yüzey Alanı
CCS : Kanada Kardiyovasküler Derneği
CCTA : Koroner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografi
CFR : Koroner Akış Rezervi
CMRI : Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme
CMRI-MPRI : Kardiyak Manyetik Rezonans Miyokardiyal Perfüzyon Rezerv İndeksi
CT : Bilgisayarlı Tomografi
CTA : Koroner Bilgisayarlı Tomografi Anjiyografisi
CT-MPI : Bilgisayarlı Tomografi Miyokard Perfüzyon Görüntüleme
CX : Sirkumfleks Arter
CZT : Kadmiyum-Çinko-Tellürid
DM : Diyabetes Mellitus
EKG : Elektrokardiyografi
ESC : Avrupa Kardiyoloji Derneği
ET-1 : Endotelin-1
FFR : Fraksiyonel Akış Rezervi
FFR-CT : Bilgisayarlı Tomografi Tabanlı Fraksiyonel Akış Rezervi
GFR : Glomerüler Filtrasyon Hızı
GGT : Gama Glutamil Transferaz

LV GLS : Global Longitudinal Strain

HBA1C : Üç Aylık Kan Şekeri Seviyesi

HBYS : Hastane Bilgi Yönetim Sistemi

HDL : Yüksek Yoğunluklu Kolesterol

HfpEF : Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği

HKMP : Hipertrofik Kardiyomiyopati

HMR : Hiperemik Mikrovasküler Direnç

ICD : İntrakardiyak Cihaz

IMR : Mikrovasküler Direnç İndeksi

INOCA : Tıkayıcı Koroner Arterlerin Olmadığı Miyokardiyal İskemi

IVS : Diyastol Sonu Septum Ön Çapı

IVUS : İntravasküler Ultrason

iFR : Instant Wave-Free Ratio

İKH : İskemik Kalp Hastalığı

KABG : Koroner Arter Bypass Greftleme

KAG : Koroner Anjiyografi

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KEFKY : Korunmuş Ejeksiyon Fraksiyonlu Kalp Yetmezliği

KKB : Kalsiyum Kanal Blokerleri

KKS : Kronik Koroner Sendrom

KMD : Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon

KMR : Kardiyak Manyetik Rezonans

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

KY : Kalp Yetmezliği

LA : Sol Atriyum

LAD : Sol Anterior İnen Arter

LAVİ : Sol Atriyal Volüm İndeksi

LBBB : Sol Dal Bloğu

LDL : Düşük Yoğunluklu Kolesterol

LMCA : Sol Ana Koroner Arter

LV	: Sol Ventrikül
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVIDd	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
LVPW	: Diyastol Sonu Septum Arka Çapı
MI	: Miyokard Enfarktüsü
MINOCA	: Non-Obstrüktif Koroner Arterlerle Miyokardiyal Enfarktüs
MPI	: Miyokard Perfüzyon Görüntülemesi
MPRI	: Miyokardiyal Perfüzyon Rezerv İndeksi
MR	: Manyetik Rezonans
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MRR	: Mikrovasküler Direnç Rezervi
MVA	: Mikrovasküler Anjina
NO	: Nitrik Oksit
NSTEMI	: ST-Segment Yükselmesiz Miyokard Enfarktüsü
NT pro BNP	: N-terminal pro-B-Tip Natriüretik Peptid
OMT	: Optimal Medikal Tedavi
PACS	: Pik Atriyal Kasılma (Kontraksiyon) Strain
PALS	: Pik Atriyal Longitudinal Strain
PCSK9	: Proprotein Konvertaz Subtilisin/Keksin Tip 9
PCWP	: Pulmoner Kapiller Kama Basıncı
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
PKG	: Perkütan Koroner Girişim
RA	: Romatoid Artrit
RAAS	: Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi
RBBB	: Sağ Dal Bloğu
RCA	: Sağ Koroner Arter
RF-CL	: Risk Faktörü Ağırlıklı Klinik Olasılık
ROI	: Region of Interest; İlgi Bölgesi
RRR	: Direnç Rezervi Oranı
RVSM	: Sağ Ventrikül Sistolik Motion; Doku Dopler Görüntülemede Triküspit Kapak Pik Sistolik Velositesi

SCAD : Spontan Koroner Arter Diseksiyonu

SLE : Sistemik Lupus Eritematozus

SPECT : Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi

STE : Speckle Tracking Ekokardiyografi

STEMİ : ST Segment Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü

SVO : Serebrovasküler Olay

TAVİ : Transkateter Aort Kapak İmplantasyonu

TAPSE : Triküspit Anüler Plan Sistolik Ekskürsiyonu

TDBK : Total Demir Bağlama Kapasitesi

TIMI : Trombolysis in Myocardial Infarction

TJV : Tsiküspit Jet Velositesi

TTDE : Transtorasik Doppler Ekokardiyografi

TTE : Transtorasik Ekokardiyografi

VSA : Vazospastik Anjina

VSD : Ventriküler Septal Defekt

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Hastaların bazı sosyodemografik ve klinik özellikleri (n=54) 65
Tablo 2. Hastaların bazı EKG özellikleri 66
Tablo 3. Hastaların bazı EKO parametre değerleri 67
Tablo 4. Hastaların bazı EKO bulguları.....68
Tablo 5. Hastaların bazı laboratuvar parametre değerleri 69
Tablo 6. Hastaların MPS ve strain EKO parametre değerleri 70
Tablo 7. Hastaların cinsiyetlerinin bazı parametrelere göre kıyaslanması 71
Tablo 8. Hastaların geliş şikayetlerinin bazı sosyodemografik ve klinik özelliklerine göre kıyaslanması 72
Tablo 9. Hastaların geliş şikayetlerinin bazı EKG özelliklerine göre kıyaslanması ..73
Tablo 10. Hastaların geliş şikayetlerinin bazı EKO bulgularına göre kıyaslanması ..73
Tablo 11. Hastaların geliş şikayetlerinin bazı laboratuvar değerlerine göre kıyaslanması 75
Tablo 12. Hastaların geliş şikayetlerinin bazı laboratuvar değerlerine göre kıyaslanması 75
Tablo 13. Hastaların geliş şikayetlerinin MPS ve strain EKO bulgularına göre kıyaslanması 77
Tablo 14. Hastaların bazı parametre değerlerinin MPS ve Strain parametreleri ile korelasyonu 78
Tablo 15. Anjina grubundaki hastaların bazı parametre değerlerinin MPS ve Strain parametreleri ile korelasyonu 79
Tablo 16. Dispne grubundaki hastaların bazı parametre değerlerinin MPS ve Strain parametreleri ile korelasyonu 81
Tablo 17. MPS'de ≥%10 iskemi olanlar için yapılan çok değişkenli, ikili lojistik regresyon analizi (n=49) 86
Tablo 18. Anjina hasta grubu için yapılan çok değişkenli, ikili lojistik regresyon analizi sonuçları (n=49) 86
Tablo 19. Araştırma hipotez sonuçları.....87

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Miyokardiyal iskemi sebepleri..... 7
Şekil 2. Sol atriyal strain eğrisi.....41
Şekil 3. Anjina hasta grubunda bazı parametre değerlerinin, MPS'de ≥%10 iskemiyi öngörme yetenekleri için yapılan ROC eğri analizi (n=20) 82
Şekil 4. Anjina hasta grubunda bazı parametre değerlerinin, MPS'de ≥%10 iskemiyi öngörme yetenekleri için yapılan ROC eğri analizi (n=20) 83
Şekil 5. Dispne hasta grubunda bazı parametre değerlerinin, MPS'de ≥%10 iskemiyi öngörme yetenekleri için yapılan ROC eğri analizi (n=30) 84
Şekil 6. Dispne hasta grubunda LA rezerv strain değerinin, MPS'de ≥%10 iskemiyi öngörme yeteneği için yapılan ROC eğri analizi (n=29) 85

ÖZET

Kılıç, Ömer Abdulbaki (2025). Tıkayıcı Koroner Arterlerin Olmadığı İskemili (INOCA) Hastaların Anjina ya da Anjina Eşdeğeri Semptomlarına göre Strain Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, Türkiye.

Amaç: Koroner arter hastalığı dünya çapında mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Ancak anjinası ya da anjina eşdeğeri semptomları olup, miyokard iskemisinin nesnel kanıtı olan hastaların yaklaşık %50'sinde koroner anjiyografide herhangi bir majör epikardiyal damarda >%50 darlık olarak tanımlanan obstrüktif koroner arter hastalığı bulunmamaktadır. Obstrüktif koroner arterlerin olmadığı miyokardiyal iskemi (INOCA); düşük yaşam kalitesine, tekrarlayan hastane yatışlarına, olumsuz kardiyovasküler sonuçlara ve mortaliteye katkıda bulunduğu giderek daha fazla kabul edilen bir kronik koroner sendromdur. Bu hastalar klinisyene çeşitli şikayetlerle başvurabilmekte, bu durum da klinisyenler için tanısal anlamda zorluk oluşturabilmektedir.

Bu çalışmada amaç, anjina ve dispne şikayetleri olan INOCA hastaları arasında ekokardiyografi ve laboratuvar parametreleri açısından fark olup olmadığını inceleyerek, INOCA hastalarındaki farklı prezentasyonların sebebinin anlaşılmasına katkı sağlamak, böylece bu hasta popülasyonuna yönelik tanı, takip ve tedavi alanında literatüre bilimsel bir katkı sağlamaktır.

Yöntem: Ekim 2023 ile Ekim 2024 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji polikliniğine anjina ya da anjina eşdeğeri semptomlar ile başvuran ve Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinde iskemi saptanan; ancak iskemisinin etiyolojisine ve tedavisine yönelik yapılan invaziv Koroner Anjiografisinde, INOCA kavramının tanımında ifade edildiği şekilde, herhangi bir koroner arterde %50'den daha az lezyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Dahil edilme ve dışlama kriterlerini karşılayan hastalar; anjina şikayeti ile başvuranlar ve anjina eşdeğeri olarak kabul edilen semptomlar (anjina eşdeğeri olarak kabul edilen en sık semptom

olduğu için esas olarak efor dispnesi göz önünde bulundurulmuştur) ile başvuranlar şeklinde iki ayrı gruba ayrılmıştır. Hastaların geçmiş kayıtları ve detaylı poliklinik bilgileri, laboratuvar tetkikleri, elektrokardiyografileri (EKG), ve daha önceden tarafımca yapılmış olan ekokardiyografi görüntüleri üzerinden çalışma retrospektif olarak planlanmıştır. İstatiksel anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ ve anlamsızlık seviyesi $p > 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması Ort±SS=58,0 (±7,8) yıl idi. Hasta populasyonunun %66,7'si kadındı. Hastaların %55,6'sının asıl şikayeti efor dispnesi, %44,6'sının ise anjina idi. Her iki gruptaki hastaların MPS'lerinde de ortalama %8 iskemi mevcuttu ve gruplar arasında iskemi yüzdesi açısından bir fark yoktu. Çalışmamızda anjina ile başvuran hastalar ile dispneyle başvuranlar karşılaştırıldığında özellikle LV GLS ve LA rezerv strain açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı; ancak LA konduit strain ve LA kontraksiyon strain açısından anlamlı bir fark saptamadık.

Sonuç: Çalışmamız, INOCA'lı hastalarda semptomlarla; strain ekokardiyografi parametreleri ve biyobelirteç düzeyleri arasında niceliksel olarak tespit edilebilir ilişki olduğunu gösteren literatürdeki ilk çalışmadır.

Dispne ile basvuran INOCA'lı hastalarda hem inflamasyonun göstergesi olan CRP yüksekliği, hem de mikrovasküler disfonksiyon ile ilişkisi olduğu gösterilmiş LV GLS ve LA rezerv strain parametrelerindeki bozulma; bu hastalarda mikrovasküler disfonksiyonun ve inflamasyonun, anjınal şikayetleri olan INOCA'lı hastalara göre patofizyolojık süreçte daha etkili rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca KEFKY ile KMD'nin ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda dispne ile başvuran INOCA'lı hastalarda mikrovasküler disfonksiyon bulgularının ön planda olması, bu hastalarda KEFKY gelişme olasılığının daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Ancak bu konuyla ilgili geniş hasta gruplarını içeren, çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtıyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: INOCA, strain ekokardiyografi, anjina, dispne

ABSTRACT

Kilic, Omer Abdulbaki (2025). Comparison of Strain Echocardiography Parameters According to Angina or Angina Equivalent Symptoms in Ischemia Without Occlusive Coronary Arteries (INOCA) Patients. Gulhane Faculty of Medicine Department of Cardiology, MD Thesis, Ankara, Türkiye

Aim: Coronary artery disease is a leading cause of mortality and morbidity worldwide. However, approximately 50% of patients with angina or angina equivalent symptoms and objective evidence of myocardial ischemia do not have obstructive coronary artery disease, defined as >50% stenosis in any major epicardial vessel on coronary angiography. Myocardial ischemia without obstructive coronary arteries (INOCA) is a chronic coronary syndrome that is increasingly recognized as contributing to poor quality of life and recurrent hospitalizations, adverse cardiovascular outcomes and even mortality. Furthermore, these patients may present to the clinician with a variety of presentations, which can pose a diagnostic challenge for clinicians.

The aim of this study was to investigate whether there is a difference in echocardiographic and laboratory parameters between INOCA patients with complaints of angina and dyspnea, to understand the cause of the different symptoms in INOCA patients, and thus to make a scientific contribution to the literature in the field of diagnosis, follow-up and treatment of this patient population.

Method: Patients who met the inclusion and exclusion criteria, were divided into two groups: those who presented with angina and those who presented with symptoms considered as angina equivalent (angina equivalent symptom was exertional dyspnea). The study was retrospectively planned based on the patients' past records and detailed outpatient clinic information, laboratory tests, electrocardiograms (ECG), and echocardiography images registered in the system. Statistical significance level was accepted as $p<0.05$ and non-significance level as $p>0.05$.

Results: The average age of the participants was 58,0 (±7,8) years. The cardinal complaint was exertional dyspnea in 55.6% and angina in 44.6% of the patients, but this value was not statistically significant. The MPS of patients in both groups showed a mean of 8% ischemia and there was no difference between the groups. In our study, we found a statistically significant difference between patients with angina and patients with dyspnea, especially in terms of LV GLS and LA reserve strain parameters. However, we found no significant difference in LA conduit strain and LA contraction strain.

Conclusion: Our study is the first in the literature to demonstrate a quantifiable relationship between symptoms and strain echocardiographic parameters and biomarker levels in patients with INOCA. In INOCA patients with dyspnea, both elevated CRP, which is an indicator of inflammation, and impaired LV GLS and LA reserve strain parameters, which have been shown to be associated with microvascular dysfunction, suggest that microvascular dysfunction and inflammation may play a more effective role in the pathophysiologic process in these patients than in INOCA patients with anginal complaints. In addition, it is known that CKD is associated with HFPEF. In our study, microvascular dysfunction findings were predominant in INOCA patients presenting with dyspnea, suggesting that these patients may have a higher likelihood of developing HFPEF. However multicenter, prospective studies involving large patient groups are needed.

Key words: INOCA, strain echocardiography, angina, dyspnea

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı dünya çapında mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Ancak bununla birlikte stabil anjinal semptomların araştırılması için invaziv koroner anjiyografiye yönlendirilen hastaların çoğunda, herhangi bir majör epikardiyal damarda >%50 darlık olarak tanımlanan obstrüktif KAH yoktur [1-3].

Obstrüktif koroner arterlerin olmadığı miyokardiyal iskemi (INOCA), düşük yaşam kalitesine ve tekrarlayan hastaneye yatışlarına sebep olabilen; olumsuz kardiyovasküler sonuçlara ve hatta mortaliteye katkıda bulunduğu giderek daha fazla kabul edilen bir kronik koroner sendromdur.

Bu hastalar klinisyene çeşitli şikayetlerle başvurabilmekte, bu durum da klinisyenler için tanısal anlamda zorluk oluşturabilmektedir. INOCA'lı hastalarda strain ekokardiyografik parametrelerinin bozulabileceğine dair bazı çalışmalar yapılmıştır [4].

Bu çalışmada amaç, anjina ve dispne şikayetleri olan INOCA hastaları arasında ekokardiyografi ve laboratuvar parametreleri açısından fark olup olmadığını inceleyerek, INOCA hastalarındaki farklı prezentasyonların sebebinin anlaşılmasına katkı sağlamak, böylece bu hasta popülasyonuna yönelik tanı, takip ve tedavi alanında literatüre bilimsel bir katkı sağlamaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. INOCA KAVRAMI ÜZERİNE

İskemik kalp hastalığı (İKH), dünya çapında mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir [5, 6]. Anjina pektoris ise, İKH'nin en sık görülen semptomudur ve dünya çapında yılda yaklaşık 112 milyon insanı etkilemektedir [7]. Ancak hastalar nefes darlığı, sırt ağrısı, hazımsızlık, mide bulantısı, aşırı yorgunluk, halsizlik, kusma, uyku bozuklukları gibi diğer semptomlarla da başvurabilmektedirler [8]. Bununla beraber atipik şikayetlerle başvuran hastalarda tanı ve tedavi gecikebilmektedir.

Anjinanın ya da anjina eşdeğeri semptomların araştırılması ve tedavisi, genellikle koroner kan akışını sınırlandıran epikardiyal koroner arter hastalığının (KAH) saptanmasına ve tedavisine odaklanır. Ancak bununla birlikte, stabil anjinal semptomların araştırılması için invaziv koroner anjiyografiye yönlendirilen hastaların çoğunda obstrüktif KAH yoktur [1-3]. Hatta persistan semptomlar ve klinik iskemi bulguları ile başvuran kadınların üçte ikisinde koroner anjiyografide obstrüktif KAH saptanmamıştır [9].

Yine, klinik olarak endikasyonlu koroner anjiyografi uygulanan hastaların Avrupa'daki vaka kayıtlarında, obstrüktif olmayan KAH prevalansının kadınlarda %65 ve erkeklerde %32 olduğu ifade edilmiştir [10]. ACC-NCDR kayıtlarında ise, invaziv koroner anjiyografi uygulanan hastalarda non-obstrüktif KAH prevalansının kadınlarda %51 ve erkeklerde %32 olduğu bulunmuştur[11].

Sonuç olarak anjinası ya da anjina eşdeğeri semptomları olup miyokard iskemisinin nesnel kanıtı olan hastaların yaklaşık %50'sinde koroner anjiyografide herhangi bir majör epikardiyal damarda, >%50 darlık olarak tanımlanan obstrüktif koroner arter hastalığı bulunmaz.

Obstrüktif koroner arterlerin olmadığı miyokardiyal iskemi (INOCA) düşük yaşam kalitesine ve tekrarlayan hastane yatışlarına sebep olabilen; olumsuz kardiyovasküler sonuçlara, morbidite ve mortaliteye katkıda bulunduğu giderek daha

fazla kabul edilen bir kronik koroner sendromdur [7, 10, 12-18]. WISE çalışmasına ek olarak, Avrupa ve Kanada'da yapılan diğer çalışmalar da iskemisi olan ve obstrüktif KAH bulunmayan kişilerde olumsuz sonlanım riskinin yüksek olduğunu bildirmiştir[14, 19-23] .

Hekim tarafından iskeminin obstrüktif olmayan nedenleri dikkate alınmazsa; obstrüktif hastalık olmadığını gösteren bir koroner anjiyografinin ardından hastanın semptomlarının yanlış yorumlanması, daha fazla tanısal değerlendirmeden kaçınılması ve yeterli tedavinin yapılmaması söz konusu olabilir. Ayrıca INOCA'da obstrüktif olmayan koroner arterleri gösteren koroner anjiyografi; tıbbi tedavinin uygun olmayan şekilde kesilmesine, hekimin hastaya paradoksal güvence vermesine ve hastanın semptomlarını çürütmesine neden olabilir. Bununla birlikte, düşük riskli bir grup olduklarına dair yanlış algı nedeniyle sıklıkla uygun tıbbi tedavi alamayan INOCA hastalarında; semptomlara bağlı ciddi morbidite, göğüs ağrısı nedeniyle tekrarlanan tetkikler, uygunsuz tedaviler, tekrarlayan hastane yatışları ve dolayısıyla bütün bunların getirdiği düşük yaşam kalitesi vardır [8, 19, 24, 25] .

Dolayısıyla klinisyenin göğüs ağrısı ile başvuran ve obstrüktif KAH olmadığı tespit edilen hastaların geniş ayırıcı tanısını akılda tutması önemlidir [26].

2.1.1. Mikrovasküler Anjina (MVA)

İlk defa 1967 yılında Kemp ve arkadaşları tarafından, anjinası olup anjiografide koroner arterleri normal olan bir hasta grubu tarif edilmiştir. Yine Kemp tarafından 1973 yılında yazılan bir yazıda, ilk defa sendrom X terimi kullanılmıştır [27-29]. Kemp'in tanımına göre sendrom X; tipik efor anjinası ile başvuran, egzersiz testinde iskemik EKG değişilikleri olan ve koroner anjiografisi normal saptanan hastalardan oluşmaktadır; ayrıca bu hastalarda koroner arter spazmının, sol ventrikül hipertrofisinin, kapak hastalıklarının ve nonkardiyak göğüs ağrılarının dışlanması gerekmektedir [30].

Daha önceleri Sendrom X olarak adlandırılan klinik durum için günümüzde mikrovasküler anjina terimi kullanılmaktadır [31, 32]. Mikrovasküler anjina (MVA) terimi ise Cannon ve Epstein tarafından, egzersizle indüklenen iskemik EKG

değişikliği olsun ya da olmasın, mikrovasküler dolaşım bozukluğu ve normal koroner anjiogramın birlikteliği olarak tanımlanmıştır.

'Mikrovasküler anjina' adıyla bilinen bu klinik durum için, tanı kriterlerinin standardizasyonu amacıyla 2014 ve 2015'te düzenlenen Koroner Vazomotor Bozukluklar Uluslararası Çalışma Grubu (COVADIS) zirvelerinde, aşağıdaki kriterler üzerinde uzlaşıya varılmıştır:

(1) Miyokardiyal iskemiyi düşündüren semptomların (anjina ya da anjina eşdeğeri kabul edilen efor dispnesi) varlığı;

(2) Mevcut tetkiklerle miyokardiyal iskeminin objektif olarak belgelenmesi;

(3) Obstrüktif KAH olmaması (>%50 koroner çapı sınırlayıcı bir lezyonun olmaması ve/veya fraksiyonel akış rezervi (FFR) >0. 80 olması)

(4) Koroner mikrovasküler fonksiyon bozukluğuna dair kanıt:

i) Azalmış koroner kan akış rezervi (CFR <2,0) ,

ii) Anormal koroner mikrovasküler direnç indeksi (IMR ≥25 ya da HMR>2,5 mmHg/cm/s) ,

iii) Koroner yavaş akım fenomeni (TIMI kare sayısı >25) ,

iv) İndüklenebilir mikrovasküler spazmın doğrulanması (asetilkolin testi sırasında koroner mikrovasküler spazm meydana gelmesidir ki; semptomların yeniden ortaya çıkması, iskemik EKG değişiklikleri olması, ancak bunlarla beraber anjiografide epikardiyal spazm olmaması şeklinde tanımlanır)

Mikrovasküler anjina (MVA), koroner mikrovasküler disfonksiyonun (KMD) neden olduğu miyokard iskemisinin klinik belirtisidir [33]. Diğer bir ifade ile KMD'nin neden olduğu anjina pektoris, MVA olarak adlandırılır [34].

Ancak mikrovasküler disfonksiyona ek olarak, inatçı anjinası/anjina eşdeğeri semptomu olan ve obstrüktif KAH bulunmayan hastalarda göz önünde bulundurulması gereken tanılar arasında; miyokardiyal bridge'in olduğu veya olmadığı koroner epikardiyal vazospazm (Prinzmetal veya vazospastik anjina) ve

kardiyak olmayan etiyolojiler yer almaktadır [8]. Dolayısıyla değinmemiz gereken bir diğer kavram da vazospazmdır.

2.1.2. Koroner Epikardiyal Vazospazm (Vazospastik Anjina)

Bugün artık 'koroner epikardiyal vazospazm' olarak tanımlanan durumu ifade etmek için tarihsel olarak Prinzmetal anjina, varyant anjina pektoris, vazospastik anjina vb. gibi çeşitli terimler kullanılmıştır [35] .

Koroner epikardiyal spazm; artmış koroner vazokonstriktör yanıtların neden olduğu, dinamik epikardiyal koroner obstrüksiyona bağlı miyokard iskemisinin klinik belirtisidir.

1959'da Prinzmetal, epikardiyal koroner arter spazmına bağlı olduğu düşünülen bir bozukluğun klinik ve elektrokardiyografik belirtilerini (geçici ST segment yükselmesi) tanımladı [36]. Daha sonra, geçici ST segment depresyonu veya T dalga inversiyonu ile birlikte göğüs ağrısına neden olan vazomotor bozuklukların diğer formları tanımlandı. Genel olarak epikardiyal damar spazmının neden olduğu bu klinik durumlar VSA terimi altında gruplandırıldı.

VSA tanı kriterleri COVADIS grubu tarafından standardize edilmiştir [37]:

1. Nitrata yanıt veren anjina— Spontan epizod esnasında, aşağıdakilerden en az biriyle birlikte:

A. Özellikle gece ile sabahın erken saatlerinde olan istirahat anjinası

B. Egzersiz toleransında belirgin diurnal değişim (sabahları azalır)

C. Hiperventilasyonun, atağı tetikleyebilmesi

D. Atakların betablokerlerle değil, kalsiyum kanal blokerleri ile baskılanması

2. Geçici iskemik EKG değişikliği—Spontan epizod esnasında, ardışık iki derivasyonda aşağıdakilerden en az birinin olması:

A. ST segment elevasyonu ≥0.1 mV

B. ST segment depresyonu ≥0.1 mV

C. Yeni gelişen negatif U dalgası

3. Koroner arter spazmı— Spontan ya da provokatif bir uyarana (tipik olarak asetilkolin, ergonovin ya da hiperventilasyon) yanıt olarak, anjina ve iskemik EKG değişiklikleriyle birlikte, geçici total ya da subtotal koroner arter oklüzyonu (>%90 daralma) olarak tanımlanır.

Spontan ataklar sırasında nitrata yanıt veren anjina belirginse ve spontan ataklar sırasında geçici iskemik EKG değişiklikleri ve koroner arter spazmı kriterleri karşılanıyorsa 'kesin vazospastik anjina' tanısı konur.

Spontan ataklar sırasında nitrata yanıt veren anjina belirginse; ancak geçici iskemik EKG değişiklikleri belirsiz ya da mevcut değilse ve koroner arter spazmı kriterleri belirsizse 'şüpheli vazospastik anjina' tanısı konur [38] .

Dolayısıyla INOCA; anjina ya da anjina eşdeğeri semptomlarla (klinik iskemi) başvuran ve iskemisinin dökümante edildiği (ispatlı iskemi) bir hastada, uygulanan koroner anjiografide (ya da diğer anatomik koroner görüntülemelerde) majör epitelyal arterlerde anlamlı obstrüktif bir lezyonun olmaması (anjiografik olarak<%50 ve FFR>0,80) ve aynı zamanda daha sonra tartışılacak olan invaziv fonksiyonel koroner anjiografi testleriyle mikrovasküler anjina ve/veya koroner epikardiyal vazospazmın teşhis edilmesidir.

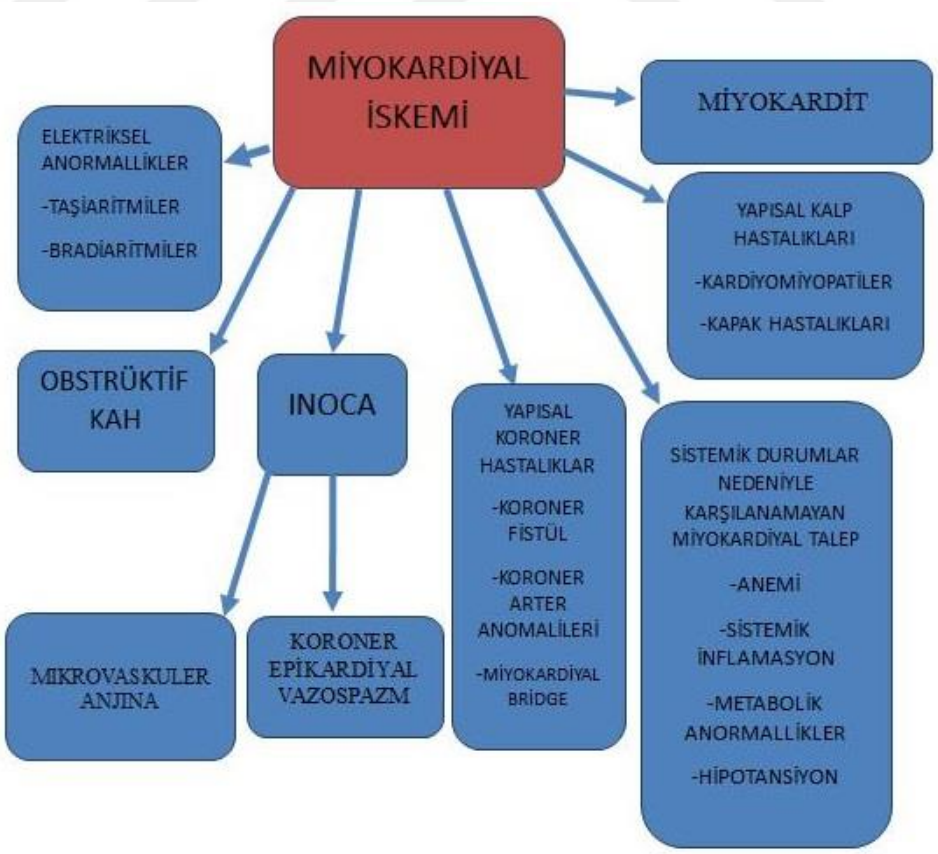
Anlaşılacağı üzere INOCA mikrovasküler anjina ve koroner epikardiyal vazospazmın bir çatı ismidir. Etiyolojisinde ise koroner mikrovasküler disfonksiyon, epikardiyal vazospazm ya da bu iki durumun bir bileşimi vardır. Bununla beraber tanı ve tedavi için patofizyolojisindeki bu iki durumun fonksiyonel değerlendirmelerle (CFR, IMR, asetilkolin testi vb.) gösterilmesi gerekir. Öte yandan mikrovasküler anjina ve epikardiyal koroner vazospazm bir arada bulunabilir ve bu da daha kötü prognozla ilişkilidir [39].

Tüm predispozan faktörler net olarak anlaşılamamış olsa da, kardiyometabolik risk faktörleri; oksidatif stres ve inflamasyonu artıran endotel bağımlı ya da endoltel bağımsız mekanizmalar, ekstravasküler (interstisyel) matriksin bileşimindeki ve hacmindeki değişiklikler, vazospazma bağlı sunum yetersizliği durumlarının hepsi INOCA ile ilişkilidir [40, 41]. Durumun heterojen

olduğu ve anjinası olup obstrüktif KAH olmayan tüm hastaların semptomlarının nedeninin iskemi olmadığı belirtilmelidir. Dolayısıyla yukarıda belirtildiği gibi, tanım gereği INOCA'nın semptomatik olduğu varsayılsa da, anjina benzeri semptomlara neden olabilecek nonkardiyojenik ve noniskemik durumlar dışlanmalıdır.

INOCA; hastanın anjinal (ya da eşdeğeri) semptomlarının açıklaması olarak obstrüktif KAH, belirgin kardiyomiyopati veya kalp yetmezliği, kapak hastalığı veya yapısal kalp hastalığı ya da perikardiyal hastalık olmadığında tanı olarak kabul edilir.

Bu standartlaştırılmış kriterler, anjina ya da anjina eşdeğeri semptomlarla başvuran ancak koroner görüntülemede anlamlı bir koroner lezyonu bulunmayan bu büyüyen hasta popülasyonunda; tanısal bir zemin oluşturmayı hedefleyerek araştırma altyapısı sağlamıştır [42]. Dolayısıyla semptomu ve belgelenmiş iskemisi olan bir hastada epikardiyal obstrüktif KAH'ı teşhis edememek; hekimi sonraki bir basamağa, INOCA'yı araştırma yoluna teşvik etmelidir.



Şekil 1. Miyokardiyal iskemi sebepleri

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Akut koroner sendrom (AKS) zemininde ya da kronik koroner sendrom zemininde obstrüktif KAH bulunmaması (yani MINOCA ve INOCA), erkeklere kıyasla kadınlarda daha yaygındır [43-45]. Miyokardiyal iskemi belirtileri olup koroner anjiyografi yapılan 25.000 erkek ve kadından oluşan Koroner Arter Cerrahisi Çalışması'nda (CASS), kadınların %39'unda ve erkeklerin %11'inde obstrüktif KAH olmadığı görülmüştür [46].

Yine, iskemik kalp hastalığı şüphesi ile koroner anjiyografi yapılan 32.856 hastadan oluşan 2008 tarihli Kanada merkezli retrospektif bir çalışmada, kadınların %23,3'üne karşılık erkeklerin %7,1'inin ($p<0,001$) anjiyografik olarak normal koroner arterleri olduğu saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, obstrüktif KAH olmayan kadınların semptomları nedeniyle 6 ay içinde hastaneye yeniden yatırılma sıklığının erkeklerden dört kat daha fazla olduğu bulunmuştur [44].

Kadınlarla erkekler arasındaki bu fark, sadece kadınların yaşadığı fizyolojik değişikliklerle (örneğin hamilelik ve menopoz) izah edilemeyebilir. Kadınlarda otoimmün romatolojik hastalıklar, Takotsubo sendromu, ST-segment yükselmesiz MI (NSTEMI), INOCA, MINOCA, spontan koroner arter diseksiyonu (SCAD), KEFKY gibi durumların daha sık görüldüğü düşünüldüğünde bunlar; 'ateroskleroz patogenezindeki cinsiyet farklılıklarını' anlamak için cevaplandırılması gereken sorulardan sadece birkaçıdır [47].

INOCA'lı hastalardaki bu cinsiyet farkını açıklamak için çok sayıda açıklama öne sürülmüştür [48]. Kadınlarda menopozdan sonra inflamatuar hastalıklar erkeklere kıyasla daha sık görülür. Özellikle peri ve postmenopozal dönemde INOCA sıklığının da arttığı göz önünde bulundurulduğunda, bu durum INOCA'daki cinsiyet farklılıklarını açıklamamıza katkıda bulunabilir [14, 49]. Ayrıca bu durum, cinsiyet hormonlarının hastalığın patogenezinde önemli bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir [50, 51].Yapılan çalışmalarda östrojen eksikliğinin mikrovasküler disfonksiyon patogenezinde rol oynayabileceği saptanmıştır [52]. Benzer şekilde sağlam over hormonal fonksiyonuna sahip kadınların menopozdan sonra 15 yıla kadar koroner hastalık insidansının daha düşük olduğu bildirilmiştir [51]. Çok merkezli WISE çalışmasının bir alt analizi, hipo-östrojenemisi olan menopoz öncesi

kadınların daha fazla anjiyografik koroner hastalığa sahip olduğunu göstermiştir [53]. Benzer şekilde erken menopoz artan kalp yetmezliği riskiyle de ilişkilendirilmiştir [54].

INOCA risk faktörleri incelendiğinde kadın cinsiyet dışında; KAH ile benzer şekilde geleneksel risk faktörleri olan hiperlipidemi, sigara, diabetes mellitus, hipertansiyon, aile öyküsü, obezite ve yaşlılık gibi faktörlerin de rol aldığı görülmektedir [55-66]. Yaş, diyabet, sigara içmek, hipertansiyon ve dislipidemi hem iPower çalışmasında hem de WISE çalışmasında bozulmuş KMD ile ilişkilendirilmiştir [14, 58, 67]. Başka çalışmalar ise, anjina ve obstrüktif olmayan KAH ile başvuran hastalarda diyabetin yaygın olmadığını, hipertansiyon ve dislipideminin ise nispeten daha yaygın olduğunu göstermiştir [68, 69].

Öte yandan inflamatuvar romatizmal hastalıkları olan hastalarda da, genel popülasyona kıyasla kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. Kanıtlar gut, vaskülit, sistemik skleroz, miyozit, miks konnektif bağ dokusu hastalığı, Sjögren sendromu, SLE ve antifosfolipid sendromu dahil olmak üzere diğer romatizmal ve kas-iskelet sistemi hastalıklarının, kardiyovasküler morbidite ve mortalitede artış ile ilişkili olduğunu göstermiştir [70-74]. Özellikle SLE veya RA'ya sahip olan hastalar, diyabetlilere benzer şekilde KAH için yüksek risk kategorisinde kabul edilir [75]. Ayrıca RA, SLE ve psoriatik artrit hastalarında CCTA ile, sessiz koroner ateroskleroz insidansının arttığı gösterilmiştir [76].

Otoimmün romatolojik hastalıklar; inflamasyon, mikrovasküler disfonksiyon ve fibrozis dahil olmak üzere miyokardiyal hasara yol açabilir. Bunlar, otoimmün romatolojik bir hastalığa sahip kadınlarda kalp yetmezliği gelişimi de dahil olmak üzere kardiyovasküler komplikasyonlara ve semptomlara yol açabilir [77, 78] .

Geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra romatolojik hastalıklar ve depresyon, anksiyete, mesleki ve ailevi stres gibi psikososyal faktörler kadınlarda oldukça yaygındır ve kardiyovasküler risk açısından kadınlarda erkeklere göre daha önemli bir etkiye sahiptir [79]. Psikososyal stresin koroner vazomotor bozukluklarda, obstrüktif KAH'a kıyasla daha fazla rol oynadığına dair kanıtlar artmaktadır ve bu durumun erkekleri ve kadınları farklı şekilde etkilediği düşünülmektedir [80, 81].

Genel olarak söyelemek mümkündür ki, epikardiyal koroner ateroskleroz gelişimine yatkınlık oluşturan risk faktörleri aynı zamanda koroner akımı ve direnci düzenleyen arterioller de dahil olmak üzere tüm koroner ağaçta endotel disfonksiyonuna ve anormal vazomosyona neden olur ve miyokardiyal kılcal damarları olumsuz yönde etkiler [82-88]. Diğer taraftan, diyabet ve hipertansiyon VSA için risk faktörü değilken; farklı olarak sigara hem MVA hem de VSA için bir risk faktörüdür [89, 90].

Yakın zamanda yapılan bir meta-analiz, obstrüktif koroner arter hastalığı olmayan seçilmiş hastalarda MVA'nın genel prevalansının %41 ve VSA'nın %40 olduğunu bildirmiştir [91]. Ancak, KKS'den şüphelenilen seçilmemiş hasta populasyonlarındaki gerçek prevalans henüz belirsizliğini korumaktadır.

Öte yandan, Japon ve Kore popülasyonunda, batılı popülasyonlara kıyasla, koroner vazomotor bozukluklara bağlı anjina prevalansı daha yüksektir [92]. Ayrıca, Japon ve Tayvan populasyonunda provokatif testlerle elde edilen çoklu koroner spazm (≥2 spastik arter) sıklığı, beyaz ırktan belirgin şekilde daha yüksektir [93]. Anjinası olup, non-obstruktif koroner arterlere sahip olan hastalarla ilgili Asya'daki çalışmalar, bu hastalarda koroner vazomotor bozuklukların %50 civarında olduğunu göstermiştir [94].

Diğer taraftan KMD'den farklı şekilde VSA (koroner epikardiyal spazm), erkeklerde kadınlardan daha yaygındır [95]. Ancak vazospastik anjinalı hastaların çoğu 40 ila 70 yaşları arasında olup, 70 yaşından sonra bu sayı düşme eğilimindedir.

2.3. PATOFİZYOLOJİ

INOCA; Mikrovasküler Anjina (ve MVA'nın bir subgrubu olan Koroner Mikrovasküler Spazm) ile Vazospastik Anjinanın (Koroner Makrovasküler / Epikardiyal Spazm) birleşiminden oluşan bir çatı kavramdır.

2.3.1. Mikrovasküler Anjina

Yüzyıldan fazla bir süredir anjina pektorisin nedeni olarak epikardiyal koroner arter hastalığı kabul edilmektedir. Ancak epikardiyal arterler, arteriyel koroner dolaşımın yalnızca bir bölümünü oluşturur. Epikardiyal arterler daha küçük

arterlere ve arteriyollere ayrılır, bunlar da miyokardiyal kan akışının ana düzenleme alanı olan koroner mikrosirkülasyonu oluşturur. Koroner mikrosirkülasyon, koroner vasküler direncin %70'inden fazlasını temsil etmesine rağmen konvansiyonel anjiyografide görüntülenemeyen çapı 500 µm'den küçük olan, heterojen bir damar ağıdır ve miyokard içindeki kan akışını sağlamak; oksijen, besin ve metabolitlerin değişimini düzenlemekten sorumludur [42, 96].

Geçtiğimiz 20 yıl boyunca birçok çalışma, koroner mikrodolaşımın fonksiyonundaki ve yapısındaki anormalliklerin farklı klinik durumlarda ortaya çıktığını göstermiştir. Bazı durumlarda bu anormallikler önemli risk faktörleri olabilir; bazen de miyokard iskemisinin patogenezine katkıda bulunabilir ve böylece terapötik hedefler haline gelebilirler [97].

Koroner mikrovasküler disfonksiyon (KMD); MVA'nın ve INOCA'nın patogenezinde en sık suçlanan faktördür. Normalde koruyucu bir bariyer olan endotel, antitrombotik ve antienflamatuvardır; ayrıca vasküler düz kas hücresi vazodilatasyonuna aracılık eder. Çeşitli otonomik, nörohormonal ve metabolik mekanizmalar miyokardiyal kan akışını etkiler; ancak koroner endotel, koroner vazodilatör rezervini de etkilemek suretiyle burada kilit bir rol oynar [98]. Vasküler endotel sadece vasküler tonusu ve akımı düzenlemekle kalmayıp aynı zamanda vasküler geçirgenlik ve tromboz homeostazında da önemli rollere sahip olduğundan, endotel disfonksiyonu sadece kronik stabil miyokard iskemisine yol açmakla kalmayıp aynı zamanda aterosklerozun ilerlemesininden ve akut iskemik olayların gelişmesinden de sorumludur [84, 99]. Bu bağlamda mikrovasküler disfonksiyon INOCA patogenezinde en çok suçlanan faktördür. Mikrovasküler disfonksiyon küçük koroner arterler, arterioller ve rezistans damarlarda fonksiyonel ve/veya yapısal değişiklikler nedeniyle oluşur.

Mikrovasküler disfonksiyonun mekanizması; yapısal mikrovasküler remodelling, fonksiyonel arteriyoler disregülasyon ya da bu ikisinin birlikteliğinden oluşan, toplamda üç fenomen etrafında açıklanmaktadır [100, 101].

Koroner mikrovasküler yapısal remodelling; mikrodolaşımda ve oksijen iletim kapasitesinde bozulma ile ilişkili olup bu durum koroner arteriyollerin içe doğru yeniden şekillenmesinden, duvar/lümen oranındaki artıştan ve miyokardiyal

kapiller yoğunluk kaybından kaynaklanır [102, 103]. Bu patolojik değişiklikler, koroner mikrovasküler vazodilatasyonda azalma ve dolayısıyla miyokarda kan ve oksijen tedariğinde sınırlanmaya sebep olur. Ayrıca arteriyoller, vazokonstriktör maddelere karşı aşırı duyarlı hale gelir ki; bunu, katater laboratuvarında uygulanan adenozine yanıt olarak azalmış koroner akış rezervi (CFR) ve artmış mikro dolaşım direnci (IMR) şeklinde görürüz [104].

Fonksiyonel arteriyolar disregülasyon ise miyokardiyal oksijen tüketimindeki bir artışa sekonder olarak distal arteriyollerde tetiklenen, böylece akış aracılı/endolete bağımlı bir şekilde yukarıda bulunan daha büyük arteriyollerde de oluşması gereken vazodilatasyonun bozulmasıdır ki; vazokonstriktör uyaranlara karşı aşırı duyarlılığın bir sonucu olarak paradoksal vazokonstriksiyonla bile sonuçlanabilir [105, 106]. Bu durum intrakoroner asetilkolin testi sırasında şu üç şekilde görülebilir: (i) sınırlı bir vazodilatör yanıt (istirahat akışının 1,5 katından az); (ii) arteriyolar spazm geliştiğini gösteren, epikardiyal damar spazmı olmaksızın kan akışında no-reflow fenomenine benzer belirgin bir azalma; (iii) fokal, belirgin bir koroner spazm olmaksızın distal epikardiyal damarlarda yaygın daralma gelişimi.

Bu bağlamda daha önce MVA tanı kriterlerinde de belirttiğimiz üzere, anjiografi esnasında koroner yavaş akım fenomeni görülmesi de mikrovasküler disfonksiyonu gösteren bulgulardan biridir. Koroner yavaş akım, distal koroner arter yatağının kontrast madde ile doluşunun gecikmesidir [107]. Kan basıncı, kalp hızı veya miyokardiyal kontraktilite ile ilişkili olmadığından; koroner yavaş akım fenomenine mikrovasküler direncin neden olabileceği düşünülmektedir.

Koroner yavaş akım fenomeni kriterleri şunlardır [108]:

1-Aşağıdaki anjiografik kanıtların bulunması

a. Tıkayıcı epikardiyal KAH olmaması (anjiografik olarak lezyonların %40'ın altında olması)

b. Damar distalinde kontrast opasifikasyonunun aşağıda belirtilen şekillerde gecikmesi

i. TIMI-2 akım

ii. Düzeltilmiş TIMI kare sayısının > 27 frame olması (alınan görüntüler 30 frame/s olmalı)

2-No-reflow fenomeni, koroner emboli, koroner ektazi, vazokonstriktör ajanların kullanımı (ör: kokain) gibi ikincil sebeplerin dışlanması

Endotel fonksiyonu; yaşlanma, oksidatif stres, hormonal değişiklikler, hipertansiyon ve diyabet gibi durumlardan etkilenir [109]. Mikrovasküler disfonksiyonu olan hastalarda hipertansiyon, insülin direnci ve hiperlipidemi görülme olasılığı genel popülasyona kıyasla daha yüksek bulunmuştur. WISE çalışmasında; invaziv koroner reaktivite testi ile veya kardiyak MR görüntülemede anormal miyokardiyal perfüzyon rezerv indeksi (MPRI) ile değerlendirdiğinde mikrovasküler disfonksiyonu olan hastaların, normal popülasyona göre geleneksel kardiyak risk faktörleriyle daha yüksek oranda ilişkili olduğu görülmüştür.

Yaşlanma ise arteriyel duvar sertliğinde artışa, medial kalınlaşmaya ve lümende genişlemeye yol açar. Bu da nabız basıncında artışa ve arteriyel hipertrofiye yol açarak endotel disfonksiyonuna ve subendokardiyal hipoperfüzyona neden olur ve böylece KMD'ye katkıda bulunur [110].

Hipertansiyon ise koroner arterler de dahil olmak üzere küçük arterlerin yeniden şekillenmesi ile ilişkili olup, arteriyoler daralmaya ve mikrovasküler yoğunluğun azalmasına yol açar [111, 112]. Benzer şekilde, artan insülin rezistansının ve yüksek serum insülin düzeylerinin de mikrovasküler disfonksiyona neden olabileceği gösterilmiştir. Yine anormal Lp(a) düzeylerinin mikrovasküler disfonksiyona neden olabileceği bildirilmiştir [55, 56, 113] .

Bütün bunlar göz önünde bulundurulduğunda, meselenin multifaktöriyel bir antite olduğu bilinmelidir. Dolayısıyla geniş bir yelpazeden bakmak önemlidir. Örneğin, kemik iliği kaynaklı endotelyal progenitör hücrelerin vasküler onarımda önemli olduğu gösterilmiştir ve bu hücrelerin sayılarının veya rejeneratif kapasitelerinin azalmasının dahi, mikrovasküler disfonksiyonda rol oynayabileceği ifade edilmiştir [114].

Vasküler endotel, sadece vasküler tonusu düzenlemekle kalmayıp aynı zamanda trombosit aktivitesini, endojen trombolitik sistemi, vasküler inflamasyonu,

hücre göçünü ve çoğalmasını da modüle eden birden fazla faktör salgılar [115]. Nitrik oksit (NO) bazal vasküler tonusun düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. Ancak nitrik oksitin vazodilatatör etkisi sağlam endotel üzerinedir. Endotel yapısının bozulduğu durumlarda NO'in etkinliği azalır, vasküler tonus ve mikrovasküler spazm artar [116, 117]. Mikrovasküler damarlardaki ateroskleroz veya bozulmuş endotel fonksiyonu nedeniyle mikrovasküler seviyede vasküler hiperaktivite ve vazospazm gelişir.

Aynı şekilde endotelin-1(ET-1) de vasküler tonus üzerinde etkili bir mediatör olup, endotel fonksiyonu bozulmuş hastalarda plazma endotelin-1 seviyeleri artmaktadır. Ayrıca koroner arterlerdeki endotelin reseptörlerinin dağılımı nedeniyle endotelin aracılı vazokonstrüksiyon özellikle mikrovasküler seviyede görülmektedir [118, 119].

Koroner mikrovasküler disfonksiyonun subendokardiyal perfüzyonda azalmaya yol açabileceği; tekrarlayan mikrovasküler iskemi nöbetlerinin, ilerleyici miyokardiyal hasara ve diyastolik fonksiyon bozukluğu ile birlikte mikro enfarktüslere, fibrozise ve hatta sistolik fonksiyon bozukluğuna yol açabileceği de varsayılmaktadır [97, 120, 121] .

INOCA'lı kadınların uzun vadeli takibinde, asemptomatik sağlıklı kadınlara kıyasla kardiyovasküler olay riskinin üç kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir[121]. En sık görülen olay ise KEFKY nedeniyle hastaneye yatış olmuştur [23, 122]. Bu bulgular, KMD'nin kalp yetmezliğine, özellikle de KEFKY gelişimine katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir [123-127] .

Koroner mikrovasküler disfonksiyonun klinik sınıflandırmasında 4 tip bulunmaktadır:

1-Obstüktif KAH veya miyokard hastalıkları olmadan KMD

Bu tip, geleneksel koroner risk faktörlerinin (sigara, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve insülin direnci) klinik karşılığını temsil eder. Koroner akış rezervinin (CFR) ve daha sonra bahsedilecek olan diğer invaziv indekslerin değerlendirmesi ile tanımlanabilir. Risk faktörlerinin yükünü azaltan tedavilerle kısmen geri döndürülebilir.

2- Kardiyomiyopati veya kapak hastalığı varlığında KMD

Çoğunlukla intramural koroner arteriyollerin olumsuz remodellingi ile oluşur. Tıbbi tedavi ile tersine çevrilip çevrilemeyeceği belirsizliğini korumaktadır. Primer (genetik) kardiyomiyopatiler (örneğin dilate ve hipertrofik) ve sekonder kardiyomiyopatiler (örneğin hipertansif ve valvüler) ile birlikte bulunur.

3- Obstüktif koroner arter hastalığında KMD

Bu tip, KKS ya da AKS bağlamında ortaya çıkabilir ve çok sayıda faktör tarafından sürdürülebilir. İlk iki tipe göre tanımlanması daha zordur ve invazif ve noninvazif tekniklerin bir kombinasyonuyla, ayrıca klinik bağlamı dikkate alan entegre bir yaklaşımla tanımlanabilir. Belirli müdahalelerle önlenebileceğine veya ortaya çıkan iskeminin sınırlanabileceğine dair kanıtlar vardır.

4-İatrojenik KMD

Bu tip, koroner rekanalizasyondan sonra ortaya çıkar ve esas olarak vazokonstüksiyon veya distal embolizasyondan kaynaklanmaktadır. Farmakolojik tedavi ile düzeltilebileceği gösterilmiştir. Ayrıca distal embolizasyon riski yüksek prosedürler sırasında uygun cihazların kullanılmasıyla azaltılabilir.

Bu tanımlardan anlaşılacağı üzere INOCA'yı oluşturan iki ana başlıktan birisi olan MVA'nın (diğeri ise VSA idi) patogenezinde tip 1 KMD bulunmaktadır.

2.3.2. Koroner Epikardiyal Vazospazm

INOCA patogenezindeki diğer mekanizma ise epikardiyal damar spazmıdır. Tipik olarak bir vazokonstriktör uyarana maruz kaldığında maksimal kasılmaya uğrayan hiperreaktif bir epikardiyal koroner segmentten kaynaklanır [37]. Bu tür tetikleyici uyaranlara örnek olarak sigara, ilaçlar, kan basıncındaki pik değerler, soğuğa maruz kalma, duygusal stres ve hiperventilasyon verilebilir. Şiddetli koroner vazospazm alerjik reaksiyonlar (kounis sendromu) bağlamında da ortaya çıkabilir. İmplante edilen ilaç salınımlı stentlerin bitişiğindeki koroner segmentler de koroner spazm oluşumuna yatkın hale gelebilir [128].

Hem vasküler düz kas hücreleri hem de endotelyal hücreler bu anormal vazomotor cevaptan sorumlu olabilir. VSA'lı hastalarda; Rho kinaz aktivitesinin

arttığı ve miyozin hafif zincir fofatazın inhibisyonu sonucu gelişen koroner vasküler düz kas hücrelerinin hiperreaktivitesi gösterilmiştir ve bu durum epikardiyal vazospazmın kilit bir bileşenidir [129-131]. Endotel hücreler de vasküler tonusun parakrin düzenleyicileri olarak hareket etmek ve çeşitli vazorelaksan maddeler salgılamak suretiyle bu olaylara katkıda bulunur [132, 133].

Genel olarak VSA (ya da daha doğru ve yeni ismiyle epikardiyal koroner vazospazm); miyokard iskemisi semptomları ve EKG değişiklikleri ile birlikte, damar çapının %90'dan fazla daralması olarak tanımlanır ki, tanı kriterlerinden daha önce bahsetmiştik [134-137].

Genellikle bir epikardiyal arterin lokalize bir bölümünde meydana gelir, ancak bazen aynı veya farklı koroner arterlerin iki veya daha fazla segmentini de içerebilir [138]. Anjina daha ziyade vagal tonusun yüksek olduğu gece yarısından sabahın erken saatlerine kadarki zamanda meydana gelmektedir. Bu hastalarda epikardiyal koroner damarlarda tamamen veya tama yakın oklüzyon oluşabilir. Bu durum miyokardiyal iskemiye hatta spazmın uzaması halinde akut miyokard enfarktüsüne dahi neden olabilir [139, 140]. Ayrıca mevcut kanıtlar, endotelyal disfonksiyonun da koroner segmentlerde spazm indüksiyonunu kolaylaştırabildiğini göstermektedir [129].

Koroner arteriyel vasospazmın patofizyolojisi multifaktöriyeldir ve klasik koroner arter hastalığı risk faktörleri ile ilişkili değildir. Otonom sinir sistemi bozuklukları, inflamasyon, genetik, ALDH2 polimorfizmi, endotelyal fonsiyon bozukluğu, perivasküler yağ dokusu, yaş, cinsiyet, oksidatif stres gibi nedenler koroner arter spazmı ile ilişkili bulunmuştur [129, 140-149].

Koroner arter spazmının insidansı ülkelere göre de farklılık göstermektedir [92]. Japon, Kore ve Kafkas nüfusunda batılı toplumlara nazaran çok daha yüksek oranda görülmektedir. Irklara ait farklılıkların spesifik nedenleri bilinmese de Japon ve Kafkas kökenli hastalarda düşük prevalansta koroner plak ve daha yoğunlukla diffüz koroner hiperreaktivite olduğu bulunmuştur [92, 150, 151].

2.4. SEMPTOMLAR

Göğüs ağrısı veya sternum etrafında rahatsızlık hissi KKS'nin en önemli semptomu olsa da, birçok hastanın karakteristik anjinal semptomlar göstermediği ve semptomatolojinin yaşa, cinsiyete, ırka, sosyoekonomik sınıfa ve coğrafi konuma göre değişebileceği vurgulanmalıdır [74].

INOCA'lı hastalar obstrüktif KAH'da olduğu gibi geniş bir semptom yelpazesiyle başvurabilirler. Hem tipik anjina ile hem de atipik anjinal şikayetlerle ya da anjina eşdeğeri semptomlarla klinisyene gelebilirler. Söz gelimi nefes darlığı, interskapular ağrı, hazımsızlık, mide bulantısı, aşırı yorgunluk, halsizlik, kusma ve/veya uyku bozuklukları gibi başka semptomlarla başvurabilirler. Şikayetleri efor ile artabilir ya da efordan bağımsız olabilir.

2024 ESC KKS kılavuzunda emosyonel stresle tetiklenen göğüs ağrısı olmasının; eforla dispne ya da baş dönmesi olmasının; kollarda, çenede, boyunda ve sırtın üst kısmında ağrı olmasının ya da yorgunluk şikayetlerinin, potansiyel anjina eşdeğeri olarak düşünülmesi gerektiği ifade edilmektedir [74].

Güncel çalışmalarda, KKS'den şüphelenilen hastaların yalnızca %10 ila %25'i klinisyene tipik anjina ile başvururken; %57 ila %78'i atipik anjinal yakınmalarla, %10 ila %15'i ise efor dispnesi ile başvurur [152, 153].

Anjina pektoris ile ilişkili rahatsızlığın özellikleri dört kategoriye ayrılabilir: yer; karakter; süre; eforla ilişkisi ya da diğer kötüleştirici veya rahatlatıcı faktörler. Miyokardiyal iskeminin neden olduğu anjina genellikle göğüste, sternuma yakın bir yerde bulunur; ancak epigastriumdan alt çeneye veya dişlere, kürek kemikleri arasına veya her iki koldan bileğe ve parmaklara kadar her yerde hissedilebilir. Anjina genellikle basınç, sıkışma, ağırlık ya da yangı olarak tanımlanır. Nefes darlığı anjinaya eşlik edebilir, daha da önemlisi nefes darlığı, anjina eşdeğeri olabilir ve bunu bronkopulmoner hastalığın neden olduğu nefes darlığından ayırt etmek zor olabilir. Benzer şekilde hastanın ifade etmiş olduğu diğer şikayetler de, tecrübeli bir klinisyen tarafından değerlendirildikten sonra, iskemik kaynaklı olarak yorumlanabilir.

Anjinanın tipik olarak adlandırılabilmesi için şu üç özelliği sağlaması gerekmektedir:

Yukarıda da bahsedilmiş olan, göğsün ön tarafında veya boyun, çene, omuz veya kolda sıkışma hissi

Bu şikayetlerin efor ile artması

Bu şikayetlerin dinlenme ile ya da nitratla geçmesi

Atipik anjina bu özelliklerden ikisini içerirken; yalnızca biri varsa o durumda anjinal olmayan göğüs ağrısı olarak nitelendirilir.

Dikkat çekici bir şekilde PRECISE çalışmasına dahil edilen "tipik" ve "atipik" anjinası olan hastaların benzer 1 yıllık sonuçları tespit edilmiştir [153]. Ayrıca, anjinal semptomların yokluğu KKS'yi dışlamaz, çünkü otonomik nöropatisi olan diyabetli hastalarda veya çok şiddetli obstrüktif koroner arter hastalığına rağmen çok hareketsiz bir yaşam tarzına sahip yaşlı hastalarda anjina olmayabilir.

Elbette, her göğüs ağrısı anjina demek değildir, yani iskemik kökenli değildir. Koroner kökenli olmayan (örn. perikardit) veya kardiyovasküler olmayan durumlarla da ilişkili olabilir [74].

Kanada Kardiyovasküler Derneği sınıflaması, fiziksel aktivitelerle semptomların ortaya çıktığı eşiği ölçmek amacıyla eforla indüklenen anjina için bir derecelendirme sistemi olarak hala yaygın şekilde kullanılmaktadır. Diğer taraftan, semptomların şiddeti obstrüktif KAH'ın şiddeti ile tam olarak korele değildir ve cinsiyete göre farklılık göstermektedir.

Somatik farkındalığın daha yüksek olması nedeniyle kadınlar erkeklerden daha fazla anjina bildirmektedir [154, 155]. Ancak erkeklerin yaklaşık yarısında tipik anjinal semptomlar görülürken, bu oran kadınlarda üçte birdir. Kadınlar daha ziyade atipik anjinal şikayetler yaşarlar [156]. Ayrıca istirahat anjinası her zaman şiddetli obstrüktif KAH'ın göstergesi değildir, çünkü geçici epikardiyal veya mikrovasküler koroner vazospazmı olan hastalarda da görülebilir.

Kanada Kardiyovasküler Derneği (CCS) sınıflamasına göre anjina aşağıdaki şekilde derecelendirilir:

Sınıf I: Yürüme, merdiven çıkma gibi günlük fiziksel aktiviteler anjinaya sebep olmaz. Ancak ağır aktivitelerle anjina ortaya çıkar.

Sınıf II: Günlük aktivitelerde hafif kısıtlanma vardır. Hızlı yürüme veya merdiven çıkma, rüzgarda veya soğukta yürüme ya da yokuş çıkma ile ağrı oluşmaktadır. Normal hızda veya normal koşullarda 200 metreden fazla yürüyüş veya bir kattan daha fazla merdiven çıkma semptomsuz olarak yapılabilmektedir.

Sınıf III: Günlük fiziksel etkinliklerde belirgin kısıtlanma söz konusudur. Normal hızda 100-200 metre yürümekle veya bir kat merdiven çıkmakla semptomlar oluşmaktadır.

Sınıf IV: Semptomlar en ufak fiziksel etkinlikte, hatta bazen istirahatte de ortaya çıkabilmektedir.

MVA; obstrüktif koroner arter hastalığı (KAH) olan hastaların anjinal yakınmalarına benzer şekilde efor kaynaklı ya da soğukla veya duygusal stresle tetiklenen semptomlarla karakterizedir. Ancak, MVA hastaları genellikle dinlenme halinde de anjinadan yakınırlar, ayrıca şikayetleri anjina eşdeğerleri şeklinde, örneğin nefes darlığı şeklinde de olabilir [9, 42, 157]. Ayrıca dinamik koroner vazomotor değişiklikleri düşündüren, değişken bir anjina eşiğine sahiptirler. Dikkat çekici bir husus olarak bazı çalışmalar MVA'lı hastalarda anjinanın, eforla tetiklendiğini ancak efordan bir süre sonra ortaya çıktığını ifade etmişlerdir [158]. Başka çalışmalar ise MVA hastalarında egzersiz ve/veya stres kaynaklı anjinanın, egzersizi bıraktıktan sonra daha yavaş çözüldüğünü (>10-15 dakika), obstrüktif KAH hastalarındaki anjinayla karşılaştırıldığında daha uzun sürdüğünü ifade etmişlerdir [157]. MVA hastalarındaki diğer klinik farklılıklar arasında; uzun süreli göğüs ağrısı atakları ve dil altı nitratlara nispeten zayıf yanıt yer alır [159, 160].

Tipik göğüs ağrısı olması; semptomların olası iskemik doğasına işaret eder. Ancak MVA hastalarında göğüs ağrısı atipik özelliklere de sahip olabilir. Hem efor esnasında hem de istirahatte olan anjina; azalmış koroner mikrovasküler dilatatör fonksiyonun, mikrovasküler ve/veya epikardiyal spazmla birlikteliğini düşündürür [161]. Sadece istirahatte ortaya çıkan anjina, baskın mekanizma olarak epikardiyal veya mikrovasküler spazma işaret edebilir.

MVA'dan farklı olarak, anjinal semptomları çoğunlukla dinlenme sırasında ortaya çıkan ve efor toleransı korunan hastalarda ise vazospastik anjinadan şüphelenilmelidir. Ataklar sirkadiyen bir örüntüyü takip ettiğinde ve daha ziyade gece ile sabahın erken saatlerinde olduğunda vazospastik anjina olasılığı artar. Hastalar sıklıkla daha gençtir ve sigara içme dışında, efor anjinası olan hastalara göre daha az kardiyovasküler risk faktörüne sahiptirler [162]. Ayrıca MVA nitratlara ancak kısmen yanıt verirken, VSA da tedavinin temel taşlarından birisi nitratlardır.

VSA'lı hastalarda anjina, genelde göğüs ön kısmında (bazen de sırt, çene, omuzlar veya kollara yayılabilir) ağrı, basınç, tıkanıklık veya sıkışma hissi şeklinde olur ve soğuk terleme de bu duruma eşlik edebilir. Genellikle sadece birkaç dakika sürer ve dil altı nitrogliserinle hızla düzelir. Ayrıca göğüs ağrısından sonra senkop meydana gelebilir. Koroner spazm uzun süre devam ederse miyokard enfarktüsü ve hatta çok nadir durumlarda ani ölüm meydana gelebilir [163].

Dispne ise; eforlu solunum, boğulma veya nefes alamama hissi ya da hava açlığı gibi bir dizi öznel deneyim için kullanılan bir şemsiye terimdir [164]. Amerikan Toraks Derneği dispneyi "farklı yoğunlukta duyumlardan oluşan, nefes almada yaşanan subjektif bir rahatsızlık hali" şeklinde tanımlamıştır [165].

Dispne, altta yatan birçok farklı durumdan kaynaklanabilir. Çakışan klinik durumlar, eşlik eden hastalıklar, kullanılan ilaçlar vs. dispnenin tanısal değerlendirmesini klinik bir zorluk haline getirebilir [164]. Bütün bunlara bir de dispne kavramının çeşitli subjektif deneyimlerle ilişkisi eklenince dispnenin tanısal değerlendirmesi klinisyenler için tam bir zorluğa dönüşebilmektedir.

Özellikle efor dispnesi koroner arter hastalığının bir belirtisi olabilir [164]. Ayrıca efor durdurulduğunda ve dinlenildiğinde dispnenin hafiflemesi/düzelmesi, etiyolojinin kardiyak olabileceğini düşündürür.

Araştırmacılar kardiyak dispneyi pulmoner dispneden ayırt etmeye yönelik bir çok çalışma yapmıştır ancak hali hazırda elimizde, klinik pratikte iki durumu birbirinden ayıracak nesnel bir metod bulunmamaktadır [166]. Öte yandan bazı çalışmalar anjinaya göre dispnenin, kardiyak mortalite ile daha yakın ilişkili olduğunu bile ifade etmişlerdir [167-169].

Dispnesi olan hastaları, efor ile ilişkisilerine ve gündelik aktivitelerine yansımalarına göre sınıflayan ve böylece prognostik bir veri elde etmemizi sağlayan çeşitli dispne ölçekleri geliştirilmiştir. Bu klinik ölçekler hastada nefes darlığını oluşturan işin büyüklüğünü belirlemeye odaklanmıştır [170]. Klinikte bu ölçeklerinin kullanılması, dispne semptomunun şiddetinin doğru şekilde tanımlanmasını sağlamakta ve medikal tedavinin optimizasyonunda önemli bir rol oynamaktadır [171]. En bilinenleri özellikle KY olan hastalar için kullanılan NYHA sınıflaması; bunun dışında özellikle pulmonologlar tarafından sık kullanılan modifiye Borg Skalası, modifiye Medikal Araştırma Kurulu Skalası (mMRCS) gibi ölçeklerdir.

New York Kalp Derneği (NYHA) sınıflamasına göre hastaların kısıtlanması/dispne aşağıdaki şekilde derecelendirilir:

Evre 1: Olağan fiziksel aktiviteler (örneğin yürümek veya merdiven çıkmak) herhangi bir semptoma ya da kısıtlanmaya yol açmaz.

Evre 2: Olağan fiziksel aktivitelerle hafif semptomlar oluşur.

Evre 3: Olağandan daha hafif fiziksel aktivitelerle dahi semptomlar oluşur.

Evre 4: Minimal fiziksel aktivitelerle dahi ciddi kısıtlanma oluşur, hastalar çoğunlukla yatağa bağımlıdırlar ve istirahat halindeyken bile semptom yaşarlar.

KAH şüphesi olan semptomatik erkek ve kadınlarda yapılan çok merkezli yeni bir çalışmada, hem erkeklerin hem de kadınların yaklaşık dörtte üçünde birincil semptom göğüs ağrısı olsa da; kadınlar ağrıyı daha ziyade ezilme, baskı hissi veya sıkışma gibi farklı ifadelerle tanımlamıştır [172, 173]. Ayrıca kadınlarda çarpıntı, dispne, çene ağrısı, boyun ağrısı, sırt ağrısı, halsizlik, yorgunluk, baş dönmesi, terleme ve hazımsızlık gibi diğer semptomların prevalansı erkeklerden daha yüksektir ve bu spesifik olmayan semptomlar, özellikle kadınlarda miyokard iskemisinin belirtileri olarak ortaya çıkabilir.

Atipik şikayetleri dolayısıyla INOCA hastaları sıklıkla yanlış olarak kalp dışı kökenli olarak teşhis edildikleri için yetersiz araştırma ve yetersiz tedavi ile karşı

karşıya kalabilirler. Halbuki, yukarıda da behsetmiş olduğumuz üzere PRECISE çalışmasına dahil edilen "tipik" ve "atipik" anjinası olan hastaların 1 yıllık sonuçları benzerdi. Ayrıca bu çalışma, obstrüktif koroner arter hastalığı tahmin modellerinde kullanılan anjinaya ilişkin semptom sınıflandırmasının prognostik değerinin sınırlı olduğunu vurgulamaktadır [173].

Ağrı algısında cinsiyetler arasındaki farklılıkların daha kapsamlı değerlendirilmesi ve bu konuda daha fazla çalışma yapılması gereksimi olduğu açık olsa da şu an bu konuda en azından psikolojik, genetik, nörohormonal ve sosyokültürel farklılıkların da rol oynadığını bilinmektedir [174, 175] .

Örneğin kadınlar erkeklere kıyasla daha fazla bedensel farkındalığa sahiptir. Bu durum potansiyel olarak kadınların göğüs ağrısına karşı duyarlılığının daha fazla, ancak özgüllüğünün daha düşük olmasına neden olabilir. Dahası, nispeten yüksek östrojen seviyelerine sahip menopoz öncesi genç kadınlar, daha düşük östrojen seviyeleri olan menopoz sonrası yaşlı kadınlara kıyasla daha büyük bir ağrı algısına sahiptir [176].

Kadınlarda bu atipik iskemik semptomların sıklıkla olması; tipik/atipik/non-kardiyak anjinanın karakterizasyonu noktasında ve ayrıca risk skorlarını değerlendirirken, hekimlerin alışılagelmiş değerlendirme ölçütlerini değil de, hastaya özgü risk faktörlerini göz önünde tutmaları gerektiğini bizlere gösterir[153, 173, 175, 177].

Kardiyovasküler hastalıklar açısından kadınlar, erkeklerle karşılaştırıldığında; sadece hastalığın prezentasyonunda kadınlara özgü özelliklerdeki farklılıklar sebebiyle değil, aynı zamanda yetersiz tanı ve tedavi gibi hastalığın yönetimi ile ilgili olarak da açık dezavantajlara maruz kalmaktadırlar. Bu tedavi açığı muhtemelen hem kadın hastalar arasında hem de sağlık profesyonelleri arasında cinsiyete özgü farklılıklar konusunda farkındalık eksikliğinden ve klinik çalışmalarda kadınların temsilinin eksikliğinden kaynaklanmaktadır [178, 179].

2019 ESC KKS tanı ve tedavi kılavuzu, obstrüktif koroner arter hastalığının olasılığının daha kapsamlı ve kişiselleştirilmiş bir değerlendirmesi amacıyla ‘klinik olasılık’ kavramını ortaya koymuştur [2]. Risk Faktörü Ağırlıklı Klinik Olasılık (RF-CL) modeli, hesaplama gerektiren modellere kıyasla tanısal doğruluğu kaybetmeden

cinsiyeti, yaşı, anjina semptomlarını ve risk faktörü sayısını da hesaba katar. Böylece RF-CL modeli, obstrüktif koroner arter hastalığı olasılığı riski olan bireyler için yıllık MI ve ölüm olay oranlarını tahmin eder [180-183].

Ancak RF-CL modelinde yansıtılmayan; obstrüktif koroner arter hastalığıyla ilişkili ailevi hiperkolesterolemi, şiddetli böbrek disfonksiyonu, romatizmal/inflamatuar hastalıklar ve periferik arter hastalığı (PAH) gibi şiddetli risk faktörleri veya komorbiditeleri olan bireylerde, olasılığın bireysel olarak değerlendirilmesi gerekebilir.

Ayrıca bu risk ölçeğinde, hastalarda puanlanan semptomlar anjina ve dispne olarak sınırlandırılmıştır. Elbette hekim tarafından her bir hasta bireysel olarak değerlendirildiğinde; dispne dışındaki diğer septomlar da kardiyak kökenli olarak değerlendirilebilir ve hekimin ileri tetkikler yapmasını gerektirebilir. Ancak dispne, anjina eşdeğeri semptomlar içerisinde en çok görüleni ve kardiyak orijin ile ilişkili olanıdır. Bu sebeple biz de (aşağıda ifade edeceğimiz) çalışmamızda; hastaları anjina ve anjina eşdeğeri olarak iki gruba ayırırken; anjina eşdeğeri olarak ön planda kardiyak orjinli olduğu düşünülen dispneyi (özellikle efor dispnesini) göz önünde bulundurduk.

Kendisine bu anjina ya da anjina eşdeğeri semptomlarla başvuran hastası için hekim; ön değerlendirmesinin ardından hastanın kliniğine göre invaziv veya noninvaziv tetkikler ile iskemi varlığını ispat etmek isteyecektir. İşte bu noktada çalışmamız, bizi bir başka soruya/başlığa götürmektedir ki o da iskeminin nasıl ispat ya da dökümante edileceğidir.

2.5. TANI

INOCA'nın endotipleri genel olarak VSA ve MVA olarak ikiye ayrılır. Bazen bu nedenler bir arada bulunabilse de, uygun tedaviyi sağlamak için endotipi belirlemek önemlidir.

ISCHEMIA çalışması, ciddi kardiyak olayları önlemek için risk faktörü modifikasyonunu da içeren optimal tıbbi tedavi stratejisinin etkinliğini vurgulamıştır [184, 185]. COURAGE çalışması da, OMT'ye koroner revaskülarizasyonun eklenmesinin mutlaka prognostik bir fayda sağlamadığını göstermiştir [186]. Güncel

kılavuzlar, stabil KAH için sonraki non-invaziv testlere rehberlik etmek üzere KAH'ın klinik olasılığını esas alan stratejiler sunmuştur. Orta-yüksek klinik olasılığı olan hastaların, CCTA ve stres görüntüleme dahil olmak üzere daha fazla non-invaziv görüntüleme modalitesi ile tetkik edilmesi gerektiği ifade edilmiştir. CCTA, koroner arter hastalığını ekarte etmek için tercih edilirken; fonksiyonel stres görüntüleme, yüksek risk olasılığı olan veya bilinen koroner arter hastalığı geçmişi olan hastaların ilk taraması olarak tercih edilir [187]. Bir sonraki adımda ise OMT uygulanır. Ancak OMT'ye rağmen kontrol edilemeyen anjinası (ya da anjina eşdeğeri semptomu) olan, sol ana koroner arter hastalığı veya eşdeğeri gibi yüksek riskli koroner arter hastalığı olan ya da kesin olmayan non-invaziv görüntüleme testi sonuçları olan hastalar için invaziv koroner anjiyografi ile devam etme kararı alınır [187].

Geçmişte anjina pektoris (ya da eşdeğer semptomları) olan hastalarda obstrüktif epikardiyal koroner arter hastalığını tanımlamak için uygulanan tanısal ve prognostik risk tahmin modelleri güncellenmiş; KKS'de anatomik değerlendirmenin yanısıra, fonksiyonel değerlendirmeyi de içeren kapsamlı bir analize evrilmiştir. Böylece meseleyi yalnızca epikardiyal arterlerde olan bir hadiseye indirgemenin ötesine geçilmiş; mikrosirkülasyonu da göz önünde bulunduran bir yaklaşım ile INOCA kavramı ele alınmış ve bu bakımdan da iskeminin dökümantasyonuna eskisinden daha çok yönelinmiştir.

İskemiyi ispatlayabilmenin yolu ise bu hastaları efor testi, PET, MRI, SPECT ya da ekokardiyografi gibi non-invaziv bir tetkik ile değerlendirmektir.

Non-invaziv tanı testlerinin yorumu, hastalık olasılığının analizine dayanır. Burada olasılık yalnızca testin duyarlılığı ve özgüllüğünden değil, aynı zamanda hastalığın test öncesi olasılığından da etkilenir. Göğüs ağrısı veya eşdeğer iskemik semptomların varlığında, KAH'ın test öncesi olasılığı ise cinsiyet, yaş, koroner risk faktörleri ve hastanın semptomları da dahil olmak üzere birçok farklı özelliğe bağlı olarak değişir. Dolayısıyla burada hangi tetkinin kullanılacağı kadar hangi hastaya kullanılacağı da önemlidir ki; yukarıda da kabaca bahsetmiş olduğumuz 'klinik olasılık' kavramının önemi bu sayede daha iyi anlaşılmaktadır [188].

Şimdi bu non-invaziv tetkiklere bakalım…

2.5.1. Kardiyovasküler Stres (Efor) Testi

Egzersiz (stres) EKG testi düşük maliyetli, iyonize radyasyon kullanmayan, yaygın olarak erişilebilir bir test olup, yerel kaynaklara ve bireysel özelliklere bağlı olarak diğer tanısal testler için bir alternatif olabilmektedir.

Ancak INOCA'lı hastalarda efor testi sensivitesi obstrüktif koroner arter hastalığı olanlara göre daha düşüktür ve INOCA prevelansının gerçekten daha az saptanmasına neden olur. Bunun nedeni efor testinin daha ziyade obstrüktif KAH'ı yakalamak için dizayn edilmiş olması; mikrovasküler iskeminin ise daha diffüz bir paterne sahip olması ve dolayısıyla egzersiz sırasında EKG üzerinde iskemik bir eletriksel vektör oluşmayabilmesidir [189-191].

Yine, özellikle kadın hastalarda efor testinde yalancı negatiflik sık görülebilmektedir. Bir çalışmada bu hastaların %70'inde efor testi negatif bulunmuş, ancak bu hastalara talyum sintigrafisi yapıldığında tamamında iskemi saptanmıştır [192].

INOCA hastalarında iskeminin kanıtı için efor testinin yetersiz ya da negatif olduğu durumlarda miyokard perfüzyon sintigrafisi, pozitron emisyon tomografisi (PET) vs kullanılabilir [193-199].

2.5.2. Bilgisayarlı Tomografi (CT)

Koroner arterlerin invaziv olmayan anatomik değerlendirmesi koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi (CTA) ile mümkün hale gelmiştir. Koroner CTA'nın gücü; önemli obstrüktif koroner arter hastalığını dışlaması, aterosklerotik yük ve plak morfolojisinin ayrıntılı değerlendirmesini sağlaması; böylece KAH'ın kesin tanısını koyarak önleyici tedavilerin erken uygulanması için bir fırsat sağlamasıdır.

Ayrıca CT ile ölçülen koroner arter kalsiyum skoru da önemli prognostik bilgiler verebilir ve klinik pratikte sıklıkla kullanılmaktadır. Koroner arter kalsiyum skorunun sıfır olması, obstrüktif koroner arter hastalığı için çok yüksek bir negatif öngörü değerine (> %95) sahiptir [200]. Çalışmalar, takip sırasında istenmeyen olay oranlarında artış olmadan, kalsiyum skoru sıfır olan hastalarda daha fazla testin güvenli bir şekilde ertelenebileceğini göstermiştir [201-203]. Düşük ila orta düzeyde

KAH riski olan semptomatik hastalarda, koroner CTA ve CT-kalsiyum skoru, giderek daha fazla kullanılmakta ve makul bir birinci basamak tanı testi olarak kabul edilmektedir [204, 205].

Koroner CTA; koroner ağaçtaki lezyonların stenoz derecesi hakkında bilgi verse de bu lezyonların hemodinamik olarak anlamlılığı hakkında net bir şey söylemez ve dolayısıyla iskemiyi tahmin etme kapasitesi bakımından sınırlıdır [206, 207]. CT'nin miyokardiyal iskemi ile ilgili en büyük rolü stenoz ve plak kantifikasyonu açısındandır.

CT ile belgelenmiş koroner arter hastalığının varlığında klinik karar vermeyi daha da geliştirme ihtiyacı, fonksiyonel kardiyak CT'nin geliştirilmesini sağlamıştır. Bu bağlamda CT-Miyokard perfüzyon görüntüleme (CT-MPI) ve CT-Fraksiyonel akım rezervi (FFR-CT) teknikleri geliştirilmiştir[204, 208-211].

FFR, epikardiyal arterde stenoz varlığındaki maksimum hiperemik akımın, arterin varsayımsal olarak normal olduğu durumdaki maksimum hiperemik akıma oranı olarak tanımlanır. CT'den türetilen koroner lüminal modellere hesaplamalı akışkanlar dinamiğinin uygulanması, koroner kan akımı ve basıncının tahmin edilmesini ve dolayısıyla FFR-CT'nin non-invaziv bir şekilde türetilmesini sağlamıştır.

Koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi ile elde edilen fraksiyonel akış rezervi (FFR-CT), koroner ağaç boyunca hesaplamalı FFR değerleri sağlayarak CTA'yı tamamlayabilir. FFR-CT'nin, invaziv FFR ile iyi korele olduğu gösterilmiştir ve FFR-CT gereksiz invaziv koroner angiografi prosedürlerinin sayısını azaltmak suretiyle klinik fayda sağlamıştır [212-214].

FAME çalışması; iskemik alanı FFR ile lokalize ederek, iskemi kılavuzluğunda perkütan koroner girişimin (PKG), çok damar hastalığı olan hastalarda konvansiyonel anjiyografi kılavuzluğunda PKG'ye kıyasla 1 yıllık ölüm, miyokard enfarktüsü ve tekrar revaskülarizasyon insidansını azalttığını bildirmiştir [214, 215]. Bununla birlikte, Koroner CTA'da yaygın ve kalsifiye hastalığı olanlarda, FFR-CT'nin hasta yönetimi üzerinde daha az etkisi vardır [216, 217].

FFR-CT; CTA'ya ilave olarak ek kontrast madde enjeksiyonu, farmakolojik stres veya radyasyon maruziyeti gerektirmez. Ancak FFR-CT her yerde bulunmaz ve görüntü kalitesine bağımlıdır. Dahası yanlış sonuçlara sebebiyet verebilmesi nedeniyle şiddetli obezitesi olan hastalar, implante edilebilir kardiyoverter-defibrilatör ve kalp pili kabloları olan hastalar için, ayrıca koroner arter bypas greftleme (KABG) operasyonu geçirmiş olan hastalar için CT tabanlı fizyolojik değerlendirme önerilmemektedir [218, 219]. Dolayısıyla, bu teknolojileri hem güçlü hem de zayıf yönlerini dikkate alarak uygun şekilde kullanmak klinik pratikte hayati önem taşır.

CT-Miyokard perfüzyon görüntüleme ise, miyokarddaki iyotlu kontrast madde miktarı ile miyokardiyal kan akışı arasında doğrudan bir ilişki olduğu prensibine dayanmaktadır. Miyokardiyal atenüasyondaki bölgesel farklılıklar; koroner stenoza, geçirilmiş bypass operasyonuna, kollateral damarlara, mikrovasküler hastalığa ya da normal miyokard ile yoğun skarlı doku arasında gelişen kapiller yoğunluk farkına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Ortaya çıkan hipoatenüasyon alanları perfüzyon defektlerini yansıtır. Bu sayede yalnızca anatomik bilgi sağlamakla kalmayıp aynı zamanda koroner stenozun işlevsel önemini de belirleyebilmektedir [220, 221].

En yaygın CT-Miyokard perfüzyon görüntüleme yaklaşımı, dinlenme ve stres esnasındaki pik kontrast artışı sırasında tek bir CT veri setinin elde edildiği görüntülemedir. Yorumlama semi-kantitatif ölçümlerle birlikte görsel bir değerlendirmeye dayanarak elde edilebilir [222].Yakın zamanda miyokardiyal perfüzyon-CT hakkında kapsamlı bir derleme yayınlanmıştır [223]. Çok merkezli çalışmalardan ve birkaç meta-analizden elde edilen veriler; invaziv FFR ile karşılaştırıldığında, CT FFR ve CT-MPI için yüksek tanısal doğruluklar bildirmiştir [221, 223-226].

Bütün bu faydalarına ve gelecekte de umut vadeden gelişmelere rağmen INOCA'lı hastalar sözkonusu olduğunda; tanım gereği obstrüktif (sineanjiogarfik olarak damar çapını %50 veya daha fazla daraltan) lezyonlar olamayacağından, FFR-CT'nin INOCA'da rolü kısıtlıdır.

Dahası, FFR ile hipereminin sağlanmasında adenozin kullanıldığından ve adenozinin etki alanı mikrosirkülasyon olduğundan, teorik olarak sağlam bir mikrosirkülasyon olduğu varsayılır. Mikrovasküler bir anormallik nedeniyle artan direnç dolayısıyla, aslında kritik olan bir stenozun distalindeki yüksek basınç, hemodinamik olarak hafif bir basınç düşüşüne neden olabileceğinden, mikrovasküler disfonksiyon veya hastalık varlığında FFR yanlış bir şekilde normal görünebilir [227-229].

CT-Miyokard perfüzyon görüntüleme ise yaygın aterosklerozla ilişkili miyokardiyal iskeminin invaziv olmayan bir şekilde tanımlanmasına katkı sağlayabilir. Ayrıca CTA'da koroner arter lezyonlarının yokluğu durumunda CT-Miyokard perfüzyon görüntüleme, mikrovasküler disfonksiyonla ilişkili iskeminin tespitine de olanak tanıyabilir [97]. Ayrıca bu noktada SPECT'ten daha iyi doğrulukta olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur [230, 231]. Bu bakımdan INOCA hastalarında FFR-CT'ye göre daha faydalı olabilir.

Öte yandan CT-Miyokard perfüzyon görüntülemede nefrotoksik bir ajan olan iyotlu kontrast kullanılması, GFR'si düşük hastalarda kullanımını sınırlandırmaktadır. Ayrıca radyasyon maruziyeti de göz önünde bulundurulduğunda uygun hasta seçiminin önemi bir kez daha karşımıza çıkmaktadır.

Ayrıca, koroner CTA ile birleştirilmiş stres dinamik CT perfüzyon görüntüleme; hem anatomik hem de kantitatif fonksiyonel bilgi sağlayan yeni nesil bir tetkiktir. Dinamik miyokardiyal CT perfüzyon görüntülemenin (Dinamik CTP), stres manyetik rezonans görüntülemeye ve pozitron emisyon tomografi perfüzyon görüntülemeye benzer şekilde miyokardiyal iskemiyi tespit etmede iyi bir tanısal doğruluğa sahip olduğu ve tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisinden (SPECT) üstün olduğu kanıtlanmıştır [219]. Ancak Dinamik CTP hala geliştirilme aşamasında olan yeni bir görüntüleme tekniğidir. Günümüzde, rutin olarak geri ödemesi olmadığı ve yalnızca üst düzey CT ekipmanları ile gerçekleştirilebildiği için dünya çapında yalnızca birkaç tıbbi merkez bunu klinik olarak kullanmaktadır. Ayrıca benzer şekilde ciddi obezitesi olan veya ICD ya da kalp pili kabloları olan hastalarda, görüntülerin tanısal-görsel değerlendirmesini engellediğinden, CT tabanlı fizyolojik değerlendirmeler önerilmemektedir.

2.5.3. Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT)

İskemi ile kötü sonlanımların ilişkili olduğu, birçok çalışmada gösterilmiştir ve tespit edilen iskeminin, anatomiden bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır [232-235]. SPECT Miyokard Perfüzyon Görüntülemenin (SPECT-MPI) iskemiyi ve kardiyak sonlanımları tahmin edebileceği ifade edilmiştir [236]. SPECT-MPI bu amaçla en sık kullanılan tetkiklerdendir [205, 237] .

Miyokardiyal perfüzyon gated SPECT (SPECT-MPI); tek bir çalışmada miyokardiyal perfüzyon ve sol ventrikül fonksiyonunun bir arada değerlendirilmesi için kullanılan bir tetkiktir. Hali hazırda nükleer tıp bölümünde sık gerçekleştirilen kardiyoloji prosedürlerinden biridir. Görüntü işleme ve kantifikasyonun otomasyonu, bu tekniği klinik ortamda oldukça tekrarlanabilir ve pratik hale getirmiştir. Koroner arter hastalığı olan hastalarda tanı yeteneğini artırabilmesinin yanı sıra, risk ve prognoz ile ilgili bilgi verebilmesi, miyokardiyal canlılık değerlendirmesi gibi önemli avantajları ve klinik faydaları vardır [238].

Miyokard Perfüzyon Görüntülemenin tanısal ve prognostik faydasına ek olarak, perfüzyon anormalliği olan iskemik miyokard alanını belirlemek ve böylece eşleşen epikardiyal arterin fonksiyonel stenozunu göstermek için de kullanılabilir [235]. Dolayısıyla egzersiz veya farmakolojik stres testi kullanılarak uygulanan SPECT-MPI; bilinen veya şüphelenilen koroner arter hastalığı (KAH) olan hastaların değerlendirilmesinde en yaygın stres görüntüleme biçimi olmaya devam etmektedir ve akım sınırlayıcı koroner arter hastalığı (KAH) tanısı için de güvenilir bir tetkiktir.

Bir çalışmada MRI, CT veya PET ile stres miyokardiyal perfüzyon görüntüleme uygulanmasının; hemodinamik olarak önemli koroner arter hastalığını doğru bir şekilde ekarte edebileceği ve bu anlamda kullanılabileceği ve ayrıca bu açıdan invaziv FFR'a noninvaziv bir alternatif olduğu ifade edilmiştir. Ancak SPECT-MPI'ın bu amaç için daha az uygun olduğu belirtilmiştir [226].

SPECT-MPI; bölgesel miyokardiyal kan akışını yansıtan, miyokardiyal radyonüklid izleyici tutulumuna dair görüntüler üretir. Miyokardiyal hipoperfüzyon, istirahatteki radyonüklid izleyici tutulumuna kıyasla, vazodilatasyon veya stres sırasında göreceli olarak azalmış radyonüklid izleyici tutulumuyla karakterizedir.

SPECT'in başlıca sınırlaması; göreceli hipoperfüzyonu belirlemek için, tam olarak perfüze edilmiş bir miyokardiyal referans bölgesine ihtiyaç duymasıdır ki, özellikle çok damarlı KAH'da SPECT'in yetersizliğinin sebebi budur.

Sağlık Araştırmaları ve Kalite Ajansı'nın 2012 tarihli bir raporunda, özellikle stabil iskemik kalp hastalığı şüphesi olan semptomatik kadınlarda, koroner anjiyografi ile karşılaştırıldığında, non-invaziv tetkiklerin tanısal doğruluğu ele alınmıştır. Bilinen koroner arter hastalığı olmayan 1000 kadından oluşan 14 çalışmanın subgrup analizinde, obstrüktif koroner arter hastalığını tespit etmede SPECT-MPI'ın tanısal duyarlılığı %81 ve özgüllüğü ise %78 olarak bulunmuştur.

Bilinen veya şüphelenilen koroner arter hastalığı (KAH) olan kadınları değerlendiren 30 çalışmanın daha sonraki bir analizinde ise, SPECT MPI'nin obstrüktif koroner arter hastalığını tespit etmek için duyarlılığı %82 ve özgüllüğü %81 olarak bulunmuştur [239]. Cinsiyete dayalı yazılım yorumlaması ile optimize edildiğinde ise bu oranların daha da yüksek olduğu gösterilmiştir [240].

Nispeten düşük radyasyon dozu ve miyokardiyal kan akışını ölçme potansiyeline sahip olması ise önemli avantajlarındandır [241]. SPECT MPI görüntülemede en sık Teknesyum-99m (99mTc) bazlı radyofarmasötikler kullanılır; oysa Talyum 201 (201Tl) daha yüksek radyasyon maruziyetiyle ilişkilidir ve kullanımından kaçınılmalıdır. Ayrıca talyum-201 ile karşılaştırıldığında teknesyum-99m kullanıldığında, daha yüksek görüntü kalitesi sağlanıp daha yüksek doğrulukta veriler elde edildiğinden de bahsetmemiz gerekir [242].

Ancak özellikle kadınlarda meme attenuasyonundan (özellikle de büyük memeli ya da meme implantı olanlarda) etkilenebileceği ve benzer şekilde, yüksek vücut kitle indeksine sahip olan hastalar için uygun olmayabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu hastalarda atenuasyon düzeltme yapılarak optimizasyon sağlanmalıdır [243].

Son yıllarda bu alanda birçok çalışma yapılmakta ve yeni teknolojiler geliştirilmektedir. Kadmiyum-çinko-tellürid (CZT) yarı iletken dedektör teknolojisine dayanan yeni nesil SPECT kameralar ise, radyasyon dozunda ve görüntü edinim süresinde önemli bir azalma sağlarken, aynı zamanda artan bir tanısal doğruluk da sağlar [244].

Diğer bir husus ise SPECT MPI'ın (ya da iskemiyi betimleyebilen diğer non-invaziv testlerin), yalnızca obstrüktif epikardiyal KAH'ın tanısal doğruluğu için bir referans olarak değerlendirilip bu doğrultuda kullanılması durumunda yanlış pozitiflik oranlarının yüksek olduğunun sanılabilmesidir. Çünkü, invaziv koroner anjiografide ya da Koroner-CTA'da obstrüktif lezyonu olmayan fakat KMD'si olan kişilerde (özellikle de erkeklere kıyasla kadınlarda), iskemi saptanması; bize yalnızca bu iskeminin epikardiyal koroner arterlerden kaynaklanmadığını gösterir; hastanın iskemisinin olmadığını göstermez. İşte tam da bu sebeple; miyokard iskemisini düşündüren semptomları olan, SPECT'te (ya da başka bir non-invaziv tanı testinde) iskemi saptanan KMD olasılığı yüksek hastalarda, bu aşamadan sonra invaziv fonksiyonel görüntüleme ile KMD'nin (ve INOCA'nın diğer endotiplerinin) araştırılması gerekmektedir.

Diğer taraftan, iskemiye yol açmayan, obstrüktif olmayan koroner aterosklerozun ise, genel olarak fonksiyonel testlerle tespit edilememekte olduğu da unutulmamalıdır.

2.5.4. Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

PET; LV fonksiyonu, perfüzyon ve koroner akış rezervi (CFR) dahil olmak üzere miyokardiyal kan akışının kapsamlı bir şekilde değerlendirilmesini sağlayan son derece hassas ve tekrarlanabilir bir prosedürdür [9]. Kısa ömürlü radyofarmasötikler kullanılarak radyasyon maruziyetinin düşürülmesi de önemli bir avantajıdır [188]. Çalışmalar KAH'a dair görsel kanıtı olmayan hastalarda, pozitron emisyon tomografisi-miyokard perfüzyon görüntülemesi (PET-MPI) ile değerlendirilen KMD'nin, majör kardiyovasküler olayların güçlü bir öngördücüsü olduğunu göstermiştir [14, 245].

Pozitron emisyon tomografisi ile miyokardiyal kan akışının ve mikrovasküler fonksiyonun ölçümü, gram doku başına dakikada mililitre olarak kan akışı miktarının hesaplanmasına olanak tanır [246-248].

İskemiyi değerlendiren diğer non-invaziv teknikler [örn. miyokardiyal tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) veya dobutamin stres ekokardiyografi], sol ventriküler perfüzyon bölgelerinde, duvar hareketindeki

bölgesel farklılıkların saptanmasına dayanır. Ancak koroner mikrovasküler disfonksiyonlu hastalarda olduğu gibi, iskemi sol ventrikülün tamamını etkilediğinde bu teknikler etkisiz kalmaktadır [249, 250]. PET ise, radyoaktivite konsantrasyonlarının doğru bir şekilde ölçülmesini sağlayan, niceliksel bir görüntüleme tekniğidir ve bu da PET'i çok damar hastalığı olan hastalarda dengeli iskemiyi doğrulamak ya da dışlamak için birincil test haline getirir [247] .

PET, görüntü kalitesi ve tanısal doğruluk açısından koroner arter hastalığının tespiti için SPECT görüntülemeden daha üstündür. Ancak SPECT, PET'ten daha yaygın bulunur ve daha ucuzdur. Bu nedenle, diğer stres görüntüleme teknikleriyle karşılaştırıldığında PET, KKS düşünülen hastalarda koroner arter hastalığının tespiti için daha az kullanılır [251-253].

SPECT MPI veya ekokardiyografik bölgesel duvar hareketi değerlendirmesi ile yapılan geleneksel stres testine (stres ekokardiyografi) kıyasla PET MPI, yüksek veri sağlayan üstün görüntü çözünürlüğü ile daha yüksek tanısal doğruluk sağlar [254-257]. Birkaç birebir karşılaştırmada PET-CT miyokard perfüzyon görüntüleme, diğer fonksiyonel görüntüleme modalitelerinden daha iyi performans göstermiştir [258-260]. Yine, başka bir çalışmada, FFR referans olarak kabul edildiğinde, miyokard iskemisinin tanısı için PET'in (%85); koroner CT anjiyografisinden (%74) veya SPECT'ten (%77) daha yüksek doğruluk oranına sahip olduğu gösterilmiştir [261]. Ancak, FFR sadece epikardiyal aterosklerozun fonksiyonel sonuçlarını yansıtırken, PET MPI hem epikardiyal aterosklerozun hem de koroner mikrosirkülasyonun miyokardiyal perfüzyon üzerindeki net etkisini ölçer. Bu nedenle, FFR ve PET görüntülemesinin uyuşmazlığı, herhangi bir tekniğin başarısızlığını yansıtmaz, bilakis farklı iskemik sendrom fenotiplerinin bir sonucudur. Bu bağlamda PET, miyokard perfüzyonunun kantifikasyonunda ve özellikle de mikrovaskülatürün değerlendirilmesinde şu anda altın standarttır [9, 245, 262-264] .

PET MPI'ın özellikle akış kantifikasyonu ile birlikte kullanılması, kronik koroner sendrom hastalarında tanı ve risk sınıflaması noktasında klinisyenlere çok önemli bilgiler sunmaktadır [257, 265].

2.5.5. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Kardiyak MR; kardiyak anatomi, kardiyak hacimler ve doku karakterizasyonunun son derece doğru ve tekrarlanabilir değerlendirmelerini sağlar. Yanı sıra, genel ve bölgesel işlevi değerlendirebilir, geç gadolinyum tutulumu ile örneğin daha önce MI geçirmiş bir hastadaki tipik bir miyokardiyal skarı ortaya çıkarabilir. Dahası KMR stres kaynaklı perfüzyon defektlerinin değerlendirilmesi yoluyla miyokardiyal iskemi hakkında bilgi sağlayabilir [266].

Koroner manyetik rezonans anjiyografi ise koroner arterlerin invaziv olmayan bir şekilde görüntülenmesine olanak tanır ve şüpheli KKS'de obstrüktif KAH'ı ekarte edebilir. Ancak uzun görüntüleme süreleri, düşük mekansal çözünürlük ve operatöre bağımlılıktan kaynaklanan sınırlamalar nedeniyle KMR anjiyografi öncelikle bir 'araştırma aracı' olmaya devam etmektedir[267, 268].

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme miyokardiyal kan akışının ölçümü için de kullanılabilir ve bu konuda klinik pratikte oldukça önemli katkılar sağlar [269]. INOCA'lı hastalarda strese yanıt olarak subendokardiyal perfüzyonun uygun şekilde artmaması, kardiyak MRI ile tespit edilebilir [249, 270].

Miyokardiyal perfüzyon MRI, miyokardiyal iskemiyi tespit etmek için mükemmel duyarlılık ve özgüllüğe sahip klinik bir modalitedir [271]. Kardiyak Manyetik Rezonans Miyokardiyal Perfüzyon Rezerv İndeksinin (CMRI- MPRI), koroner mikrovasküler disfonksiyonu olan kadınlarda azaldığı tespit edilmiştir ve dolayısıyla kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (CMRI), bu popülasyonda invaziv koroner reaktivite testi ile tanımlanan KMD'yi tespit edebilir [226, 249, 272-279].

MR INFORM çalışması stabil anjinası olan hastalarda miyokardiyal perfüzyon MR'ın, majör kardiyak olaylar açısından FFR'a non-inferior olduğunu göstermiştir [280]. Ancak elbette kardiyak cihazları olan hastalarda kullanımında belli sınırlamalar mevcuttur.

Ayrıca son dönemde yapılan bir çalışmada; INOCA şüphesi olup orta seviye (gri zon) CFR'si olan kadınlarda; CFR iki grup arasında benzer olsa da, daha düşük MPRI'si olanlarda daha yüksek MPRI'li olanlara kıyasla bozulmuş LV diyastolik

işlevi ve artmış LV konsantrisitesi tespit edilmiştir. Bu bulgular, hem koroner mikrodamar vazomosyonunun hem de yapısal ve işlevsel miyokardiyal remodellingin KMD'ye katkıda bulunduğuna dair ufuk açıcı bilgiler sağlamıştır [281]. Ayrıca bu sonuçlar; vazomosyon bozukluğuna ek olarak LV konsantrik remodellinginin ve LV diyastolik disfonksiyonunun da, kronik koroner mikrovasküler iskemiden kaynaklanan ilerleyici fibrozis yoluyla KMD'ye katkıda bulunabileceğini düşünüdürmektedir [282].

Tüm bu olumlu etkilerine karşın; sınırlı bulunabilirliği, hastaların yaşadığı klostrofobi, görüntü edinme süresinin nispeten uzun olması, gadolinyum bazlı kontrast maddelere bağlı gelişebilecek olan böbrek yetmezliği riski, ayrıca kardiyak cihazları bulunan hastalarda uygulanamaması gibi durumlar KMR'ın sınırlamalarıdır.

2.5.6. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi; kardiyak fonksiyon ve anatomi hakkında çok önemli bilgiler sağlar ve günlük pratikte klinisyenlerin olmazsa olmaz bir yardımcısıdır.

KKS'li hastalarda genellikle sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu korunmuştur [283]. Sol ventrikül fonksiyonunda azalma ve/veya bölgesel duvar hareket anormallikleri iskemik miyokard açısından şüphelendirir [283]. Daha önce MI geçirmiş hastalarda ise tipik olarak koroner arterlerin anatomik perfüzyon bölgesine uyan bir LV disfonksiyon paterni izlenir [284, 285]. Bununla birlikte bölgesel duvar hareketi anormalliklerinin tespiti görsel değerlendirme ile zor olabilir ve strain görüntüleme teknikleri ile edinilen yeni parametreler, görsel olarak normal LV fonksiyonu olup klinik olarak KKS şüphesi olan bireylerde yardımcı olabilir [286-289].

Ekokardiyografi ayrıca göğüs ağrısının alternatif nedenlerini (örneğin perikardit) tespit etmede ve kapak kalp hastalıklarını, kalp yetmezliğini ve çoğu kardiyomiyopatiyi teşhis etmede yardımcı olabilir; doppler özelliği sayesinde diyastolik fonksiyonları gösterebilir, pulmoner arter basıncını hesaplayabilir.

Öte yandan, LV diyastolik disfonksiyonunun, iskemik miyokardiyal disfonksiyonun erken bir belirtisi olduğu ve mikrovasküler disfonksiyonun göstergesi olabileceği bildirilmiştir [48, 290]. Yapılan araştırmalarda, INOCA

hastalarında tıpkı tıkayıcı KAH hastaları gibi önce diyastolik daha sonra da sistolik fonksiyonların bozulduğu gösterilmiştir [291]. Ancak iki boyutlu ekokardiyografi ile bölgesel duvar hareket bozukluğunun gösterilmesi zor olabilir.

2.5.6.1. Stres Ekokardiyografi

Stres ekokardiyografi ise, stres sırasında bölgesel sistolik duvar kalınlaşması anormalliklerini değerlendirerek miyokardiyal iskemiyi tespit etmek için kullanılır. Miyokardiyal oksijen talebini, miyokardiyal kan tedarikinin ötesinde artırarak miyokardiyal iskemiyi indüklemeye dayanır.

Stres ekokardiyografi, diğer çağdaş fonksiyonel görüntüleme modaliteleriyle elde edilenlere benzer tanısal doğruluk sağlar [292, 293]. Stres ekokardiyografinin avantajları; yaygın olarak bulunması, düşük maliyetli olması, yatak başında yapılıp yorumlanabilmesi, hızlı olması, iyonize radyasyon içermemesi ve güvenlik endişesi olmadan tekrarlanabilmesidir [294-297]. Stres ekokardiyografinin operatöre bağlı olması tekrarlanabilirliğini tehlikeye atabilse de, bu tetkik her kardiyoloji bölümünün uygulayabileceği bir tetkiktir. Ancak özellikle obez ve KOAH'ı olan kişilerde yetersiz görüntü kalitesi önemli bir sınırlamadır. Miyokardiyal oksijen talebindeki artış yetersizse veya indüklenen perfüzyon anormallikleri yeterince büyük değilse (miyokardiyumun %10'undan az ise), hafif aterosklerotik koroner arter hastalığı veya tek damar obstrüktif koroner arter hastalığı gibi durumlar varsa bölgesel duvar hareket kusuru meydana gelmeyebilir [298].

Stres ekokardiyografi iskemi belirteci olarak bölgesel duvar hareket kusuruna dayandığından, INOCA'da olduğu gibi subendokardiyumu etkilemeyen mikrovasküler hastalığı olan hastalarda iskemiyi olduğundan düşük tahmin edebilir [299-301].

2.5.6.2. Transtorasik Dopler Ekokardiyografi ile CFR Değerlendirilmesi

Transtorasik doppler ekokardiyografi, yakın zamanda koroner kan akışını ölçmek için non-invaziv bir araç olarak da kullanılmıştır [302]. TTE ile koroner kan akışının ölçümü, LAD arteri trasesi üzerine pulse wave (PW) doppler yöntemi uygulanarak, dinlenimde ve adenozin/dipiridamol sonrası (endotel bağımlı olmayan vazodilatasyon yollarının farmakolojik stimülasyonuyla) CFR ölçümü yapılabilir ve

prognostik değeri vardır [14, 303-306]. Ancak özellikle görüntü penceresi kötü olan hastalar düşünüldüğünde nispeten zor bir yöntem olması ve yüksek düzeyde teknik uzmanlık gerektirmesi, ayrıca miyokardın yalnızca bir bölgesini değerlendirmesi önemli sınırlamalarıdır [302, 307]. Dahası, bu yöntem epikardiyal KAH'ın neden olduğu koroner akış bozukluğu ile koroner mikrosirkülasyon disfonksiyonu arasında ayrım yapamaz. Bu sebepten dolayı Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzları Transtorasik Dopler Ekokardiyografi (TTDE) ile CFR değerlendirmesini, yalnızca invaziv veya non-invaziv koroner görüntüleme sonrasında obstrüktif KAH yok ise önermektedir [304]. Başka bir sınırlama ise tüm hastalarda TTDE ile CFR değerlendirmesi için yalnızca LAD'nin erişilebilir olması, TTE'de diğer koroner damarların net olarak gösterilememesidir. Bu ve daha başka sınırlılıkları dolayısıyla TTE ile CFR ölçümü, Avrupa ve Amerika kılavuzlarında sınıf 2b ve kanıt düzeyi B olarak yer bulabilmiştir [74].

Ayrıca obstürktif koroner lezyonların olmadığı hastalarda TTDE ile CFR ölçülmesi, bu hastalarda bozulmuş CFR'nin KMD'den kaynaklandığı düşünülerek, INOCA endotipi olan MVA'yı gösterebilse de; ne epikardiyal vazospazmı ne de MVA'nın bir subgrubu olan mikrovasküler vazospazmı değerlendiremez. Zira makro veya mikro vasküler vazospazmın değerlendirilmesi, yalnızca intrakoroner asetilkolin infüzyonu uygulanarak endotel bağımlı vazodilatasyon üzerinden gerçekleştirilebilir ve dolayısıyla TTDE ile değerlendirilemez.

2.5.6.3. Strain Ekokardiyografi

Miyokardiyal deformasyon veya strain görüntüleme son yıllarda kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesinde hassas bir yöntem haline gelmiştir. Strain; bir nesnenin orijinal uzunluğuna göre uzunluğundaki değişim olarak tanımlanır ki, miyokard kasının sistolde kısalması veya diyastolde uzaması gibi iki durum arasındaki deformasyonun yüzdesini ifade eder [308].

Strain; orijinal uzunluk referans alındığında, cismin uzunluğundaki değişim olarak tanımlanan boyutsuz ve birimsiz bir endekstir. Miyokardiyal segmentin uzunluğundaki %20'lik azalma, -%20'lik bir strain'i gösterirken; tersine, bir miyokardiyal segmentin %20 oranında uzaması, +%20'lik bir straine neden olur.

Strain rate (strain oranı) ise bu deformasyonun zaman içerisindeki hızıdır. Miyokardın kasılma ve gevşeme sırasında ne kadar hızlı bir şekilde deformasyona uğradığını ifade eder. Kısaca, gerinimdeki değişim oranıdır ve genellikle 1/sn (veya sn -1) olarak ifade edilir.

Strain, uygun görüntüleme düzlemi kullanılarak longitudinal, sirkumferensial ve radyal yönlerde tahmin edilebilir. Sirkumferensial ve radyal strain değerleri mitral kapak, papiller kas ve apeks seviyesinde standart parasternal kısa eksen görüntüden elde edilir. Longitudinal strain ise apikal iki, üç ve dört odacıklı görüntülerden hesaplanır. Longitudinal ve sirkumferensial strain için normal değerler negatifken, radyal strain için değerler normalde pozitiftir.

Longitudinal deformasyon öncelikle subendokardiyal miyokardiyal liflerin işlevini yansıtırken, en iyi kısa eksenli görüntülerde değerlendirilen sirkumferensial deformasyon daha ziyade epikardiyal katmanların işlevini yansıtır. Böylece bölgesel strain değerlendirilebilir ve ardından ya bölgesel strain değerlerinin ortalaması alınarak ya da sistol ve diyastol arasındaki endokardiyal çevre farkının yüzdesi belirlenerek global longitudinal strain (LV GLS) hesaplanabilir. LV GLS genellikle küresel LV işlevinin bir ölçüsü olarak kullanılır.

Tüm siklus boyunca ortalaması alınan LV miyokardiyumunun sistolde maksimum deformasyonu olarak da tanımlanan global longitudinal strain (LV GLS), LVEF gibi standart ölçümlere ilave prognostik değer kazandıran önemli bir kardiyak performans ölçütüdür [309].

LV GLS yüzde olarak ifade edilir ve genel deformasyon sıkıştırmaya (negatif) doğru olduğundan, sıfıra yakın değerler daha kötü fonksiyonu temsil eder. LV GLS, majör olumsuz kardiyak olayları tahmin etmek için sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonuna (LVEF) göre daha üstün bir prognostik değere sahiptir [310]. Hipertansiyon, diyabet, böbrek yetmezliği, infiltratif kardiyomiyopatiler, hipertrofik kardiyomiyopati (HKMP) ve kalp kapak hastalığı dahil olmak üzere çeşitli hastalıklar LV GLS'de azalma ile ilişkilendirilmiştir. LV GLS aynı zamanda MI sonrası hastalarda hayatta kalmayı veya kalp yetmezliği gelişimini de tahmin edebilmektedir. LV GLS aynı zamanda kardiyotoksik kemoterapilerin hastalar üzerindeki zaman içindeki etkisinin değerlendirilmesinde, otoimmün romatolojik

hastalıklarda kullanılan anti-inflamatuvar tedavilerin etkilerini izlemek ve subklinik miyokardiyal disfonksiyonu tespit etmek noktasında, ayrıca kalp nakli hastalarında akut subklinik rejeksiyonun belirlenmesinde de faydalı ve hassastır [311]. Varyasyonlar olabilse de, sağlıklı kişilerde normal LV GLS değerinin -%18 ile -%25 arasında olduğu bildirilmektedir.

Strain ekokardiyografide deformasyon iki temel yöntemle ölçülür: doku doppler tabanlı yöntem ve speckle (benek) tabanlı yöntem.

Doku doppler tabanlı yöntem, miyokardiyal dokudaki hareketleri hız verilerine dönüştürmek için doppler prensibini kullanır. Bu veriler cihaz tarafından çeşitli denklemlerle işleme sokulur ve ardından strain parametreleri elde edilir.

Speckle Tracking Ekokardiyografi (STE) ise, standart iki boyutlu (2D) veri tabanından türetilmiş, doppler tabanlı olmayan, kolaylıkla uygulanabilir ve tekrarlanabilir bir şekilde miyokardiyal deformasyonun objektif ölçümü için kullanılan bir yöntemdir [312, 313].

STE klasik doppler tabanlı indekslere göre; daha düşük yansıma etkileri, açı bağımsızlığı, görüntü ediniminden sonra analiz yapma yeteneği, otomatik segmentleme sayesinde daha az ROI değişkenliği ve daha az artefakt (drop out ve reverberasyon) olması gibi birtakım avantajlara sahiptir [312]. STE'nin en önemli kısıtlılığı ise frame rate bağımlı olmasıdır.

İki boyutlu STE, standart B-mode görüntülerini kullanan bir tekniktir. Speckle deseni (yansıyan ultrason ışınlarının neden olduğu akustik geri saçılma) istatistiksel bir yaklaşım ile her karede takip edilerek en iyi eşleşen alan tanınır. Analiz edilen desenin yer değiştirmesiyle, miyokardiyal hareketin takip edildiği kabul edilir ve böylece speckle'lar arasındaki değişiklikler miyokardiyal deformasyon olarak değerlendirilir [314].

Burada görüntüler geleneksel 2D gri ölçek ekokardiyografi kullanılarak, istikrarlı bir EKG kaydı eşliğinde elde edilir. Genellikle 3 ardışık kalp döngüsü kaydedilir ve ortalamaları alınır. Kayıtlar daha sonra strainin çevrimdışı yarı otomatik analizine izin veren speckle tabanlı özel bir akustik izleme yazılımı kullanılmak suretiyle işlenir.

İşlem sırasında endokard yüzeyi ‘‘noktala ve tıkla’’ yöntemiyle izlenir. Epikard yüzey izlemesi sistem tarafından otomatik olarak oluşturulur ve bir ilgi bölgesi (region of interest - ROI) oluşturulur. ROI şekli ve genişliği manuel olarak ayarlanabilir. Ardından yazılım bunu segmentlere böler ve her segment için elde edilen takip kalitesini otomatik olarak kabul edilebilir veya kabul edilemez olarak değerlendirir. Yeterli görüntü kalitesi elde edilemeyen segmentler yazılım tarafından ayırt edilip reddedilir ve otomatik olarak analizden çıkarılır. Hasta yeterli görüntü kalitesine sahipse segmentler analize alınır. Ardından yazılım her bir segment için strain eğrilerini ve ilgilenilen kalp boşluğunun fonksiyonunu yansıtan tüm segmentlerin ortalama eğrisini verir.

Strain; başlangıçta sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için kullanılmış olsa da, son yıllarda atriyal odacıkların ve sağ ventrikülün değerlendirilmesi için de kullanılmaktadır [315]. Ancak bu noktada şunu hatırlamak gerekir ki; LA strain analizi için özel bir yazılım henüz yayınlanmadığından (3D-STE yöntemi ile strain ölçümünden bahsetmezsek), analiz sol ventrikül için oluşturulmuş bir yazılım kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Bu nedenle, endokardiyal sınır belirlemede dikkatli olunması, aurikula ve pulmoner venlerin çıkışlarının analizden çıkarılması, bu yapılardan gelen sinyallerin neden olduğu artefakt riskini en aza indirmek için zorunludur [314].

Sol atriyum, genel kardiyovasküler performansta önemli bir rol oynar [316]. Bunu, geç ventriküler diyastol sırasında kasılma odası olarak (kontraksiyon fazı), ventriküler kasılma ve izovolümik gevşeme sırasında pulmoner venlerden gelen kan akışıyla genişleyen bir rezervuar olarak (rezervuar fazı) ve erken ventriküler diyastol ve diastaz sırasında bir kanal (konduit) olarak hareket etmesiyle gerçekleştirir [317].

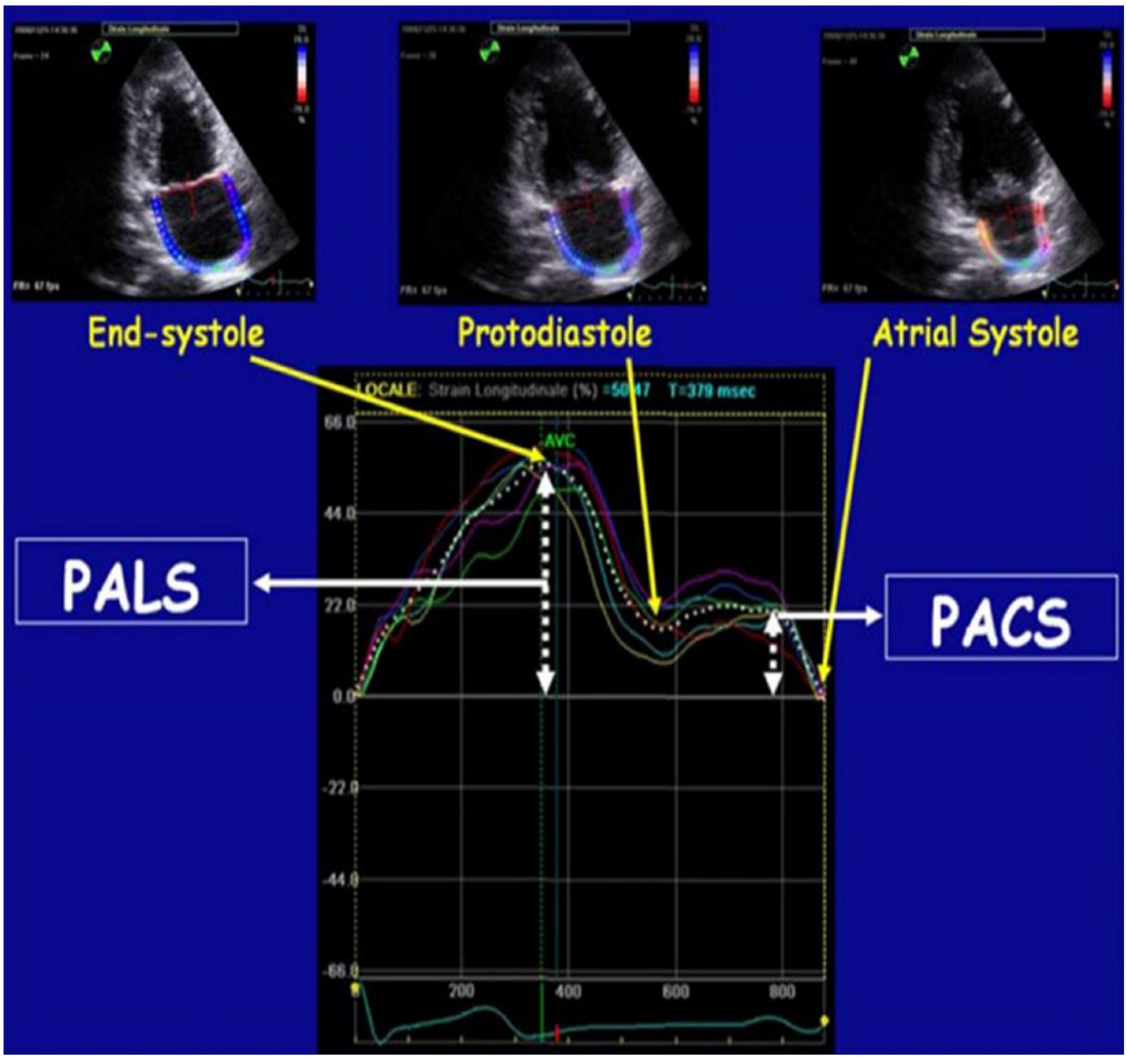
Normal koşullar altında sol atriyum düşük basınçlı, oldukça genişleyebilen bir odacıktır, ancak akut ve kronik hasar varlığında sol atriyal duvar gerilir ve sertleşir. LA hacmi, LV dolum basıncının kronik etkisini yansıttığı için LA fonksiyonu için spesifik bir belirteç değildir; atriyal aritmili hastalarda veya LV dolum basıncı aslında normal olan sporcularda da artabilir.

Çalışmalar, strain görüntülemesinin, LA’da yapısal değişikliklerin ortaya çıkmasından önce LA disfonksiyonunu tespit edebileceğini göstermiştir. LA

rezervuarının azalması ve LA pompa (kontraksiyon) fonksiyonunun artması, LA yapısal değişikliklerinden önce ortaya çıkan diyastolik disfonksiyonların ilk belirtileridir [318] .

Doppler yöntemi veya speckle tracking görüntüleme ile değerlendirilen strain eğrisi LA fizyolojisiyle yakın ilişkilidir. LA rezervuar fazında (LV izovolümik kasılma, ejeksiyon ve izovolümik gevşeme evrelerine karşılık gelir) LA dolarak gerilimi artar; atriyal doluluk sona ermeden ve mitral kapak açılmadan hemen önce LA'nın venöz yapılarla doluşunun sonunda pozitif bir tepe noktasına ulaşır. Zirvede kaydedilen bu değer pik atriyal longitudinal strain (PALS) adını alır. Mitral kapak açıldıktan sonra, sol atriyum hızla boşalır, hacmi azalır, bu nedenle gerilim başlangıçta azalır ve diyastaz (dinlenme) aşamasına karşılık gelen bir seviyeye ulaşır. Sinüs ritminde olan hastalarda, normal olarak bu seviye, atriyal kasılma öncesine denk gelen daha küçük ikinci bir pozitif tepe tarafından takip edilir ve nihayet atriyal kasılma sonrası negatif bir tepe tarafından takip edilir [314, 315] .

Kısaca; LA rezervuar periyodu mitral kapak kapanması ile mitral kapak açılması arasındaki aralık, LA konduit periyodu mitral kapak açılması ile A dalgasının başlangıcı arasındaki aralık, LA kontraksiyon periyodu ise A dalgası süresi olarak ifade edilebilir [319] .



Şekil 2. Sol atriyal strain eğrisi [Rezervuar fazının sonunda zirve atriyal strainin (PALS) ve atriyal sistolün başlamasından önceki zirve atriyal kontraksiyon strainin (PACS) ölçümü]. Kesikli eğri, kardiak siklus boyunca ortalama atriyal longitudinal straini temsil eder [320].

Esasen LA kondüit ve kontraksiyon fazları sırasında, LA strain eğrisi, LV miyokardiyal deformasyon modelini ters yönde yansıtır. Bu nedenle LA fonksiyonu sadece LA sertliğinden değil, aynı zamanda ventriküler dolum sırasında LV kompliyansından ve LV sistolü sırasındaki kasılmadan da etkilenmektedir [321].

Klasik LA fonksiyonu endekslerinin sınırlamaları göz önüne alındığında, LA strainin STE ile değerlendirilmesi, LA fonksiyonunu araştırmak için nispeten hızlı ve uygulaması kolay bir tetkiktir. Ayrıca bu yaklaşım, mitral kapak hastalıkları, supraventriküler aritmiler, sistemik hipertansiyon, obstrüktif ya da non-obstruktif iskemik kalp hastalıkları, kalp yetmezliği, atriyal stunning ve kardiyomiyopatiler gibi

tipik olarak anormal LA işleviyle ilişkili bir dizi patofizyolojik durumda potansiyel klinik öneme sahiptir [312].

2.5.7. İnvaziv Fonksiyonel Koroner Anjiografi

Yukarıda belirtmiş olduğumuz bütün bu tetkikler çok önemli bilgiler verse de; şu anda hiçbir non-invaziv görüntüleme tekniği ile koroner dolaşımın tüm ölçümleri sağlanamamaktadır. Tüm görüntüleme tekniklerinin, anatomik veya fonksiyonel olarak koroner vasküler bileşenlerin farklı değerlendirmelerini sağlarken, belirli avantajları ve dezavantajları vardır [247].

Ayrıca yukarıda genel hatlarıyla bahsetmiş olduğumuz tüm tetkikler, teknolojinin son imkanlarına rağmen INOCA hastalarında tam bir teşhis ve tanı koyamamaktadır. Kaldı ki bütün bu tetkikler, özellikle KMD'nin belirlenmesine yöneliktir. Bazı çalışmalara ve önerilere rağmen (örneğin güncel kılavuzlarda klinik olarak VSA'dan şüphelenilen hastalarda ambulatuar ST segment monitörizasyonu Class 2a olarak önerilse de kesin tanı koydurucu özelliği yoktur) koroner epikardiyal spazmın non-invaziv bir şekilde tespitini sağlayacak bir tetkik şu anda mevcut değildir.

Dolayısıyla günümüzde INOCA tanısını koymanın ve aynı zamanda endotipini belirleyerek uygun tedavilerin başlatılmasının tam teşekküllü yolu ancak invaziv 'fonksiyonel' koroner anjiografi yapmaktır [2, 8]. INOCA tanısı için koroner anjiyografi yapıldıktan sonra koroner vasküler fonksiyonun yardımcı testler ile değerlendirilmesi gerekir ki bu ikisinin kombinasyonu 'fonksiyonel koroner anjiyografi' olarak tanımlanmaktadır. Koroner mikrovasküler fonksiyonun invaziv değerlendirmesinin temel özelliği, non-invaziv yöntemlerle henüz mümkün olmayan hem endotel bağımlı hem de endotelden bağımsız yolları test edebilme yeteneğidir [14, 322]. Bu konuda ESC 2024 KKS kılavuzu, INOCA şüphesi olan ve koroner anjiyografide/koroner basınç değerlendirmesinde önemli epikardiyal KAH saptanmayan hastalarda INOCA tanısını doğrulamak veya dışlamak için koroner akış rezervi (CFR), mikrovasküler direnç ölçümleri (IMR, HMR) ve Ach (veya ergonovin) testi uygulanması suretiyle fonksiyonel değerlendirmelerin yapıldığı invaziv fonksiyonel KAG önermektedir [323]. Benzer şekilde bu öneriler randomize kontrollü CorMicA çalışmasının sonuçları ile de desteklenmektedir [2, 41, 324].

İnvaziv fonksiyonel ölçümlerden en sık kullanılanı FFR'dır. FFR'nin amacı, stenozun neden olduğu koroner akıştaki bozulmayı ölçmektir [325]. FFR, yalnızca görsel değerlendirme ile karar vermeye kıyasla, revaskülarizasyon prosedürlerine olan ihtiyacı önemli ölçüde azaltır. Benzer şekilde, kardiyak diyastolde dalgasız dönem olarak adlandırılan belirli bir zamanda, distal koroner basıncın aort basıncına oranı olarak tanımlanan; böylece istirahatte, vazodilatasyonsuz koşullarda hemodinamik değerlendirme yapmamıza olanak sağlayan iFR de kullanılabilir. Dahası iFR'ın, FFR kılavuzlu stratejiye eşdeğer klinik sonuçlar sağladığı gösterilmiştir [326].

FFR değerlendirilirken, stenozdan geçen akış yani mikrovasküler dirençten bağımsız olarak yalnızca maksimum vazodilatasyondaki (lezyonun distalindeki basınç)/(aort basıncı) oranı dikkate alınır. Mikrovasküler hastalık nedeniyle düşük maksimum akış durumlarında FFR'ın yanlış negatif sonuç gösterebileceği ifade edilmiştir [327, 328]. Tersine düşük mikrovasküler direnç varlığında stenozdan geçen yüksek akış hızının neden olduğu daha yüksek bir basınç gradyanı durumunda FFR yanlış pozitif sonuç gösterebilir [329-331].

FFR ve iFR; perkütan tedavi gerekme olasılığı yüksek olan hastalarda, karar alma sürecini yönlendirmek için kullanılır ve dolayısıyla INOCA hastaları açısından faydası kısıtlıdır. INOCA, tanımı gereği anlamlı olabilecek epikardiyal koroner lezyonları dışlar ve işte bu noktada FFR ve İFR, INOCA'da yalnızca sınırlı bir katkı sunabilir.

Epikardiyal koroner arterlerden geçen akımı ölçmek koroner kan akışını tespit etmek için yararlı olsa da, mikrovasküler akım hakkında yalnızca dolaylı bilgi sağlar. Mikrovasküler akımın değerlendirilmesi karmaşıktır, ancak çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. En basit değerlendirme TIMI kare sayısıdır ki, anjiografide kontrast maddenin epikardiyal koroner enjeksiyonu ile elde edilen miyokardiyal dokunun boyanma ve temizlenme hızını tanımlar. Kan akışını mililitre/dakika cinsinden ölçmese de yine de karşılaştırma açısından yararlıdır. Basitçe, kontrast boyanın epikardiyal damarları doldurması için gereken ve genellikle saniyede 25 ila 30 kare olarak elde edilen sineanjiyografik karelerin sayısıdır [332]. Kontrast maddenin miyokardiyal boyanması ne kadar yoğunsa ve temizlenmesi ne kadar hızlıysa, mikrovasküler perfüzyon o kadar iyidir denilebilir [332, 333]. Tıkanıklığı olmayan

epikardiyal koroner arterleri olan hastalarda, (30 kare/sn'de elde edilen görüntülerde) düzeltilmiş TIMI kare sayısı >27 olması, koroner yavaş akış fenomenini ve dolayısıyla MVA'yı gösterir. Bu durum, istirahat vasküler direncinde bir artışa işaret eder ve genelde sigara içici erkeklerde görülür [334, 335].

2.5.7.1. Endotelden Bağımsız Mekanizmaların Değerlendirilmesi

İnvaziv olarak koroner kan akışını; intrakoroner termodilüsyon yöntemi ve intrakoroner doppler yöntemi ile ölçebiliriz.

Koroner akış rezervi (CFR), çeşitli vazoaktif uyaranlara (adenozin, dipiridamol, regadenoson, papaverin vs) yanıt olarak hiperemik kan akışının dinlenme kan akışına bölünmesiyle elde edilen orandır. Koroner akış rezervi; bolus termodilüsyon, sürekli termodilüsyon veya doppler akım hızı kullanılarak hesaplanabilir. Koroner akış rezervi, hem büyük epikardiyal arterler hem de koroner mikrosirkülasyondaki akışın entegre bir ölçüsüdür. Ancak epikardiyal arterlerin obstrüktif hastalığı ekarte edildikten sonra azalmış CFR, mikrovasküler disfonksiyonun bir belirteci olarak kabul edilir [246]. Ancak, koroner darlığın yanı sıra miyokardiyal durum, kardiyak (basınç ve hacim) yük durumu, kan basıncı ve ölçüm anındaki kalp hızı gibi birçok başka etkene duyarlı olduğu için yorumlanmasında dikkatli olunması gerekir [34].

Göğüs ağrısı olup obstrüktif KAH olmayan 1439 hastada, koroner mikrovasküler disfonksiyonun invaziv değerlendirmesinin yapıldığı bir çalışmada, hastaların %30'unda adenozine yanıt olarak anormal CFR saptanmıştır [68].

CFR'yi hesaplamak için gereken maksimum vazodilatasyon ve hiperemi, genellikle adenozin veya dipiridamol gibi endotelden bağımsız vazodilatörlerin uygulanmasıyla elde edilir [67]. Yahut intrakoroner salin uygulanması gibi yeni tekniklerle (yan delikleri olan özel bir kateter aracılığıyla oda sıcaklığında sürekli salin infüzyonu hiperemik sabit bir durum oluşturur) hiperemi sağlanabilir ki, adı geçen vazodilatörlerle aynı etkinlikte olduğu gösterilmiştir; ancak klinik pratikte yerleşmesi için daha çok çalışmaya gereksinim vardır [336].

Adenozin, mikrovasküler damar duvarındaki vasküler düz kas hücrelerindeki A2A reseptörlerini doğrudan uyararak gevşeme ve vazodilatasyona neden olur.

Dipiridamol, adenozin deaminaz ve fosfodiesterazı inhibe ederek aynı yolu dolaylı olarak uyarır ve damar duvarındaki adenozin konsantrasyonunu artırır. Diğer taraftan, bu endotelden bağımsız mekanizmalar daha büyük epikardiyal arterlerde herhangi bir doğrudan vazodilatasyona neden olmaz.

Adenozin/dipiridamol için başlıca kontrendikasyon, şiddetli hipotansiyon, reaktif pulmoner obstrüktif hastalık ve yüksek dereceli atrioventriküler blok gibi kardiyak iletim anormallikleridir. Adenozinin herhangi bir yan etkisi, kısa yarı ömrü nedeniyle hızla azalırken; dipiridamolün daha uzun yarı ömrü genellikle antagonize edici bir metilksantinin, örneğin teofilin ve aminofilinin intravenöz uygulanması gerekebilir.

CFR'nin < 2,0 olması genellikle anormal olup KMD'nin varlığı için anlamlı olarak kabul edilir. Genel olarak termodülisyona dayalı CFR'nin prognostik değerini gösteren çalışmaların çoğu 2,0'lik bir kesme değeri kullanırken, Doppler'e dayalı CFR'nin prognostik etkisini gösteren çalışmalar kesme değeri olarak 2,5 kullanmıştır [68, 228, 337-339]. Ancak sağlıklı kişilerde CFR yaşa ve cinsiyete göre değiştiği için, hastalarda CFR ile ilgili verileri yaş ve cinsiyete göre normal kontrol grubu ile mukayese ederek değerlendirmek gerekir [246, 340].

Yukarıda da kısaca değindiğimiz gibi, CFR'nin mikrosirkülasyonu bağımsız olarak sorgulamak için kullanımı sınırlıdır; çünkü CFR hem epikardiyal arterin hem de mikrosirkülasyonun akım durumunu yansıtır. Ancak bu iki bileşen arasında ayrım yapılmasına izin vermez [341]. Dahası, CFR kalp hızına ve kan basıncına bağımlıdır ve bu nedenle tekrarlanabilirliği sınırlıdır [342].

Bu sebeplerden dolayı, epikardiyal stenozlardan bağımsız olarak, yalnızca mikrosikrülasyona özgü olan, böyelece KMD'nin teşhisinde yardımcı olacak başka bir indeks ihtiyacı gündeme gelmiştir. Bu maksatla, koroner arter distalinde, miyokardiyal perforatör daldan hemen önce intrakoroner basınç ve koroner akım ölçülerek, ölçüm bölgesinin distalindeki kan damarı direnci elde edilebilir. İki direnç indeksi vardır: Basınç ve sıcaklık sensörü kullanılarak bolus termodilüsyon yöntemi ile elde edilen IMR (mikrovasküler direnç indeksi) ile, basınç ve doppler sensörlü bir tel ile elde edilen HMR (hiperemik mikrovasküler direnç). IMR ve HMR; CFR ile

karşılaştırıldığında koroner mikrosirkülatuar direncin spesifik indeksleri olarak kullanılır ve CFR'den farklı olarak epikardiyal koroner arter stenozundan bağımsızlardır [263, 329, 343-347].

Mikrovasküler direnç indeksi (IMR) epikardiyal stenozdan bağımsız olarak KMD'yi teşhis etmek için yararlı, tekrarlanabilir bir araç olarak önerilen invaziv bir fizyolojik ölçüdür ve bu bakımdan CFR'ye üstündür [263, 348, 349]. CFR'nin aksine, IMR pik hiperemide elde edilir; dolayısıyla istirahatteki vasküler tonustan ve (kalp hızı, kan basıncı ve kardiyak kontraktilitede değişiklikler gibi) hemodinamik değişkenliklerden bağımsızdır. Böylece IMR hem daha spesifiktir, hem de hemodinamik varyasyona daha az maruz kalabilen koroner mikro dolaşımın tekrarlanabilir bir ölçüsüdür [350]. IMR yalnızca bir koroner basınç teli ile ölçülür; böylece ek personel ihtiyacı veya karmaşık ekipman ve analizler gerektirmez [351]. Sağlıklı popülasyonlarda IMR'nin normal değeri <25'tir [263]. IMR $\geq$ 25 olması anormaldir ve KMD tanısıyla uyumludur [96, 322].

Hiperemik mikrovasküler direnç (HMR) ise, intrakoroner basıncın hiperemik akım hızına bölünmesiyle hesaplanan ve mikrovasküler direnci değerlendirmek için kullanılan doppler tabanlı bir başka indekstir. IMR'ye benzer şekilde mikrovasküler disfonksiyon göstergelerinden olduğu bulunmuştur [352, 353]. Çalışmalar HMR >2.5 $mmHg \cdot cm^{-1} \cdot s^{-1}$ olmasının KMD ile uyumlu olduğunu ifade etmişlerdir [354]. Bu tekniğin (HMR ölçümünün) ana sınırlaması, doppler hız ölçümleriyle ilgili teknik zorluklardır [96] .

Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalar; mikrovasküler fonksiyonun bağımsız invaziv ve noninvaziv ölçümleri arasındaki korelasyonun HMR ile, IMR'ye göre daha tutarlı olduğu sonucuna varmışlardır [354] . Ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

Diğer taraftan sürekli termodilüsyondan elde edilen ölçümlerin, bolus termodilüsyon ile elde edilen ölçümlere kıyasla daha az değişkenlik gösterdiği ve dolayısıyla daha yüksek oranda tekrarlanabilir olduğu belirtilmiştir [355]. Bu bağlamda son zamanlarda, mutlak koroner kan akışını ve mikrovasküler direnci belirlemek için sürekli termodilüsyon prensibi koroner dolaşıma uygulanmıştır [356, 357]. Burada özel bir katater aracılığıyla salin infüzyonu uygulanıp istirahat akımı,

hiperemik akım ve direnç mutlak olarak ölçülür [358-360]. Mutlak koroner akış ve mikrovasküler direnç, adenozin ile ve adenozinsiz elde edilen invaziv ölçümler arasında yüksek oranda korelasyon göstermiştir ve bu durum, sürekli termodilüsyonun farmakolojik bir mikrovasküler vazodilatör kullanılmadan gerçekleştirilebileceğini doğrulamıştır. Hatta sürekli termodilüsyon yöntemiyle elde edilen akışın, [^{15}O]H2O-PET'ten elde edilen akış ve direnç ölçümleri ile güçlü bir şekilde korele olduğu saptanmıştır [361]. Ancak hiperemik akış ve direnç değerleri, bireyler arası önemli değişkenlikler nedeniyle farklılıklar gösterir. Ayrıca oda sıcaklığındaki tuzlu suyun sürekli intrakoroner infüzyonu sabit durumda maksimal hiperemiye neden olduğundan; teknik, dinlenme akışının kantifikasyonuna izin vermez. Dahası, ölçülen perfüzyon bölgesinin miyokardiyal kütlesini hesaba katmak gerektiği göz önünde bulundurulduğunda, hali hazırda her bir hasta için ayrı ayrı bireysel bazda karar vermek gerekmektedir [362-364].

Bu alanda son zamanlarda birçok çalışmalar yapılmakta ve Direnç Rezervi Oranı (RRR), Mikrovasküler Direnç Rezervi (MRR) gibi yeni, farklı indeksler araştırılmaktadır. Bu bağlamda istirahat mikrovasküler direncinin hiperemik mikrovasküler dirence oranı olarak tanımlanan; tıpkı IMR gibi mikrosirkülasyona özgü, miyokardiyal kütleden bağımsız, ayrıca operatörden de bağımsız (IMR bolus termodilüsyon ile hesaplandığı için az da olsa operatör bağımlılığı olabilmektedir) bir indeks olan mikrovasküler direnç rezervi (MRR) bulunmuştur [365]. MRR, koroner mikrosirkülasyonun vazodilatör kapasitesinin spesifik ve sağlam bir indeksidir [359, 365, 366] Çalışmalar; MRR>2,7 olmasının KMD'nin varlığını neredeyse dışladığını; <2,1'lik bir MRR değerinin ise KMD'nin varlığını doğruladığını göstermektedir. 2,1 ile 2,7 arası ise gri alan olarak ifade edilmiştir [367]. Bir diğer indeks ise Resistance Reserve Ratio (Direnç Rezervi Oranı; RRR)'dır ki, benzer şekilde istirahat mikrovasküler direncinin hiperemik mikrovasküler direncine oranı olarak tanımlanır; ancak MRR'dan farklı olarak hesaplanması akım hızına bağımlıdır. INOCA'lı hastalarda RRR'nin prognostik etkilerinin değerlendirildiği bir çalışmada RRR için kestirim değerinin <2,62 olduğu ifade edilmiştir [368].

Bu yeni indekslerin (RRR ve MRR'nin) prognostik değeri ile ilgili birçok çalışma olsa da; kestirim değerlerinin açıklığa kavuşturulması ve bu yeni indekslerin

koroner mikrovasküler fonksiyonu tahmin etmede (CFR'den üstün olduğunu belirten çalışmalar olsa da) IMR gibi konvansiyonel invaziv indekslerden üstün olup olmadığının belirlenmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır [366, 368-372].

Son tahlilde şunu söylemek mümkündür ki; koroner mikrovasküler disfonksiyon (KMD), azalmış CFR ve bozulmuş mikrovasküler direnç indeksleri (artmış IMR ve HMR, azalmış MRR ve RRR) ile karakterizedir. Güncel kılavuzlar da bu indekslerin sadece birini değil mümkünse hepsini (CFR, IMR, HMR ve ölçülebilirse MRR) ölçmeyi önermektedir, böylelikle daha çok enformasyon sağlanacak ve hastaların tanısı ile ilgili gri zonlar ortadan kaldırılmış olacaktır [33, 74].

2.5.7.2. Endotel Bağımlı Mekanizmaların Değerlendirilmesi

INOCA alttiplerinden MVA'nın patofizyolojisindeki ana mekanizma olan KMD'den ve bunun endotelden bağımsız mekanizmalar yoluyla nasıl teşhis edileceğinden bahsettik. Şimdi de endotel bağımlı mekanizmalar yoluyla INOCA'nın diğer alttipi olan VSA'nın (ya da güncel ifadesiyle koroner epikardiyal vazospazmın) ve MVA'nın bir subgrubu olan koroner mikrovasküler vazospazmın tanısından bahsedeceğiz.

Bazı çalışmalar, invaziv fonksiyonel koroner anjiografi yaparken öncelikle endotel bağımsız parametrelerin tespitini ve ardından da Ach (ya da ergonovin vs) uygulamak suretiyle endotel bağımlı parametrelerin tespitini önermektedirler. Zira önce Ach uygulanması ile vazospazm meydana gelmesi halinde, daha sonra ölçülecek olan endotel bağımsız parametrelerin etkilenebileceğini düşünmektedirler. Ancak diğer taraftan başka çalışmalar ise, ilk olarak endotel bağımsız mekanizmaların değerlendirilmesi için adenozin (veya nikorandil, regadenoson, papaverin, dipiridamol ya da salin infüzyonu) gibi vazodilatörlerin uygulanmasının, damar yatağında hiperdinamik bir durum oluşturacağını ve böylece daha sonra uygulanacak olan endotel bağımlı mekanizmaların hassasiyetini düşüreceğini ifade etmektedirler. Hangi testin önce yapılacağı konusunda kesin bir fikir birliği yoktur [2, 42]. Son tahlilde ise karar; klinisyenin ve merkezin tecrübesine, hastanın klinik durumuna, hasta için şüphelenilen olası tanıya/mekanizmaya bağlı olarak değişebilmektedir.

ESC kılavuzları ve Japon Dolaşım Derneği kılavuzları tarafından anjinası olan ancak koroner arterlerinde obstrüktif lezyonu olmayan hastalarda epikardiyal ve/veya mikrovasküler spazmın değerlendirilmesi için intrakoroner asetilkolin ya da ergonovin provokasyon testi önerilmektedir [142, 205]. Hiperventilasyon testi gibi koroner spazmın provokasyonu için kullanılan diğer testler ise daha az duyarlılık göstermiştir ve bu nedenle sınırlı bir kullanım alanına sahiptir [373].

Asetilkolin (Ach), endotelden NO'yu serbest bırakarak vazodilatör bir etkiye sahiptir ve aynı zamanda vasküler düz kasları güçlü bir şekilde kasar [374]. VSA'lı hastalarda yapılan klinik çalışmalar, intrakoroner Ach'nin selektif enjeksiyonunun yüksek duyarlılık ve özgüllükle koroner spazmı tetiklediğini göstermiştir ve bu test, koroner spazmı anjina pektorisin patogenezi olarak teşhis etmek için bir provokasyon testi olarak belirlenmiştir [375, 376]. Asetilkolin, kısa yarı ömrü nedeniyle koroner spazmın değerlendirilmesi için yalnızca doğrudan koroner arterlere uygulanabilir [377]. Ach testi için genelde LAD arteri kullanılır. LMCA'ya uygulanması durumunda ise CX de değerlendirilmiş olur. İlk testler negatifse ve klinik şüphe yüksekse RCA da test edilerek değerlendirilebilir. Ancak Ach atrioventriküler düğüm üzerinde kolinerjik bir etki gösterdiğinden, özellikle RCA'da veya dominant bir CX'de test edilirken belirgin bradikardi meydana gelebilir. Bradikardi, profilaktik ventriküler pacing ya da atropinle giderilebilir. Alternatif olarak vasküler düz kas hücrelerindeki serotonin 1D reseptörleri aracılığıyla koroner vazospazmı indükleyebilen ergonovin de kullanılabilir. Ancak ergonovinin uzun süreli etkisinin aksine Ach'nin etkisi kısadır, Ach'nın nispeten daha az yan etkisi vardır, ayrıca asetilkolin daha yaygın olarak bulunur. Bu ve benzeri sebeplerden ötürü Ach daha sık tercih edilir [41].

Ach/ergonovin testi yalnızca epikardiyal spazmın varlığını değerlendirmekle kalmayıp aynı zamanda koroner mikrovasküler spazmın tespitinde de yararlıdır. Bu durumda asetilkolin enjeksiyonundan sonra epikardiyal spazm görülmez, ancak iskemik EKG değişiklikleri gelişir ve test sırasında hastanın semptomları oluşur.

Endotelin bütünlüğüne ve düz kas hücrelerinin reaktivitesine bağlı olarak intrakoroner asetilkolin uygulamasının net etkisi vazodilatasyon veya vazokonstriksiyondur. İşlevsel bir endotel, asetilkoline yanıt olarak NO ve endotel kaynaklı hiperpolarizan faktörler salgılar; bu da epikardiyal arterlerde ve koroner

mikrosirkülasyonda vazodilatasyona neden olur [378]. Koroner endotel disfonksiyone ise, Ach uygulanmasına cevap olarak salınan mediatörler yetersizdir; dolayısıyla epikardiyal arterlerde veya mikrosirkülasyonda doğrudan muskarinik düz kas uyarımına bağlı paradoksal vazokonstriksiyon görülür [84]. İnsanlarda koroner arterlerin asetilkoline verdiği fizyolojik yanıt tam olarak anlaşılamamıştır ancak normal insanlarda vazodilatasyonun yanı sıra damar çapının %25'ine kadar vazokonstriksiyonun fizyolojik olabileceği de bildirilmiştir [379, 380].

Bu testlerin nasıl uygulandığı ile alakalı teknik bilgiler bu çalışmanın kapsamı dışındadır dolayısıyla burada yapılış yöntemlerinden bahsetmeyeceğiz. Ancak daha önce yukarıda da bahsetmiş olduğumuz gibi, COVADIS grubu tarafından hem MVA'nın ve koroner mikrovasküler vazospazmın, hem de VSA'nın tanı kriterleri standardize edilerek belirlenmiştir.

Burada yeniden VSA tanı kriterlerinden bahsetmemiz uygun olacaktır:

1. Nitrata yanıt veren anjina— Spontan epizod esnasında, aşağıdakilerden en az biriyle birlilkte:

A. Özellikle gece ile sabahın erken saatlerinde olan istirahat anjinası

B. Egzersiz toleransında belirgin diurnal değişim (sabahları azalır)

C. Hiperventilasyon atağı tetikleyebilir

D. Atakların B-blokerlerle değil, kalsiyum kanal blokerleri ile baskılanması

2. Geçici İskemik EKG Değişikliği—Spontan epizod esnasında, ardışık iki derivasyonda aşağıdakilerden en az birinin olması:

A. ST segment elevasyonu ≥0.1 mV

B. ST segment depresyonu ≥0.1 mV

C. Yeni gelişen negatif U dalgası

3. Koroner arter spazmı— Spontan ya da provokatif bir uyarana (tipik olarak asetilkolin, ergot ya da hiperventilasyon) yanıt olarak, anjina ve iskemik EKG

değişiklikleriyle birlikte, geçici total ya da subtotal koroner arter oklüzyonu (>%90 daralma) olarak tanımlanır.

Spontan ataklar sırasında nitrata yanıt veren anjina belirginse ve spontan ataklar sırasında geçici iskemik EKG değişiklikleri ve koroner arter spazmı kriterleri karşılanıyorsa 'kesin vazospastik anjina' tanısı konur.

Spontan ataklar sırasında nitrata yanıt veren anjina belirginse; ancak geçici iskemik EKG değişiklikleri belirsiz ya da mevcut değilse ve koroner arter spazmı kriterleri belirsizse 'şüpheli vazospastik anjina' tanısı konur.

Ach provokasyon testi esnasında anjiyografide majör epikardiyal daralma/spazm yok iken, tipik anjina gelişerek hastanın semptomatik olması ve iskemik EKG değişikliklerinin görülmesi ise koroner mikrovasküler spazm olarak değerlendirilir [136]. Mikrovasküler spazmda; göğüs ağrısı, iskemik elektrokardiyografik değişiklikler olur ancak asetilkolin veya ergonovin provokasyon testi uygulandığında epikardiyal koroner vazospazm olmaksızın kantitatif koroner kan akımında azalma izlenmektedir [42, 381-383]. Epikardiyal vazospazmda koroner anjiyografide daralma izlenirken mikrovasküler spazmda koroner arterler anjiyografik olarak normaldir [384].

Sonuç olarak invaziv fonksiyonel koroner anjiografiyle, endotel bağımlı ve endotel bağımsız mekanizmaların çeşitli ajanlar uygulanarak değerlendirilmesi, hem INOCA'nın kesin tanısını koymamızı sağlar hem de subgruplarını (MVA ve VSA) belirleyerek uygun tedavi yaklaşımını belirlememize katkıda bulunur.

2.6. TEDAVİ

INOCA hastalarında tedavi, hastaların heterojen bir grubu temsil etmesi nedeniyle zordur.

Tedavi başlıca üç temele dayanmaktadır:

1-Yaşam Tarzı Değişikliği

2-Risk Faktörü Yönetimi

3-Semptomatik Tedavi

2.6.1. Yaşam Tarzı Değişikliği

Yaşam tarzı değişikliği ve risk faktörü yönetimi INOCA'da morbidite ve mortalitenin azaltılmasında temel basamaktır [385]. Öncelikle tüm hastalara yaşam tarzı değişikliği ile risk faktörlerinin yönetilmesi/düzeltilmesi önerilmeli ve semptomatik hastalara antianjinal tedavi reçete edilmelidir. Bu konuda hastalara verilecek eğitim, hastaların yaşam tarzı değişikliğinin ve tedavilerin potansiyel faydalarının önemini anlamalarını sağlar. Böylelikle hastalar tedavi sürecine aktif olarak dahil olurlar.

Sigara kullanımı mikrovasküler fonksiyonları olumsuz etkiler, ayrıca vazospazma neden olur; dolayısıyla sigaranın bırakılması önerilir ve tedavinin temel bir bileşenidir. Psikososyal stres faktörleri de, mikrovasküler tonusu etkileyebilir. Stres yönetimi, semptomların kontrol altına alınmasında önemlidir.

Hastalara sağlıklı beslenmeleri, düzenli egzersiz yapmaları, sigarayı bırakmaları, obeziteden kaçınıp ideal kiloda olmalarını sağlamaları konusunda, ayrıca stres yönetimi ve kan basıncı kontrolü gibi hususlarda profesyonel destek sağlanmalı; daha da önemlisi hastalar bu sürecin bir parçası haline getirilmelidirler [74, 386].

Bilişsel davranışçı terapi ve diğer psikolojik tedaviler, programlanmış egzersiz ve kardiyak rehabilitasyon gibi farmakolojik olmayan tedavilerin etkili olduğu öne sürülmüştür ve bu tedaviler yaşam tarzı değişikliğinin bir parçası olarak düşünülmelidirler [387, 388].

2.6.2. Risk Faktörü Yönetimi

Geleneksel KAH risk faktörleri olan hipertansiyon, dislipidemi, obezite, sigara ve diyabet; INOCA patogenezine katkıda bulunabilir. Risk faktörü

yönetiminin önemi, hastalığın ilerlemesindeki ve komplikasyonların gelişmesindeki önleyici etkisi, ayrıca sağ kalım üzerindeki faydası hasta merkezli bir yaklaşımla tartışılmalıdır.

Tüm hastalarda yaşam tarzı değişikliği (sağlıklı diyet, egzersiz yapma ve sigarayı bırakma) sağlanması; ayrıca hipertansiyon, dislipidemi ve diyabeti hedef alan kılavuz odaklı tedavilerle optimal kardiyovasküler risk faktörü kontrolünün sağlanması, kardiyovasküler olayları azaltmak ve prognozu iyileştirmek için esastır.

Bu bağlamda, güncel ESC kılavuzunda oral SGLT-2 inhibitörleri ve GLP-1 reseptör agonistleri, kardiyovasküler olayları azaltmak için tip 2 DM ve KKS'li hastalarda önerilmektedir [74]. Diğer taraftan metforminin, diabetes mellitusu olmayan MVA'lı hastalarda dahi endotel fonksiyonunu iyileştirdiği ifade edilmiştir [389]. Benzer şekilde etkili antihipertansif tedavinin de yapısal ve fonksiyonel remodellingi tersine çevirerek mikrosirkülasyonu düzelttiği gösterilmiştir.

2.6.3. Semptomatik Tedavi

Yukarıda da ifade etmiş olduğumuz gibi INOCA'lı hastalarda tedavisi, hastaların heterojen bir grubu temsil etmesi ve randomize çalışmaların eksikliği nedeniyle zordur. Ancak vurgulanması gereken hususlardan ilki; antianjinal ya da semptomatik tedaviler ile bir sağkalım yararı elde edilemediği ve bu tedavilerin hastanın yakınmalarının giderilmesi için verildiğidir [390-392].

Semptomatik tedavinin seçimi, birinci basamak (beta blokerler, KKB'ler) ve ikinci basamak ilaçları (uzun etkili nitratlar, nikorandil, ranolazin, ivabradin, trimetazidin) içeren kademeli bir yaklaşımdan oluşur. KKS'de semptom kontrolü için verilen tıbbi tedavi, her hastanın hemodinamik profiline (tansiyon, kalp hızı), eşlik eden hastalıklara, hastanın kullandığı diğer ilaçlara göre seçilmelidir. Ayrıca hastadaki miyokard iskemisinin patofizyolojik temeli de dikkate alınmalıdır. Örneğin VSA'lı bir hasta için betablokerler yerine KKB tercih edilmelidir. Dolayısıyla medikal tedaviyi düzenlerken çok yönlü düşünmek önemlidir. Antianjinal ilaç tedavisi stratejisi, güncel KKS kılavuzlarında belirtildiği şekilde verilmelidir.

Beta Blokerler: β-blokerler genellikle KMD tedavisinde etkilidir ve MVA hastalarında birinci basamak ilaç olarak kullanılır. Beta blokerler kalp hızını düşürür, kalbin oksijen ihtiyacını azaltır, aynı zamanda diyastol süresini uzatarak miyokardiyal perfüzyonu artırırlar. Dolayısıyla kontrendikasyon olmadığı sürece güncel kılavuzlar MVA hastalarında betablokerleri önermektedirler [74]. Ancak, mikrovasküler veya epikardiyal spazmı olan hastalarda β-blokerlerin (özellikle vazodilatasyon özelliği olmayanların) kullanımı konusunda dikkatli olunmalıdır. Çünkü bu ajanlar koroner dolaşımdaki α-adrenerjik reseptörleri açığa çıkararak koroner vazokonstriksiyonu artırabilirler. Dolayısıyla altta yatan mekanizmanın koroner mikro veya makrospazm olduğu hastalarda betablokerler kullanılmaz.

Kalsiyum Kanal Blokerleri: Kalsiyum kanal blokerlerinin KMD'li hastalarda semptomları ve egzersiz stres testi parametrelerini iyileştirdiği gösterilmiştir [393] . Ayrıca asetilkolin testinden sonra epikardiyal veya mikrovasküler spazm kanıtı olan hastalarda (yani VSA'da ve koroner mikrovasküler vazospazmda), KKB'ler birinci basamak tedavi olarak düşünülmeli ve gerekirse yüksek dozlarda verilmelidir.

Nitratlar: Nitratlar epikardiyal koroner arterlerde mikrodamarlara kıyasla farklı etkilere sahiptir ve nitratların baskın etkisi epikardiyal koroner arterlerdeki düz kaslar üzerinedir [394-396]. Bu da VSA' da önemli bir tedavi ajanı olarak kullanılmasına yol açmıştır. Nitratlar NO-cGMP yolu üzerinden vasküler düz kas hücresi gevşemesine aracılık ederler. Ayrıca periferik venöz dilatasyon sayesinde ön yükte azalmaya, dolayısıyla sol ventrikül duvar stresinde ve miyokardiyal oksijen ihtiyacında da azalmaya yol açarlar. Nitratlar, kan basıncını da düşürerek kardiyak işyükünü azaltırlar. Ancak nitratların mikrosirkülasyon üzerinde etkisi olmadığından, MVA'lı hastalarda sıklıkla etkisizdir, zayıf tolere edilir ve hatta çalma etkisi nedeniyle MVA hastalarında semptomları kötüleştirebilirler [397, 398].

RAAS Blokerleri: ACE-İ/ARB'lerin KMD'li hastalarda CFR'yi düzelttiği ve miyokardiyal kan akışını iyileştirdiği gösterilmiştir [399-403]. Benzer şekilde WISE ve WARRIOR çalışmaları, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin CRF'yi düzeltebileceğini ve anjinayı azaltmada etkiliği olduğunu göstermiştir [385, 402]. Bu nedenle INOCA'lı hastaların ACE-I, ARB kullanımından fayda görebileceği düşünülmektedir. Güncel kılavuz da benzer şekilde KMD'li hastalarda ACE-İ, ARB

kullanımını desteklemektedir [74]. Diğer taraftan spironolaktonun da diyabetik hastalarda KMD'yi düzeltmede faydalı olduğu gösterilmiştir [404].

Statinler: Statinlerin LDL seviyelerini ve dolayısıyla kardiyovasküler riski azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. IVUS kullanan çok sayıda statin çalışması; statinlerin koroner endotel ve vasküler düz kas fonksiyonunu iyileştirerek koroner arterlerde aterosklerozun ilerlemesini önlediğini ve hatta gerilettiğini göstermiştir ve bu; obstrüktif olmayan KAH'lı bireylerde dahi gösterilmiştir [405, 406]. Dahası, vasküler inflamasyonun azaltılması ve endotel fonksiyonunun iyileştirilmesi dahil olmak üzere pleotropik etkileri de vardır [407-409]. Stres testi sırasında iskemisi mevcut olup normal koroner anjiyografileri olan anjinalı hastalarda yapılan randomize bir çalışmada, bu hastalara 6 ay boyunca statin artı ACE-I (atorvastatin ve ramipril) verilmesi ile Seattle Anjina skorunda ve egzersiz süresinde plaseboya kıyasla iyileşme olduğu saptanmıştır [410]. Veriler, statinlerin CFR'yi iyileştirmek için kullanımını desteklemektedir [408, 411-413].

Statinlerin INOCA'da faydalı etkileri olduğu gösterilmiştir dolayısıyla ciddi yan etkiler veya kontrendikasyonlar olmadığı sürece INOCA hastalarına statin önerilmektedir [398]. Statin tedavisine rağmen hedef LDL düzeyi yakalanamayan hastalar için ezetimib, PCSK9 inhibitörleri ya da bompedoik asit; ilgili kılavuz öneri ve açıklamalarına göre değerlendirilebilir.

İvabradin: Bradikardik etkileriyle miyokardiyal oksijen ihtiyacını azaltan bir diğer ajan olan ivabradin, seçilmiş MVA hastalarında anjinal semptomları iyileştirebilir, ancak rolü hala tartışmalıdır. Güncel kılavuzlarda da özellikle LV ejeksiyon fraksiyonu düşük hastalarda önerilmekte, ancak LVEF korunmuş hastalarda önerilmemektedir [414].

Nikorandil: Nicorandil, iki farklı mekanizmaya sahip bir nikotinamid esteridir. Hem ATP duyarlı potasyum kanallarını açmak suretiyle koroner arteriyolleri genişletir, hem de nitrat donörü olmak vasfı ile sistemik venleri ve epikardiyal koroner arterleri genişletir. Böylece koroner kan akışını artırır, ön yükü ve ard yükü azaltır [415]. KKS'de nikorandilin faydalı olduğuna ve anjinal semptomarı azalttığına dair çalışmalar mevcuttur. ESC 2024 KKS kılavuzunda da ikinci basamak tedavi seçeneklerinden birisi olarak, sınıf 2b endikasyon ile önerilmiştir [74].

Trimetazidin: Mitokondrilerdeki mitokondriyal 3-ketoasil koenzim A tiyolaz enzimini inhibe eden trimetazidin, miyokardiyal yağ asidi oksidasyonunun inhibisyonu ve buna bağlı olarak glikoz oksidasyonunun uyarılması yoluyla mitokondriyal metabolizmayı iyileştirir. Trimetazidin koroner akım, kontraktilite, kan basıncı veya kalp hızı üzerinde etki göstermez. Trimetazidin reaktif oksijen türleri tarafından oluşturulan membran hasarını sınırlar, antioksidan etkileriyle dokuyu serbest radikallerden korur, hücre içi ATP düzeylerini korur. 2024 KKS kılavuzunda ikinci basamak tedavi seçeneklerinden birisi olarak, sınıf 2b endikasyon ile önerilmiştir [74].

Ranolazin: Ranolazin, transmembran geç sodyum akımını inhibe ederek etki gösterir. Böylelikle sodyuma bağımlı kalsiyum kanallarının aktivitesinin azalmasına yol açarak hücre içi kalsiyum seviyelerinin düşmesine neden olur. Bu sayede iskemi esnasında kalsiyum overloadını önler. Güncel kılavuza göre KKS'li hastalarda betablokerler ya da KKB'ler ile yeterli semptom kontrolü sağlanamayan hastalar için ranolazin önerilmiştir [74]. INOCA'lı hastalarda ranolazinin faydalı sonuçları gösterilmiştir [416, 417].

Rho kinaz inhibitörleri: Koroner arter spazmı, esas olarak vasküler düz kasın kasılabilirliğindeki artıştan kaynaklanan lokal bir hiperreaktivitedir. Vasküler düz kas kasılması ve gevşemesinin düzenlenmesinde miyozin hafif zincirinin fosforilasyonu ve Rho-Kinaz aktivitesi merkezi bir rol oynar [418-421]. Rho-kinaz, hücre içi kalsiyum konsantrasyonundan bağımsız bir şekilde vasküler düz kasın kasılma-gevşemesini düzenleyen önemli bir hücre içi sinyal molekülüdür [422]. Bu kritik noktada devreye giren selektif bir Rho-Kinaz inhibitörü olan fasudil ise bu mekanizmayı tersine çevirerek spazmı engeller [39, 423, 424]. Böylece iskemiyi önlediği ve IMR'si artmış olan hastalarda mikrovasküler direnci azalttığı gösterilmiştir.

Endotelin-1 inhibitörleri: Endotelin-A reseptörleri üzerinde etkili olan güçlü bir vazokonstriktör olan endotelin-1'in inhibisyonunun da semptomları iyileştirebileceği ve egzersiz toleransını artırabileceği düşünülmüştür. Ancak bu amaçla Zibotentan üzerine yapılan güncel bir çalışmada beklenen etki gösterilememiştir [425]. Dolayısıyla bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Östrojen: Kadın cinsiyet hormonu östrojenin güçlü bir vasküler koruyucu etkisi vardır. Postmenopozal kadınlarda östrojen seviyeleri düşer ve bu durum menopozdan sonra kadınlarda vasküler riskin artışını en azından kısmen açıklar. KMD'li hastaların çoğu östrojen eksikliği olan postmenopozal kadınlar olduğundan, östrojen replasman tedavisi yoğun bir şekilde incelenmiştir. Ancak yapılan çalışmalarda östrojen tedavisinin olumlu etkileri gösterilememiştir [52]. Dolayısıyla şu anda KKS'de (ve dolayısıyla INOCA'da) östrojen tedavisi önerilmemektedir.

Antidepresanlar: INOCA'lı hastalarda anksiyete ve depresyonun daha fazla olduğunu bildiren çalışmalar vardır [426]. Kardiyak nosisepsiyon bazı MVA hastalarında anjina nedeni olabileceğinden, tedavide trisiklik antidepresanlar önerilmiştir [159]. İmipramin gibi düşük doz trisiklik antidepresanların kullanımının INOCA hastalarında semptomların şiddetini azaltmada yardımcı olabileceğine dair çalışmalar da mevcut olsa da klinik pratikte rutin kullanımına dair sağlam kanıt yoktur.

Ksantin türevleri (aminofilin, bamifilin): Adenozin reseptör blokajına bağlı antialgojenik bir etki elde etmek için kullanılabilir. Bununla birlikte bu ilaçların faydalı etkileri, koroner kan akışının iskemik alanlara redistribusyonundan kaynaklanmasıyla ilişkili olabilir [427]. Hali hazırda bir kılavuz önerisi olmayıp klinik pratikte rutin kullanımı bulunmamaktadır.

Aspirin: Aspirin, siklooksijenaz-1'i baskılayarak tromboksan A2 üretimini inhibe edici etkisi nedeniyle kardiyovasküler olayları önlemek için, hem akut koroner sendromlarda hem de kronik koroner sendromlarda önerilmektedir. Öte yandan kanama riskini artırdığı da bilinen bir gerçektir.

Şunu söylemek mümkündür ki; INOCA'nın tıbbi tedavisi şu anda büyük ölçüde ampiriktir. INOCA hastalarında antitrombotik tedavinin rolü ise henüz belirlenmemiştir [74]. Bu nedenle, farklı endotipler için semptomları ve sonuçları iyileştirmede antianjinal tedavilerin etkinliğini belirlemek için prospektif randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır [74]. Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği kronik stabil anjina kılavuzları miyokard iskemisi olan ve obstrüktif koroner arter hastalığı olmayan hastalarda aspirin kullanımını önermektedir, ancak bu güçlü

bir öneri değildir [159, 428]. VSA'lı hastalarda ise aspirinin semptomları şiddetlendirebileceği bildirilmiştir [429]. Dolayısıyla önemli organik stenozu olmayan VSA'lı hastalara aspirin önerilmemektedir [430-433]. Diğer taraftan, önemli organik stenozla komplike olan VSA lı hastalar ise antiplatelet tedavi almalıdır [163].

Kolşisin: Özellikle son yıllarda KKS'li hastalarda kullanımına yönelik önerileri artan kolşisin, anti inflamatuvar etkileriyle kardiyoprotektif bir ajan olarak klinik pratiğimize girmiştir [74]. Ancak INOCA hastalarında kullanımı ile ilgili net veri bulunmamaktadır.

Koroner sinüs okluzyon cihazları: Refrakter anjina tedavisi için koroner sinüs okluzyon cihazı tedavisi son tercihlerden biri olarak yer almaktadır. Koroner sinüs okluzyon cihazı tedavisinin temel amacı koroner sinüs kan basıncında kontrollü bir artış sağlamak ve böylece retrograd miyokardiyal perfüzyonu artırarak miyokardiyal iskemiyi azaltmaktır. Ancak koroner sinüs okluzyon cihazları, güncel kılavuzlarda yalnızca 2b endikasyon ile önerilmekte olup, bu konuda daha çok randomize klinik çalışmaya ihtiyaç vardır [74].

ICD İmplantasyonu: VSA'lı hastalarda uzamış epikardiyal koroner spazm vakalarında STEMI ve hatta ani kardiyak ölüm meydana gelebileceği ifade edilmiştir. Dolayısıyla VSA'lı hastalarda; koroner spazmla ilişkili hastane dışı kardiyak arrest de dahil olmak üzere VT/VF vakalarında, maksimum medikal tedavi verilmesinin yanı sıra, ICD implantasyonu da düşünülmelidir [163].

Sempatektomi: Koroner spazm patogenezinde otonomik disfonksiyonun rol oynadığı düşünülmektedir. Sempatik ve parasempatik sinir sistemleri arasındaki dengesizliğin koroner spazmı tetikleyebileceği, ayrıca sempatik sinir sistemi aracılığıyla trombosit agregasyonunun indüklenmesiyle koroner spazm gelişebileceği ifade edilmiştir. Dolayısıyla sigarayı bırakma, zihinsel stresin ortadan kaldırılması gibi sıkı yaşam tarzı değişikliklerine ve risk faktörü modifikasyonuna rağmen, çok sayıda farklı tipte koroner vazodilatör ajan kullandığı halde artmış sempatik tonusla ilişkili sık angina pektoris atakları olan ya da sık ICD şoklaması dahil olmak üzere ölümcül majör vazospastik ataklar yaşayan hastalarda; stellat ganglion blokajı ve/veya torasik sempatektomi uygulanması son çare olarak düşünülebilir [163].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu bölümde araştırmanın amacı ve önemi, araştırmanın hipotezleri, çalışma grubu, verilerin toplanması ve analizine yönelik bulgular yer almaktadır.

3.1. ARAŞTIRMANIN AMACI VE ÖNEMİ

Koroner arter hastalığı dünya çapında mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. Ancak anjinası ya da anjina eşdeğeri semptomları olup, miyokard iskemisinin nesnel kanıtı olan hastaların yaklaşık %50'sinde koroner anjiyografide herhangi bir majör epikardiyal damarda >%50 darlık olarak tanımlanan obstrüktif koroner arter hastalığı bulunmamaktadır. Obstrüktif koroner arterlerin olmadığı miyokardiyal iskemi (INOCA); düşük yaşam kalitesine, tekrarlayan hastane yatışlarına, olumsuz kardiyovasküler sonuçlara ve mortaliteye katkıda bulunduğu giderek daha fazla kabul edilen bir kronik koroner sendromdur. Bu hastalar klinisyene çeşitli şikayetlerle başvurabilmekte, bu durum da klinisyenler için tanısal anlamda zorluk oluşturabilmektedir.

Bu çalışmada amaç, anjina ve dispne şikayetleri olan INOCA hastaları arasında ekokardiyografi ve laboratuvar parametreleri açısından fark olup olmadığını inceleyerek, INOCA hastalarındaki farklı prezentasyonların sebebinin anlaşılmasına katkı sağlamak, böylece bu hasta popülasyonuna yönelik tanı, takip ve tedavi alanında literatüre bilimsel bir katkı sağlamaktır.

3.2. ÇALIŞMA GRUBU

Bu çalışmaya Ekim 2023 ile Ekim 2024 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji polikliniğine anjina ya da efor dispnesi semptomları ile başvuran ve Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinde iskemi saptanan; ancak iskemisinin etiyolojisine ve tedavisine yönelik yapılan invaziv Koroner Anjiografisinde, INOCA kavramının tanımında ifade edildiği şekilde, herhangi bir koroner arterde obstrüktif (%50 den daha fazla) lezyon saptanmayan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma kriterlerini sağlayan hastalar; anjina şikayeti ile başvuranlar ve (anjina eşdeğeri olarak kabul edilen en sık semptom dispne olduğu için) dispne şikayetiyle başvuranlar şeklinde iki ana gruba ayrılmıştır. Hastaların geçmiş kayıtları

ve detaylı poliklinik bilgileri, laboratuvar tetkikleri, elektrokardiyografileri (EKG), ve daha önceden tarafımca yapılmış olan ekokardiyografi görüntüleri üzerinden çalışma tek merkezli ve retrospektif olarak planlanmıştır.

Kabul ve dışlama kriterlerine uyan 54 hasta araştırma kapsamına alınmıştır.

Araştırmaya dahil edilme ve dışlanma kriterleri aşağıda sunulmuştur.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri:

1. Ekim 2023 ile Ekim 2024 tarihleri arasında Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji polikliniğine anjina ya da dispne şikayetiyle ile başvuran ve Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinde iskemi saptanan; ancak invaziv Koroner Anjiografisinde herhangi bir koroner arterde %50'den daha az lezyonu olan hastalar
2. FONET sistemi üzerinden tarandığında, laboratuvar parametreleri, elektrokardiyografileri (EKG) verileri olan ve ekokardiyografilerinin daha önceden tarafımca yapılmış olduğu hastalar.

Araştırma Dışlama kriterleri:

1. 80 yaş ve üzerinde olması
2. 18 yaş ve altında olması
3. Kalp kapak cerrahisi, perkütan balon valvüloplasti ya da TAVİ öyküsü olması
4. Orta veya ciddi kalp kapak hastalığı olması
5. ASD, VSD ya da herhangi bir konjenital kalp hastalığı olması
6. Sinüs ritmi dışında EKG'sinde başka bir ritim olması
7. Herhangi bir elektrofizyolojik ablasyon öyküsü olması
8. LVEF'nin %60'dan düşük olması (herhangi bir duvar hareket kusuru olması, yani sistolik disfonksiyon olması)
9. Septik şok ile takip edilen hastalar
10. Ciddi anemi, akut masif kanama geçiren hastalar
11. Tirotoksikoz ile takip edilen hastalar
12. Yetersiz ekokardiyografik görüntü
13. Koroner revaskülarizasyon öyküsü olması

14. Kardiyomiyopati olması
15. Herhangi bir nörolojik hastalık ya da SVO öyküsü olması
16. Herhangi bir pulmoner hastalık öyküsü olması
17. Herhangi bir romatolojik hastalık öyküsü olması
18. Aktif hepatobilier hastalık öyküsü olması
19. EKG'de komplet RBBB ya da LBBB olması
20. Herhangi bir kanser tanısı ya da öyküsü olması
21. Herhangi bir nefrolojik hastalık öyküsü olması, hemodiyaliz öyküsü olması ya da GFR<50 olması
22. Sistemik inflamatuar hastalık öyküsü olması
23. Herhangi bir hematolojik hastalık öyküsü olması
24. Hastanın hem anjina hem de dispnenin eş baskın olarak bulunması
25. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinde infarkt saptanması

3.3. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışma; T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji polikliniğine başvurup, araştırmaya dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun olan hastaların Ekim 2023 ile Ekim 2024 arasındaki tarihlerde verilerinin taranması sonrasında, hastaların poliklinik takip kartlarından ve HBYS sistemi üzerinden retrospektif olarak yapılmış ve veri toplama formuna kaydedilmiştir.

Çalışma kriterlerine uyan toplamda 54 hasta tespit ettik. Bu hastaların 30 tanesi tarafımıza efor dispnesi ile başvurmuş, 24 tanesi ise anjinal yakınmalar ile gelmişti.

Hastaların kardiyoloji poliklinik kontrolleri esnasında şu araştırma verileri elde edilmiştir: hastaların poliklinik formlarındaki şikayetleri, ek hastalıkları, kullandıkları ilaçlar, hastaların klinik bulguları, MPS sonuçları, laboratuvar parametreleri, EKG'leri, EKO'ları, KAG sonuçları ve değerlendiren hekimin görüşleri.

3.4. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZLERİ

Araştırmanın amacına ulaşılabilmek için bazı hipotezler ortaya konmuştur.

Hipotez 1:Anjina ya da dispne ile başvuran INOCA'lı hastaların kan parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

Hipotez 2:Anjina ya da dispne ile başvuran INOCA'lı hastaların, elektrokardiyografik değerlendirmeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

Hipotez 3:Anjina ya da dispne ile başvuran INOCA'lı hastaların konvansiyonel ekokardiyografik parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

Hipotez 4:Anjina ya da dispne ile başvuran INOCA'lı hastaların strain ekokardiyografi parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.

Hipotez 5:Miyokard Perfüzyon Sintigrafisindeki iskemi miktarı arttıkça, sol atriyal ya da sol ventriküler strain parametrelerindeki bozulma istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmaktadır.

Hipotez 6:Sol atriyal ya da sol ventriküler strain parametrelerindeki bozulma ile biyokimyasal parametrelerdeki bozulmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğuna Shapiro-wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri, skewness ve kurtosis değerleri, histogram grafikleri ile karar verilmiştir. Normal dağılıma uyan sayısal değişkenler ortalama±standart sapma, normal dağılıma uymayan sayısal değişkenler ise ortanca (minimum-maksimum) şeklinde ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı (yüzde dağılımları) şeklinde ifade edilmiştir. Normal dağılıma uyan sürekli sayısal değişkenlerin bağımsız gruplar arası karşılaştırmalarında Student's t-test, normal dağılıma uymayan sürekli sayısal değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında ise bunun non-parametrik karşılığı olan Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Sürekli sayısal değişkenlerin birbiri ile korelasyonlarını incelemek adına normal dağılıma uyanlar için Pearson korelasyon

testi, normal dağılıma uymayanlar için Spearman korelasyon testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin bağımsız gruplar arası karşılaştırmalarında ise yerine göre Fisher's Exact test ve Yates düzeltmeli ki-kare testi kullanılmıştır.

Katılımcıların bazı parametre değerlerinin MPS'de ≥%10 iskemiyi öngörme yeteneğini değerlendirmek için ROC eğri analizleri yapılarak bireysel ayırt edici değerleri ve eğri altında kalan alanları (EAA) hesaplanmıştır. ROC analizinde cutoff değerleri, youden indeksi kullanılarak tanımlanmıştır.

Bağımlı değişken üzerinde anlamlı etkisi olabileceği değerlendirilen değişkenler ile modeller oluşturularak çok değişkenli, ikili lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Lojistik regresyon analizi sonuçları tahmini rölatif risk (Odds Ratio-OR), %95 güven aralığı (GA) ve istatistiksel anlamlılık düzeyi ile sunulmuştur.

Tüm testlerin analizinde $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiş ve bu analizler SPSS 25.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

Ekim 2023 ile Ekim 2024 arasında T.C Sağlık Birimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Polikliniğine başvuran hastalardan, kabul ve dışlama kriterlerine uygun olan toplam 54'ü çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırmaya katılan hastaların tamamında (n=54) miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi saptanmıştır. Hastalar 41-76 yaş aralığında ve ortalama yaş 58,0 ± 7,8 yıl idi. Araştırmanın %33,3'ünü (n=18) erkekler, %66,7'sini (n=36) kadınlar oluşturmuştur. Vücut kitle indeksine (VKİ) bakıldığında; 5 hasta (%9,2) normal kilolu, 11 hasta (%20,4) fazla kilolu, 28 hasta (%51,9) birinci derece obez, 8 hasta (%14,8) ikinci derece obez, 2 hasta (%3.7) morbid obez idi. Tüm populasyona bakıldığında ise hastaların ortalama VKİ 31,6 kg/m² idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların %48.1'i (n=26) sigara içicisi olup sigara içenlerde ortalama 21,1 ± 13,8 paket-yıl sigara içiciliği mevcuttu. Hastaların %35,2'sinde DM (n=19) ve %64,8'inde HT (n=35) vardı. Birinci dereceden yakınlarında (erkek yakınlarında 55 yaşından önce, kadın yakınlarında 65 yaşından önce) koroner arter hastalığı öyküsü olması olarak ifade edilen aile öyküsü pozitifliği %29,6 (n=16) hastada mevcuttu. Hastaların %44,5'inin (n=24) kardinal şikayeti anjina, %55,5'inin (n=30) kardinal şikayeti ise efor dispnesi idi ve tüm hastalar semptomatikti. Hastaların anjina ya da dispne şikayetlerine göre klasifikasyonları (CCS sınıfı ya da NHYA sınıfı) tablo 4.1'de ifade edilmiştir. Ayrıca Tablo 1'de araştırma kapsamına alınan tüm hastaların bazal demografik özellikleri yer almaktadır.

Tablo 1. Hastaların bazı sosyodemografik ve klinik özellikleri (n=54)

	n	%
Yaş (yıl)	Ort±SS=58,0±7,8, Ortanca (min-mak)=59 (41-76)	
Cinsiyet		
Erkek	18	33,3
Kadın	36	66,7
Boy (cm)	Ort±SS=164,2±8,5, Ortanca (min-mak)=164 (148-180)	
Kilo (kg)	Ort±SS=85,7±12,7, Ortanca (min-mak)=85 (57-115)	
VKİ (kg/m²)	Ort±SS=31,6±12,7, Ortanca (min-mak)=32,3 (22,6-41,6)	
Zayıf (<18,5)	-	-
Normal kilolu (18,5-24,9)	5	9,2
Fazla kilolu (25-29,9)	11	20,4
1. Derece obez (30-34,9)	28	51,9
2. Derece obez (35-39,9)	8	14,8
3. Derece (morbid) obez (≥40)	2	3,7
BSA (m^2)	Ort±SS=1,9±0,2, Ortanca (min-mak)= 1,9 (1,6-2,3)	
Sigara kullanımı		
Evet	26	48,1
Hayır	28	51,9
Sigara, paket-yıl (n=26)	Ort±SS=21,1±13,8, Ortanca (min-mak)=18 (1-60)	
Kronik Hastalık		
DM	19	35,2
HT	35	64,8
Ailede KAH öyküsü (Heredite) varlığı	16	29,6
Yakınma		
Anjina	24	44,4
Dispne	30	55,6
CCS anjina sınıfı (n=24)		
1	18	75,0
2	5	20,8
3	1	4,2
NYHA evresi (n=30)		
1	7	23,3
2	15	50,0
3	6	20,0
4	2	6,7

Sütun yüzdeleri verilmiştir. *Kısaltmalar metin içerisinde belirtildiği gibidir.

Çalışmaya alınan hastaların EKG kayıtları incelendiğinde; hastaların %65,8 inin (n=35) EKG'si tamamen normal, %35,2'sinin EKG'sinde ise normal sinüs ritmi olmakla birlikte anlamlı olmayan değişiklikler (non-spesifik minimal ST, T değişiklikleri ile kardiyak aksda hafif değşiklikler) vardı. Hiçbir hastada komplet dal bloğu yoktu. Hastaların kalp hızı, QRS süresi, düzeltilmiş QT mesafesi süresi, PR mesafesi süresi normal sınırlar içerisindeydi. Diğer elektrokardiyografik parametreler ve dağılımları aşağıda tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Hastaların bazı EKG özellikleri

EKG özellikleri	Ort±SS	Ortanca (min-mak)
Kalp hızı (atım/dk)	73,9±12,3	71 (49-101)
QRS süresi (ms)	84,3±12,1	83 (60-126)
Düzeltilmiş QT süresi (ms)	415,8±22,5	414 (382-478)
PR mesafesi (ms)	154,9±21,1	158 (114-194)
EKG'de patoloji, n (%)		
Normal	35 (64,8)	
Non-spesifik değişiklik	19 (35,2)	

Sütun yüzdeleri verilmiştir. *Kısaltmalar metin içerisinde belirtildiği gibidir.

Hastaların konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerine bakıldığında ise bütün hastaların (n=54) sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %60 olup hiç bir hastada sol ventrikül duvar hareket kusuru yoktu. Ortalama sol ventrikül diyastol sonu çapı 47,8±3,5 mm, ortalama sistol sonu çapı 31,3±3,4 mm, ortalama TJV 2,3±0,3 m/s, ortalama SPAP 27,1±6,7 mmHg, ortalama LAVI 33,6±10,2 mL/m², mitral kapak üzerinden alınan ortalama mitral (E)/(E' ortalama) 7,96±2,45 , ortalama RVSM 11,1±1,8 , ortalama TAPSE değeri 22,9±3,4 olarak bulunmuştur. Hastaların %94,4'ünde (n=51) mitral kapak üzerinden PW doppler yöntemi ile ölçülen E ve A dalgalarına göre evre-1 diyastolik disfonksiyon saptanmış olup %5,6'sında (n=3) ise normal diyastolik fonksiyon izlenmiştir. Hastaların %33,3'ünde (n=18) epikardiyal yağ yastıkçığı belirgin (TTE'de parasternal uzun eksen görüntüde, sistol sonunda ölçülen sağ ventrikül serbest duvar epikardiyal yağ kalınlığının 7 mm ve üzerinde

olması [434]) olarak izlenmiştir. Ayrıca hastaların diğer ekokardiyografik parametreleri aşağıda tablo 3 ve tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Hastaların bazı EKO parametre değerleri

	Ort±SS	Ortanca (min-mak)
IVS (mm)	10,5±1,7	10 (8-15)
LVPW (mm)	9,0±1,5	9 (6-12)
Diyastol (mm)	47,8±3,5	48 (39-58)
Sistol (mm)	31,3±3,4	31 (22-38)
Asendan aorta çapı (mm)	32,9±3,7	33 (26-43)
LVEF (%)	60,0±0,0	60 (60-60)
SPAP (mmHg)	27,1±6,7	26 (18-50)
TJV (m/s)	2,3±0,3	2,3 (1,8-3,3)
RA çapı (mm)	32,9±4,7	33 (14-41)
RV bazal çapı (mm)	33,6±3,6	34 (26-39)
RV mid çapı (mm)	28,1±5,0	28 (18-42)
RV uzun aks (mm)	66,8±6,2	66 (55-80)
RA alanı (cm^2)	13,4±1,9	13,5 (10,0-16,5)
Dört boşlukta LA alanı (cm^2)	16,2±3,3	16 (11-26)
İki boşlukta LA alanı (cm^2)	17,0±3,1	17 (10-25)
LA çapı (mm)(parasternal)	36,2±3,7	36 (28-47)
LA uzun çapı (mm)	52,4±5,0	51 (42-66)
LAVI (mL/m^2)	33,6±10,2	32,1 (19,3-64,2)
Deselerasyon zamanı (ms) (n=49)	134,4±51,0	137 (30-266)
Mitral E (cm/s) (n=52)	63,8±13,2	60 (40-95)
Mitral A (cm/s) (n=52)	82,3±15,0	80 (50-125)
E´ lateral (cm/s) (n=50)	9,8±2,3	10 (5-15)
A´ lateral (cm/s) (n=50)	11,3±3,3	12 (5-26)
E/E´ lateral (n=50)	6,10±1,78	5,84 (3,63-12,00)
E/E´ septal (n=50)	9,85±3,37	9,33 (4,20-23,74)
E/E´ ortalama (n=50)	7,96±2,45	7,65 (4,00-16,00)
E´ septal (n=50)	6,9±2,0	7 (4-12)
A´ septal (n=50)	10,2±1,9	10 (7-16)
RVSM	11,1±1,8	11 (8-15)
TAPSE	22,9±3,4	23 (16-33)

*Kısaltmalar metin içerisinde belirtildiği gibidir.

Tablo 4. Hastaların bazı EKO bulguları

	n	%
Diyastolik disfonksiyon		
Yok	3	5,6
Evre 1	51	94,4
Epikardiyal yağ yastıkçığı		
Normal	36	66,7
Artmış	18	33,3

Sütun yüzdeleri verilmiştir. *Kısaltmalar metin içerisinde belirtildiği gibidir.

Çalışmaya alınan hastaların ortalama beyaz kan hücresi (WBC) sayısı 7,3±1,7x10^3/µL, ortalama HGB değeri 13,7±1,6 g/dl, ortalama platelet değeri 265,4±69,6x10^3/µL, ortalama kan glukozu 124,5±61,1 mg/dl, ortalama tahmini GFR değeri 85,0±18,5 ml/dk, ortalama total kolesterol değeri 189,4±48,5 mg/dl, ortalama LDL kolesterolü 101,3±42,6 mg/dl, ortalama HDL kolesterolü 46,1±12,1 mg/dl, ortalama trigliserid değeri 197,1±128,9 mg/dl , ortalama HBA1C değeri 6,0±1,2 mmol/mol(%), ortalama NT pro BNP değeri 83,2±86,4 ng/L olarak bulunmuştur. Diğer parametreler ise aşağıda tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Hastaların bazı laboratuvar parametre değerleri

	Ort±SS	Ortanca (min-mak)
WBC (x10^3/µL)	7,3±1,7	7,4 (4,6-11,3)
RBC (x10^3/µL)	4,8±0,4	4,9 (3,9-5,9)
HB (g/dl)	13,7±1,6	14,0 (9,9-17,1)
HCT (%)	42,5±4,0	42,6 (33,4-52,9)
PLT (x10^3/µL)	265,4±69,6	251,5 (127,0-411,0)
MCV (fL)	88,1±6,9	89,9 (64,2-99,2)
MCH (pg)	28,5±2,8	29,1 (19,8-33,4)
MCHC (g/dL)	32,3±1,0	32,4 (29,5-33,9)
MPV (fL)	10,8±1,2	10,8 (8,2-15,0)
Nötrofil% (%)	59,5±7,7	60,0 (44,5-79,5)
Lenfosit% (%)	32,3±7,4	31,2 (14,7-47,7)
Monosit% (%)	5,7±1,0	5,6 (3,4-7,4)
Nötrofil (x10^3/µL)	4,4±1,3	4,3 (2,3-7,4)
Lenfosit (x10^3/µL)	2,3±0,7	2,2 (0,8-3,8)
Monosit (x10^3/µL)	0,41±0,11	0,43 (0,20-0,70)
HBA1C (mmol/mol)(%)	6,0±1,2	5,6 (4,8-9,6)
Glukoz (mg/dl)	124,5±61,1	100,0 (81,0-392,0)
Üre (mg/dl)	29,9±6,8	30,0 (17,0-45,0)
Kreatinin (mg/dl)	0,8±0,2	0,8 (0,5-1,2)
Ürik asit (mg/dl)	5,5±1,5	5,3 (2,6-10,1)
AST (U/L)	18,6±5,7	17,0 (10,0-37,0)
ALT (U/L)	21,2±11,3	18,5 (6,0-68,0)
ALP (U/L)	85,3±25,5	82,5 (48,0-189,0)
GGT (U/L)	25,0±17,5	20,0 (7,0-108,0)
LDH (U/L) (n=53)	206,4±38,8	203,0 (129,0-311,0)
Albumin (g/dL)	4,4±0,2	4,4 (4,0-5,0)
Trigliserid (n=53) (mg/dl)	197,1±128,9	180,0 (4,5-698,0)
Total kolesterol (mg/dl)	189,4±48,5	184,0 (107,0-309,0)
LDL (n=53) (mg/dl)	101,3±42,6	95,0 (4,0-199,0)
HDL (n=53) (mg/dl)	46,1±12,1	43,0 (26,0-80,0)
Sodyum (mmol/L)	140,1±2,1	140,0 (134,0-145,0)
Potasyum (mmol/L)	4,4±0,4	4,4 (3,7-5,3)
Kalsiyum (mg/dl)	9,6±0,4	9,6 (8,5-10,5)
Magnezyum (mg/dl)	2,0±0,2	2,1 (1,4-2,8)
Demir (µg/dL)	82,4±31,8	83,0 (17,0-166,0)
Doymamış DBK (µg/dL)	278,3±74,3	271,0 (140,0-455,0)
TDBK (µg/dL)	360,9±57,6	356,7 (229,4-534,0)
Transferrin satürasyonu (%)	23,8±10,6	21,8 (3,8-48,7)
TSH (µIU/mL)	2,4±1,7	2,2 (0,6-9,8)
B12 (ng/L)	357,3±146,9	326,0 (90,0-785,0)
Ferritin (µg/dL)	74,9±67,1	55,3 (6,6-372,0)
Transferrin (g/L)	2,9±0,5	3,0 (1,9-4,5)
Folat (µg/dL)	8,9±3,7	8,2 (3,1-19,5)
GFR (ml/dk)	85,0±18,5	82,0 (50,0-146,0)
NT pro BNP (ng/L)	83,2±86,4	65,0 (10,0-469,0)
IL-6 (ng/L)	3,3±1,9	2,9 (1,5-10,2)
Fibrinojen (mg/dl)	320,6±62,4	317,5 (175,0-514,0)
Sedimentasyon (mm/h)	12,8±10,8	10,0 (2,0-55,0)
CRP (mg/L)	3,5±3,2	2,6 (0,4-18,1)

*Kısaltmalar metin içerisinde belirtildiği gibidir.

Çalışmaya alınan hastaların MPS ve strain ekokardiyografi parametreleri incelendiğinde ise, hastaların ortalama MPS iskemi yüzdesi %7,9±3,0 olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama sol ventrikül global longitudinal strain değeri -17,4±2,1 , ortalama LA rezerv strain değeri 29,5±6,6 , ortalama LA konduit strain değeri -13,3±5,4 , ortalama LA kontraksiyon strain değeri -16,2±4,9 olarak saptanmıştır. (Normal sağlıklı populasyonda LA rezerv strain , LA konduit strain ve LA kontraksiyon strain değerleri sırasıyla %35,9 ± 10,6 , -%21,9 ± 9,3 ve -%13,9 ± 3,6 ; Normal LV GLS değeri ise -%20,4 ± 2,2'dir)[435]. Değerler aşağıda tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların MPS ve strain EKO parametre değerleri

	Ort±SS	Ortanca (min-mak)
MPS iskemi yüzdesi (%)	7,9±3,0	8 (4-19)
<%10, n (%)	37 (68,5)	
≥%10, n (%)	17 (31,5)	
Global longitudinal strain (n=50)	-17,4±2,1	-17,3 ((-21,4)-(-11,6))
LA rezerv strain (n=50)	29,5±6,6	31 (13-47)
LA konduit strain (n=50)	-13,3±5,4	-13 ((-30)-(-1))
LA kontraksiyon strain (n=50)	-16,2±4,9	-16 ((-30)-(-7))

Hastaların cinsiyetlerine göre bazı parametreler incelendiğinde ise, erkek ve kadın cinsiyet arasında herhangi bir parametre için anlamlı bir fark izlenmemiştir (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların cinsiyetlerinin bazı parametrelere göre kıyaslanması

	Cinsiyet		p-değeri
	Erkek 18 (33,3)	Kadın 36 (66,7)	
Yaş (yıl)	56,1±7,8	58,9±7,8	0,223[1]
Epikardiyal yağ yastıkçığı	8 (44,4)	10 (55,6)	0,358[2]
DM	6 (31,6)	13 (68,4)	1,000[2]
HT	10 (28,6)	25 (71,4)	0,481[2]
VKİ (kg/m²)	30,3±3,2	32,3±4,7	0,121[1]
LAVİ (mL/m^2)	30,3 (21,7-64,2)	32,4 (19,3-61,7)	0,322[3]
RVSM	11,1±1,9	11,1±1,7	1,000[1]
TAPSE	23,2±4,0	22,8±3,1	0,657[1]
NT pro BNP (ng/L)	46,5 (10,0-117,0)	70,0 (10,0-469,0)	0,114[3]
IL-6 (ng/L)	3,0 (1,5-10,2)	2,8 (1,5-7,1)	0,652[3]
E/E´ lateral (n=50)	6,3 (3,9-9,3)	5,4 (3,6-12,0)	0,644[3]
E/E´ septal (n=50)	8,6 (4,6-13,0)	9,8 (4,2-23,8)	0,645[3]
E/E´ ortalama (n=50)	7,5 (4,2-10,8)	7,6 (4,0-16,0)	0,782[3]
MPS iskemi yüzdesi (%)	6,0 (5,0-14,0)	8,0 (4,0-19,0)	0,215[3]
LV GLS (n=50)	-17,5±1,9	-17,4±2,2	0,914[1]
LA rezerv strain (n=50)	31,2±7,0	28,6±6,3	0,206[1]
LA konduksiyon strain (n=50)	-13,4±6,1	-13,2±5,2	0,875[1]
LA kontraksiyon strain (n=50)	-17,8±3,5	-15,4±5,3	0,115[1]

[1]Student's t-test, [2]Yates düzeltmeli ki-kare testi, [3]Mann-Whitney U testi. Satır yüzdeleri verilmiştir. Veriler ort±ss, ortanca (min-mak) ve n (%) şeklinde ifade edilmiştir. *Kısaltmalar metin içerisinde belirtildiği gibidir.

Hastalar semptomlarına göre dispne ya da anjina ile başvuranlar olarak iki kategoriye ayrıldığında ise, hastaların %55,6'sının (n=30) dispne ile %44,4'ünün (n=24) ise anjina ile başvurduğu görülmüştür. Erkek hastaların %61,1'i (n=11) anjina ile başvururken, kadın hastaların %63,9'u (n=23) dispne ile başvurmuştur (p=0,146). Anjinayla başvuran hastaların vücut kitle indeksi 30,5±4,5 kg/m^2 iken, dispneyle başvuran hastaların vücut kitle indeksi 32,5±4,0 kg/m^2 idi (p=0,084). Hastaların %48,1'i (n=26) sigara içiyordu. Anjina grubunda sigara içenler %58,3'lük bir orana tekabül etmekte iken (n=14), dispne grubunun %40'ı (n=12) sigara içmekteydi; ancak bu durum istatistiki olarak anlamlı değildi (p=0,287). Sigara içen anjinalı

hastalarda kümülatif sigara içme miktarı 22,2±10,8 paket-yıl iken, sigara içen dispneli hastalarda 19,8±17,2 paket-yıl idi (p=0,66). DM'li hastaların %26,3'ü (n=5) anjina ile başvururken, %73,7'si (n=14) dispne ile başvurmuştur (p=0,09). HT'li hastaların %40,0'ı (n=14) anjina ile başvuruken, %60,0'ı (n=21) dispne ile başvurmuştur (p=0,545). Anjina ile başvuran hastaların %18,8'inde ailede KAH öyküsü mevcutken, dispneyle başvuran hastaların %81,3'ünde aile öyküsü vardı (p=0,030). Tüm parametreler aşağıda tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastaların geliş şikayetlerinin bazı sosyodemografik ve klinik özelliklerine göre kıyaslanması

	Şikâyet		p-değeri
	Anjina 24 (44,4)	Dispne 30 (55,6)	
Yaş (yıl)	56,0±7,3	59,5±8,0	0,100[1]
Cinsiyet			
Erkek	11 (61,1)	7 (38,9)	0,146[2]
Kadın	13 (36,1)	23 (63,9)	
Boy (cm)	166,6±8,0	162,2±8,6	0,058[1]
Kilo (kg)	84,9±15,0	86,3±10,9	0,703[1]
VKİ (kg/m^2)	30,5±4,5	32,5±4,0	0,084[1]
BSA (m^2)	1,9±0,2	1,9±0,2	0,663[1]
Sigara kullanımı			
Evet	14 (53,8)	12 (46,2)	0,287[2]
Hayır	10 (35,7)	18 (64,3)	0,091[2]
Sigara, paket-yıl (n=26)	22,2±10,8	19,8±17,2	0,660[1]
Kronik Hastalık			
DM	5 (26,3)	14 (73,7)	0,091[2]
HT	14 (40,0)	21 (60,0)	0,545[2]
Ailede KAH öyküsü (Heredite) varlığı	3 (18,8)	13 (81,3)	**0,030[2]**

[1]Student's t-test, [2]Yates düzeltmeli ki-kare testi, Satır yüzdeleri verilmiştir.
Veriler ort±ss ve n (%) şeklinde ifade edilmiştir. *Kısaltmalar metin içerisinde belirtildiği gibidir.

Anjina ve dispne şikayeti olan hastaların EKG özelliklerine göre kıyaslamasına bakıldığında ise her iki gruptaki hastaların elektrokardiyografik parametreleri (kalp hızı, QRS süresi, düzeltilmiş QT mesafesi süresi, PR mesafesi)

normal sınırlar içerisinde ve benzer olup istatistiki fark saptanmamıştır. Parametreler aşağıda tablo 9'de gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların geliş şikayetlerinin bazı EKG özelliklerine göre kıyaslanması

EKG özellikleri	Şikâyet		p-değeri
	Anjina 24 (44,4)	Dispne 30 (55,6)	
Kalp hızı (atım/dk)	73,0±13,3	74,6±11,6	0,647[1]
QRS süresi (ms)	86,8±14,2	82,4±10,0	0,194[1]
Düzeltilmiş QT (ms)	409,7±19,8	420,7±23,7	0,072[1]
PR mesafesi (ms)	152,4±23,2	156,9±19,5	0,447[1]
EKG'de patoloji			
Normal	15 (42,9)	20 (57,1)	0,975[2]
Non-spesifik değişiklik	9 (47,4)	10 (52,6)	

[1]Student's t-test, [2]Yates düzeltmeli ki-kare testi. Satır yüzdeleri verilmiştir.
Veriler ort±ss ve n (%) şeklinde ifade edilmiştir. *Kısaltmalar metin içerisinde belirtildiği gibidir.

Hastaların şikayetlerine göre konvansiyonel EKO parametreleri incelendiğinde ise her iki grupta da ortalama SPAP değeri 26 mmHg olarak bulunmuş, fark saptanmamıştır. Anjina grubunda ortalama TJV değeri 2,3 m/s iken, dispne grubunda 2,2 m/s olarak bulunmuştur (p=0,855). Anjina grubunda mitral (E)/(E´ortalama) değeri 7,58 iken dispne grubunda 7,65 olarak bulunmuştur (p=0,506). Anjina kolunda ortalama LAVİ değeri 30,8 mL/m² iken dispne grubunda 32,6 mL/m² olarak bulunmuştur (p=0,258). Anjinalı hastalarda RVSM 11,0±1,8 iken dispne grubunda 11,2±1,7 idi (p=0,798). Anjinalı hastalarda TAPSE 22,9±3,2 iken dispne grubunda 23,0±3,6 idi (p=0,923). EKO'da epikardiyal yağ yastıkçığı belirgin olan 18 hastanın 9'u anjina grubunda, 9'u ise dispne grubunda idi (p=0,771). Tüm parametrelerin detaylı hali aşağıda tablo 10'da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların geliş şikayetlerinin bazı EKO bulgularına göre kıyaslanması

	Şikâyet		p-değeri
	Anjina 24 (44,4)	Dispne 30 (55,6)	
IVS (mm)	10 (8-15)	10 (8-15)	0,534[1]
LVPW (mm)	9,0±1,7	8,9±1,3	0,876[2]
Diyastol (mm)	48,3±3,0	47,4±3,8	0,395[2]
Sistol (mm)	31,2±3,2	31,3±3,7	0,924[2]
Asendan aorta çapı (mm)	32,8±3,5	33,0±3,8	0,780[2]
SPAP (mmHg)	26 (18-50)	26 (18-42)	0,707[1]
TJV (m/s)	2,3 (1,8-3,3)	2,2 (1,8-3,1)	0,855[1]
RA çapı (mm)	33,4±3,7	32,5±5,4	0,483[2]
RV bazal çapı (mm)	33,4±3,7	33,7±3,6	0,723[2]
RV mid çapı (mm)	28,7±5,2	27,6±4,8	0,435[2]
RV uzun aks (mm)	66,8±7,1	66,8±5,5	0,985[2]
RA alanı (cm2)	13,6±2,0	13,2±1,8	0,420[2]
Dört boşlukta LA alanı (cm2)	15 (11-26)	16 (12-22)	0,112[1]
İki boşlukta LA alanı (cm2)	16,8±3,1	17,1±3,1	0,734[2]
LA çapı (mm)(parasternal)	35 (32-46)	36 (28-47)	0,766[1]
LA uzun çapı (mm)	51,8±5,7	52,8±4,3	0,450[2]
Deselerasyon zamanı (ms) (n=49)	127,5±56,1	136,0±47,6	0,569[2]
Mitral E (cm/s) (n=52)	63,6±13,6	63,9±13,1	0,922[2]
Mitral A (cm/s) (n=52)	79,7±13,7	84,3±15,8	0,278[2]
E´ lateral (cm/s) (n=50)	10,3±2,4	9,4±2,2	0,203[2]
A´ lateral (cm/s) (n=50)	11 (7-17)	12 (5-26)	0,412[1]
E/E´ lateral (n=50)	5,93 (3,81-8,57)	5,49 (3,63-12,00)	0,992[1]
E/E´ septal (n=50)	9,69 (4,20-20,0)	9,28 (5,88-23,75)	0,945[1]
E/E´ ortalama (n=50)	7,58 (4,00-16,00)	7,65 (5,00-15,83)	0,506[1]
E´ septal (n=50)	7,2±2,2	6,7±1,9	0,422[2]
A´ septal (n=50)	10,0±1,9	10,3±2,0	0,567[2]
RVSM	11,0±1,8	11,2±1,7	0,798[2]
TAPSE	22,9±3,2	23,0±3,6	0,923[2]
Diyastolik disfonksiyon			
Yok	3 (100,0)	-	0,082[3]
Evre I	21 (41,2)	30 (58,8)	
Epikardiyal yağ yastıkçığı			
Yok	15 (41,7)	21 (58,3)	0,771[4]
Var	9 (50,0)	9 (50,0)	
LAVI (mL/m2)	30,8 (19,3-64,2)	32,6 (19,9-61,7)	0,258[1]
LAVI			
Normal (≤34)	17 (48,6)	18 (51,4)	0,588[4]
Anormal (>34)	7 (36,8)	12 (63,2)	

[1]Mann-Whitney U testi, [2]Student's t-test, [3]Fisher's Exact test, [4]Yates düzeltmeli ki-kare testi.
Satır yüzdeleri verilmiştir. Veriler ort±ss, ortanca (min-mak) ve n (%) şeklinde ifade edilmiştir.
*Kısaltmalar metin içerisinde belirtildiği gibidir.

Hastaların şikayetlerine göre laboratuvar değerleri mukayese edildiğinde ise anjinalı hastaların ortalama HB değeri 14,1±1,6 g/dl iken, dispneli hastalarda

13,4±1,4 g/dl idi (p=0,099). Anjinalı hastaların ortalama WBC değeri 7,3±1,9 x10^3/µL iken, dispneli hastalarda 7,4±1,6 x10^3/µL idi (p=0,823). Anjinalı hastalarda ortalama PLT sayısı 235,9±66,0 x10^3/µL iken, dispneli hastalarda 289,0±64,0 x10^3/µL idi (p=0,004). Anjinalı hastalarda ortalama lenfosit sayısı 2,0±0,7 x10^3/µL iken, dispneli hastalarda 2,5±0,6 x10^3/µL idi (p=0,018). Anjinalı hastalarda ortalama sedimentasyon sayısı 7,5 (2,0-43,0) iken, dispneli hastalarda 12,5 (2,0-55,0) idi (p=0,036). Anjinalı hastalarda ortalama CRP 1,8 (0,4-10,9) iken, dispneli hastalarda 3,3 (0,6-18,1) idi (p=0,012). Öte yandan, diğer parametreler açısından, anjina ya da dispne ile başvuran hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Veriler tablo 11 ve 12'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların geliş şikayetlerinin bazı laboratuvar değerlerine göre kıyaslanması

	Şikâyet		p-değeri[1]
	Anjina 24 (44,4)	Dispne 30 (55,6)	
WBC (x10^3/µL)	7,3±1,9	7,4±1,6	0,823
RBC (x10^3/µL)	4,9±0,4	4,8±0,4	0,509
HB (g/dl)	14,1±1,6	13,4±1,4	0,099
HCT (%)	43,4±4,2	41,8±3,8	0,144
PLT (x10^3/µL)	235,9±66,0	289,0±64,0	**0,004**
MCV (fL)	89,1±6,5	87,3±7,2	0,356
MCH (pg)	29,0±2,7	28,1±2,8	0,218
MCHC (g/dL)	32,5±1,1	32,1±0,9	0,164
MPV (fL)	11,1±1,3	10,6±1,0	0,104
Nötrofil% (%)	61,6±9,1	57,8±5,9	0,071
Lenfosit% (%)	30,2±8,7	33,9±5,9	0,075
Monosit% (%)	5,6±1,0	5,7±1,1	0,735
Nötrofil (x10^3/µL)	4,6±1,5	4,3±1,1	0,459
Lenfosit (x10^3/µL)	2,0±0,7	2,5±0,6	**0,018**
Monosit (x10^3/µL)	0,40±0,12	0,42±0,10	0,662

[1]Student's t-test. Veriler ort±ss şeklinde ifade edilmiştir. *Kısaltmalar metin içerisinde belirtildiği gibidir.

Tablo 12. Hastaların geliş şikayetlerinin bazı laboratuvar değerlerine göre kıyaslanması

	Şikâyet		p-değeri
	Anjina 24 (44,4)	Dispne 30 (55,6)	
HBA1C (mmol/mol)(%)	5,5 (4,9-9,6)	5,9 (4,8-8,9)	0,147[1]
Glukoz (mg/dl)	128,3 (81,0-392,0)	119,6 (81,0-313,0)	0,554[1]
Üre (mg/dl)	30,0±7,0	29,8±6,8	0,884[2]
Kreatinin (mg/dl)	0,9±0,2	0,8±0,2	0,303[2]
Ürik asit (mg/dl)	5,6±1,6	5,4±1,3	0,736[2]
AST (U/L)	17,0 (10,0-34,0)	17,5 (12,0-37,0)	0,539[1]
ALT (U/L)	18,0 (6,0-68,0)	20,5 (8,0-51,0)	0,325[1]
ALP (U/L)	77,0 (48,0-110,0)	83,0 (48,0-189,0)	0,183[1]
GGT (U/L)	19,0 (8,0-80,0)	23,0 (7,0-108,0)	0,559[1]
LDH (U/L) (n=53)	208,3±42,8	204,9±36,2	0,757[2]
Albumin (g/dL)	4,5±0,3	4,4±0,2	0,754[2]
Trigliserid (mg/dl) (n=53)	167,0 (77,0-565,0)	181,0 (4,5-698,0)	0,957[1]
Total kolesterol (mg/dl)	193,5±56,6	186,0±41,3	0,580[2]
LDL (mg/dl) (n=53)	102,7±50,5	100,1±35,7	0,830[2]
HDL (mg/dl) (n=53)	46,3±12,3	46,0±12,2	0,914[2]
Sodyum (mmol/L)	139,8±1,7	140,3±2,3	0,380[2]
Potasyum (mmol/L)	4,4±0,4	4,5±0,4	0,309[2]
Kalsiyum (mg/dl)	9,5±0,4	9,6±0,4	0,552[2]
Magnezyum (mg/dl)	2,0±0,2	2,1±0,2	0,669[2]
Demir (µg/dL)	87,0±32,3	78,7±31,4	0,345[2]
Doymamış DBK (µg/dL)	263,8±74,0	289,9±73,8	0,203[2]
TDBK (µg/dL)	351,5±60,5	368,4±55,0	0,289[2]
Transferrin satürasyonu (%)	25,6±10,4	22,3±10,7	0,260[2]
TSH (µIU/mL)	2,0 (0,9-9,8)	2,2 (0,6-7,7)	0,821[1]
B12 (ng/L)	332,5±131,4	377,1±157,6	0,271[2]
Ferritin (µg/dL)	74,6 (6,6-241,0)	46,6 (7,7-372,0)	0,149[1]
Transferrin (g/L)	2,8±0,5	3,0±0,5	0,168[2]
Folat (µg/dL)	8,6±3,0	9,1±4,2	0,616[2]
GFR (ml/dk)	83,5 (50,0-114,0)	80,5 (51,0-146,0)	0,965[1]
NT pro BNP (ng/L)	60,0(10,0-293,0)	65,0 (10,0-469,0)	0,644[1]
IL-6 (ng/L)	2,8 (1,5-10,2)	3,0 (1,5-7,1)	0,479[1]
Fibrinojen (mg/dl)	317,2±63,5	323,3±62,4	0,725[2]
Sedimentasyon (mm/h)	7,5 (2,0-43,0)	12,5 (2,0-55,0)	**0,036[1]**
CRP (mg/L)	1,8 (0,4-10,9)	3,3 (0,6-18,1)	**0,012[1]**

[1]Mann-Whitney U testi, [2]Student's t-test.

Veriler ort±ss ve ortanca (min-mak) şeklinde ifade edilmiştir. *Kısaltmalar metin içerisinde belirtildiği gibidir.

Hastaların geliş şikayetlerine göre strain ekokardiyografi parametreleri ve MPS'lerindeki iskemi yüzdeleri karşılaştırıldığında; her iki grupta da MPS iskemi

yüzdesinin %8 olduğu görülmektedir. Diğer taraftan, anjinalı hastalarda LV global longitudinal strain (LV GLS) değeri -18,4±1,8 olup bu değer dispne grubunda -16,8±2,0 idi (p=0,007). Ayrıca anjinalı hastaların LA rezerv strain değeri 31,7±6,1 iken, dispneli hastalarda bu değer 28,0±6,6 idi (0,048). Diğer taraftan her iki grupta; LA konduit strain, kontraksiyon strain değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Detaylı veriler aşağıda tablo 13'de gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların geliş şikayetlerinin MPS ve strain EKO bulgularına göre kıyaslanması

	Şikâyet		p-değeri
	Anjina 24 (44,4)	Dispne 30 (55,6)	
MPS iskemi yüzdesi (%)	8 (5-14)	8 (4-19)	0,490[1]
<%10, n (%)	19 (51,4)	18 (48,6)	0,225[2]
≥%10, n (%)	5 (29,4)	12 (70,6)	
Global longitudinal strain (n=50)	-18,4±1,8	-16,8±2,0	**0,007[2]**
LA rezerv strain (n=50)	31,7±6,1	28,0±6,6	**0,048[2]**
LA konduit strain (n=50)	-14,3±5,4	-12,6±5,4	0,295[2]
LA kontraksiyon strain (n=50)	-17,3±4,8	-15,4±4,9	0,180[2]

[1]Mann-Whitney U testi, [2]Yates düzeltmeli ki-kare testi, [3]Student's t-test. Satır yüzdeleri verilmiştir. Veriler ort±ss, ortanca (min-mak) ve n (%) şeklinde ifade edilmiştir. *Kısaltmalar metin içerisinde belirtildiği gibidir.

Tüm hastalar incelendiğinde MPS ile TAPSE arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (rho=0,326, p=0,016). (Tablo 14).

Tüm hastalar incelendiğinde LA rezerv strain ile; yaş, mitral (E)/(E´septal), LV GLS, LA konduit strain, LA kontraksiyon strain arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (sırasıyla rho=0,418, p=0,003; rho=0,349, p=0.016; rho=-0,350, p=0.013; rho=-0,674, p<0,001; rho=-0,596, p<0,001) (Tablo 14).

Tüm hastalar incelendiğinde LA konduit strain ile yaş, NT pro BNP, LV GLS, LA rezerv strain arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur

(rho=0,531, p<0.001; rho=0,349, p=0.013; rho=0,336, p=0.017; rho=-0,674, p<0,001) (Tablo 14).

Tüm hastalar incelendiğinde LA kontraksiyon strain ile fibrinojen, mitral (E)/(E´septal), LA rezerv strain arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (rho=-0,286, p=0.044; rho=0,309, p=0.035; rho=-0,596, p<0,001) (Tablo14).

Tablo 14. Hastaların bazı parametre değerlerinin MPS ve Strain parametreleri ile korelasyonu

	MPS		LV GLS		LA Rezerv Strain		LA Konduit Strain		LA Kontraksiyon Strain	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0,054[1]	0,700	0,020[2]	0,889	**-0,418[2]**	**0,003**	**0,531[2]**	**<0,001**	-0,024[2]	0,867
VKİ	0,031[1]	0,825	0,124[2]	0,391	0,056[2]	0,697	-0,044[2]	0,762	-0,030[2]	0,836
LAVİ	-0,084[1]	0,545	-0,198[1]	0,1668	-0,187[1]	0,194	-0,021[1]	0,882	0,203[1]	0,158
RVSM	-0,161[1]	0,244	-0,078[2]	0,592	0,072[2]	0,619	-0,133[2]	0,358	0,024[2]	0,866
TAPSE	**-0,326[1]**	**0,016**	0,082[2]	0,572	-0,012[2]	0,934	-0,157[2]	0,278	0,155[2]	0,281
NT pro BNP	-0,015[1]	0,916	-0,126[1]	0,382	-0,277[1]	0,051	**0,349[1]**	**0,013**	0,125[1]	0,387
IL-6	0,109[1]	0,432	-0,128[1]	0,375	0,030[1]	0,834	-0,125[1]	0,387	0,034[1]	0,815
Fibrinojen	0,023[1]	0,869	-0,174[2]	0,227	0,059[2]	0,684	0,173[2]	0,230	**-0,286[2]**	**0,044**
E/E´ lateral	0,080[1]	0,580	0,047[1]	0,754	0,006[1]	0,970	-0,160[1]	0,283	0,168[1]	0,260
E/E´ septal	-0,057[1]	0,696	0,155	0,299	**0,349[1]**	**0,016**	0,114[1]	0,445	**0,309[1]**	**0,035**
E/E´ ortalama	0,058[1]	0,688	0,082[1]	0,584	-0,190[1]	0,200	0,020[1]	0,893	0,205[1]	0,168
MPS iskemi yüzdesi	1[1]		0,013[1]	0,928	<0,001[1]	1,000	0,139[1]	0,336	-0,053[1]	0,714
LV GLS	0,020[1]	0,889	1		**-0,350[2]**	**0,013**	**0,336[2]**	**0,017**	0,109[2]	0,452
LA rezerv strain	<0,001[1]	1,000	**-0,350[2]**	**0,013**	1[2]		**-0,674[2]**	**<0,001**	**-0,596[2]**	**<0,001**
LA konduit strain	0,139[1]	0,336	**0,336[2]**	**0,017**	**-0,674[2]**	**<0,001**	1[2]		-0,188[2]	0,191
LA kontraksiyon strain	-0,053[1]	0,714	0,109[2]	0,452	**-0,596[2]**	**<0,001**	-0,188[2]	0,191	1[2]	

[1]Spearman korelasyon testi, [2]Pearson korelasyon testi *Kısaltmalar metin içerisinde belirtildiği gibidir.

Anjina grubundaki hastalar incelendiğinde LV GLS ile; mitral (E)/(E´septal) ve LA konduit strain arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (sırasıyla rho=0,392, p=0.039; rho=0,447, p=0.048)(Tablo 15).

Anjina grubundaki hastalar incelendiğinde LA rezerv strain ile; LA konduit strain ve LA kontraksiyon strain arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (sırasıyla rho=-0,656, p=0,002; rho=-0,539, p=0,014)(Tablo 15).

Anjina grubundaki hastalar incelendiğinde LA konduit strain ile; yaş, NT pro BNP, LV GLS ve LA rezerv strain arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (sırasıyla rho=0,518, p=0,019; rho=0,423, p=0,020; rho=0,447, p=0,028 rho=0,656, p=0,002)(Tablo 15).

Anjina grubundaki hastalar incelendiğinde LA kontraksiyon strain ile; LA rezerv strain arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (rho=-0,539, p=0,014)(Tablo 15).

Tablo 15. Anjina grubundaki hastaların bazı parametre değerlerinin MPS ve Strain parametreleri ile korelasyonu

	MPS		LV GLS		LA Rezerv Strain		LA Konduit Strain		LA Kontraksiyon Strain	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	-0,204[1]	0,340	-0,144[2]	0,545	-0,418[2]	0,066	**0,518[2]**	**0,019**	-0,043[2]	0,857
VKİ	0,190[1]	0,374	0,060[2]	0,801	0,027[2]	0,908	0,246[2]	0,296	-0,314[2]	0,178
LAVİ	0,139[1]	0,462	-0,275[1]	0,141	-0,062[1]	0,744	0,099[1]	0,603	0,010[1]	0,959
RVSM	-0,158[1]	0,460	-0,242[2]	0,304	0,151[2]	0,524	-0,270[2]	0,249	0,087[2]	0,715
TAPSE	0,358[1]	0,086	-0,379[2]	0,099	0,251[2]	0,286	-0,341[2]	0,141	0,036[2]	0,880
NT pro BNP	-0,039[1]	0,838	-0,075[1]	0,693	-0,328[1]	0,076	**0,423[1]**	**0,020**	0,133[1]	0,485
IL-6	0,200[1]	0,289	-0,140[1]	0,461	0,037[1]	0,846	-0,188[1]	0,321	0,152[1]	0,422
Fibrinojen	-0,247[1]	0,244	-0,138[2]	0,562	0,205[2]	0,386	0,102[2]	0,669	-0,423[2]	0,063
E/E´ lateral	0,175[1]	0,373	0,138[1]	0,482	-0,020[1]	0,921	-0,159[1]	0,418	0,178[1]	0,366
E/E´ septal	0,041[1]	0,838	**0,392[1]**	**0,039**	-0,375[1]	0,049	0,141[1]	0,474	0,318[1]	0,099
E/E´ ortalama	0,124[1]	0,531	0,198[1]	0,313	-0,111[1]	0,575	-0,094[1]	0,634	0,157[1]	0,425
MPS iskemi yüzdesi	1		-0,267[1]	0,154	-0,061[1]	0,748	0,090[1]	0,636	0,034[1]	0,860
LV GLS	0,294[1]	0,209	1[2]		-0,145[2]	0,542	**0,447[2]**	**0,048**	-0,303[2]	0,194
LA rezerv strain	0,164[1]	0,491	-0,145[2]	0,542	1[2]		**-0,656[2]**	**0,002**	**-0,539[2]**	**0,014**
LA konduit strain	0,216[1]	0,361	**0,447[2]**	**0,048**	**-0,656[2]**	**0,002**	1[2]		0,278[2]	0,235
LA kontraksiyon strain	-0,296[1]	0,205	-0,303[2]	0,194	**-0,539[2]**	**0,014**	-0,278[2]	0,235	1[2]	

[1]Spearman korelasyon testi, [2]Pearson korelasyon testi *Kısaltmalar metin içerisinde belirtildiği gibidir.

Dispne grubundaki hastalar incelendiğinde LV GLS ile mitral (E)/(E´septal) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (sırasıyla rho=0,392, p=0.039)(Tablo 16).

Dispne grubundaki hastalar incelendiğinde LA rezerv strain ile; yaş, mitral (E)/(E´septal), LA konduit strain ve LA kontraksiyon strain arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (sırasıyla rho=-0,376, p=0,041; rho=-0,375, p=0,049; rho=-0,672, p<0,001; rho=-0,597, p=0,001)(Tablo 16).

Dispne grubundaki hastalar incelendiğinde LA konduit strain ile; yaş, NT pro BNP ve LA rezerv strain arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (sırasıyla rho=0,520, p=0,003; rho=0,423, p=0,020; rho=-0,672, p<0,001)(Tablo 16).

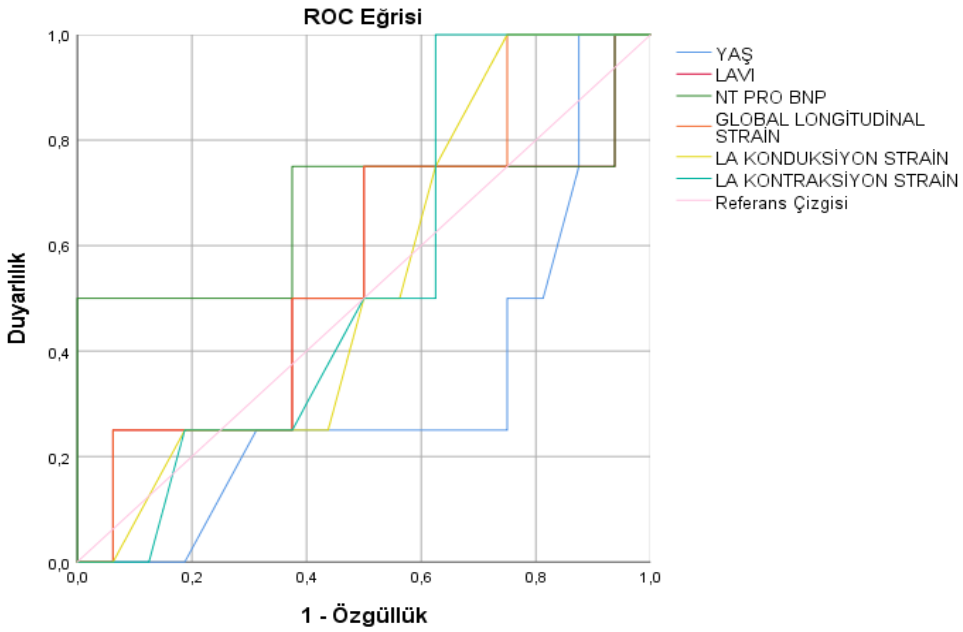
Dispne grubundaki hastalar incelendiğinde LA kontraksiyon strain ile; LA rezerv strain arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmıştır (rho=-0,597, p=0,001)(Tablo 16).

Tablo 16. Dispne grubundaki hastaların bazı parametre değerlerinin MPS ve Strain parametreleri ile korelasyonu

	MPS		LV GLS		LA Rezerv Strain		LA Konduit Strain		LA Kontraksiyon Strain	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Yaş	0,021[1]	0,912	0,004[2]	0,982	**-0,376[2]**	**0,041**	**0,520[2]**	**0,003**	-0,068[2]	0,720
VKİ	-0,116[1]	0,543	0,034[2]	0,860	0,202[2]	0,283	-0,341[2]	0,065	0,107[2]	0,575
LAVİ	0,139[1]	0,462	-0,275[1]	0,141	-0,062[1]	0,744	0,099[1]	0,603	0,010[1]	0,959
RVSM	-0,158[1]	0,404	-0,019[2]	0,922	0,052[2]	0,784	-0,048[2]	0,800	-0,041[2]	0,830
TAPSE	-0,287[1]	0,125	0,289[2]	0,121	-0,123[2]	0,519	-0,070[2]	0,715	0,207[2]	0,273
NT pro BNP	-0,039[1]	0,838	-0,075[1]	0,693	-0,328[1]	0,076	**0,423[1]**	**0,020**	0,133[1]	0,485
IL-6	0,200[1]	0,289	-0,140[1]	0,461	0,037[1]	0,846	-0,188[1]	0,321	0,152[1]	0,422
Fibrinojen	0,172[1]	0,364	-0,244[2]	0,194	-0,015[2]	0,938	0,218[2]	0,248	-0,213[2]	0,258
E/E´ lateral	0,175[1]	0,373	0,138[1]	0,482	-0,020[1]	0,921	-0,159[1]	0,418	0,178[1]	0,366
E/E´ septal	0,041[1]	0,838	**0,392[1]**	**0,039**	**-0,375[1]**	**0,049**	0,141[1]	0,474	0,318[1]	0,099
E/E´ ortalama	0,124[1]	0,531	0,198[1]	0,313	-0,111[1]	0,575	-0,094[1]	0,634	0,157[1]	0,425
MPS iskemi yüzdesi	1[1]		-0,267[1]	0,154	-0,061[1]	0,748	0,090[1]	0,636	0,034[1]	0,860
LV GLS	-0,267[1]	0,154	1[2]		-0,345[2]	0,062	0,221[2]	0,240	0,236[2]	0,209
LA rezerv strain	-0,061[1]	0,748	-0,345[2]	0,062	1[2]		**-0,672[2]**	**<0,001**	**-0,597[2]**	**0,001**
LA konduit strain	0,090[1]	0,636	0,221[2]	0,240	**-0,672[2]**	**<0,001**	1[2]		-0,189[2]	0,317
LA kontraksiyon strain	0,034[1]	0,860	0,236[2]	0,209	**-0,597[2]**	**0,001**	-0,189[2]	0,317	1[2]	

[1]Spearman korelasyon testi, [2]Pearson korelasyon testi *Kısaltmalar metin içerisinde belirtildiği gibidir.

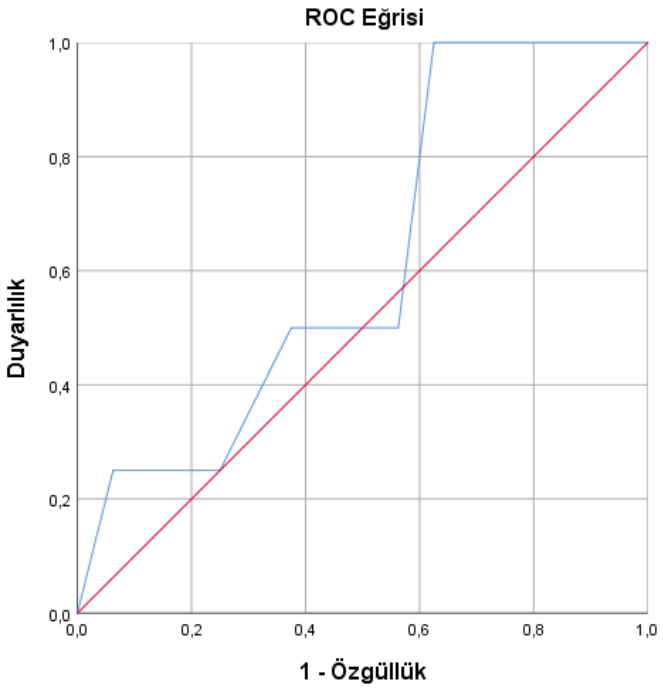
Anjina grubu için bazı parametrelerin, MPS'de ≥%10 iskemiyi öngörme yetenekleri için ROC eğri analizi yapılmış ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 3 ve Şekil 4).



Belirteç	Cutoff	Duyarlılık	Özgüllük	EAA (%95 GA)	p-değeri
Yaş	47,50	1,000	0,125	0,320 (0,025-0,616)	0,277
LAVI	30,79	0,750	0,500	0,531 (0,188-0,874)	0,850
NT pro BNP	117,50	0,500	1,000	0,672 (0,285-1,000)	0,299
LV GLS	-20,25	1,000	0,250	0,578 (0,280-0,877)	0,637
LA konduit strain	-17,00	1,000	0,250	0,531 (0,248-0,815)	0,850
LA kontraksiyon strain	-19,50	1,000	0,375	0,539 (0,265-0,813)	0,813

EAA: Eğri altındaki alan, GA: Güven aralığı

Şekil 3. Anjina hasta grubunda bazı parametre değerlerinin, MPS'de ≥%10 iskemiyi öngörme yetenekleri için yapılan ROC eğri analizi (n=20)

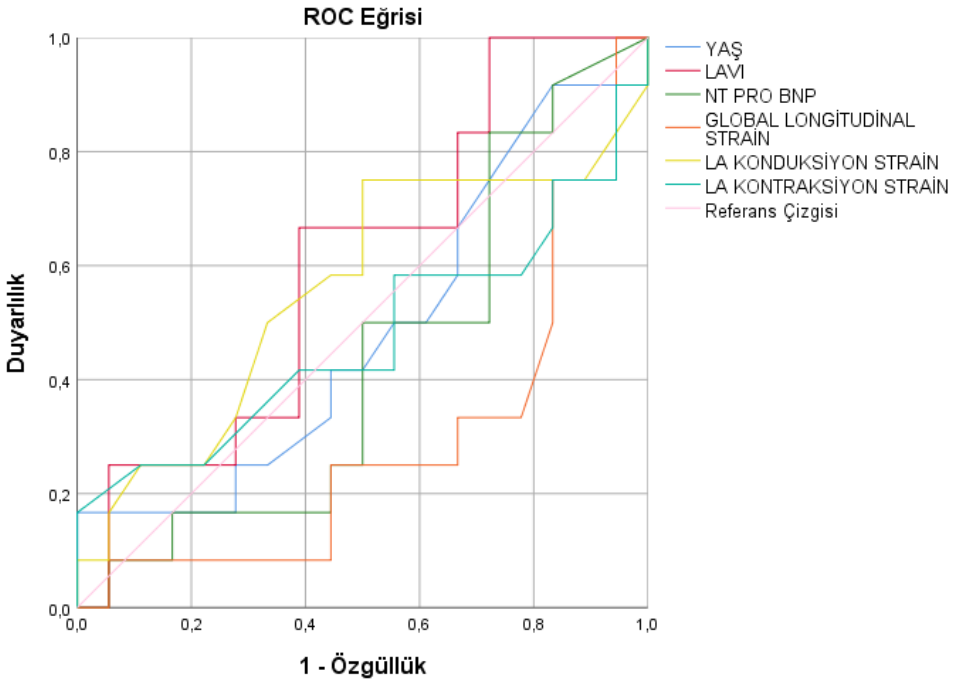


Belirteç	Cutoff	Duyarlılık	Özgüllük	EAA (%95 GA)	p-değeri
LA rezerv strain	34,50	1,000	0,375	0,617 (0,329-0,906)	0,479

EAA: Eğri altındaki alan, GA: Güven aralığı

Şekil 4. Anjina hasta grubunda bazı parametre değerlerinin, MPS'de ≥%10 iskemiyi öngörme yetenekleri için yapılan ROC eğri analizi (n=20)

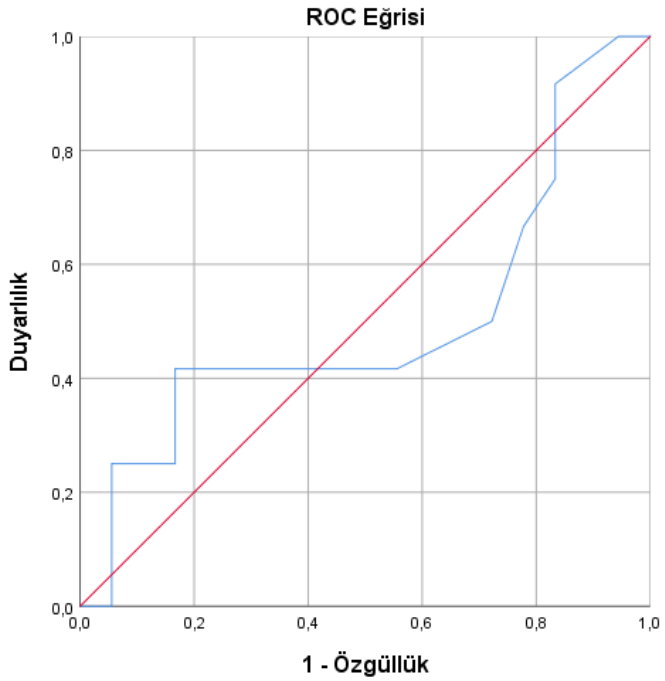
Dispne grubu için bazı parametrelerin, MPS'de ≥%10 iskemiyi öngörme yetenekleri için ROC eğri analizi yapılmış ancak sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 5 ve Şekil 6).



Belirteç	Cutoff	Duyarlılık	Özgüllük	EAA (%95 GA)	p-değeri
Yaş	72,00	0,167	1,000	0,484 (0,266-0,701)	0,882
LAVI	25,92	1,000	0,278	0,602 (0,395-0,809)	0,352
NT pro BNP	27,50	0,833	0,278	0,433 (0,222-0,644)	0,539
LV GLS	-20,60	1,000	0,056	0,287 (0,091-0,483)	0,051
LA konduit strain	-14,50	0,750	0,500	0,560 (0,336-0,785)	0,582
LA kontraksiyon strain	-9,00	0,167	1,000	0,475 (0,243-0,706)	0,816

EAA: Eğri altındaki alan, GA: Güven aralığı

Şekil 5. Dispne hasta grubunda bazı parametre değerlerinin, MPS'de ≥%10 iskemiyi öngörme yetenekleri için yapılan ROC eğri analizi (n=30)



Belirteç	Cutoff	Duyarlılık	Özgüllük	EAA (%95 GA)	p-değeri
LA rezerv strain	24,50	0,364	0,833	0,460 (0,225-0,694)	0,719

EAA: Eğri altındaki alan, GA: Güven aralığı

Şekil 6. Dispne hasta grubunda LA rezerv strain değerinin, MPS'de ≥%10 iskemiyi öngörme yeteneği için yapılan ROC eğri analizi (n=29)

Katılımcıların MPS'nin ≥%10 olan grupta bulunma ihtimali için yapılan çok değişkenli, ikili lojistik regresyon analizinde Tablo 17'de görülen değişkenlerden herhangi birinin istatistiksel olarak anlamlı etkisi yoktur. Kurulan lojistik regresyon modeli de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Omnibus Test=0,206).

Tablo 17. MPS'de ≥%10 iskemi olanlar için yapılan çok değişkenli, ikili lojistik regresyon analizi (n=49)

	OR	%95 GA		p-değeri
Yaş	0,935	0,830	1,053	0,270
Kadın (ref: erkek)	7,278	0,982	53,920	0,052
Anjina (ref: Dispne)	0,244	0,044	1,339	0,104
LAVI	1,038	0,954	1,130	0,382
NT pro BNP	0,994	0,983	1,005	0,276
LV GLS	0,724	0,488	1,074	0,108
LA rezerv strain	1,692	0,385	7,438	0,486
LA konduit strain	1,997	0,450	8,866	0,363
LA kontraksiyon strain	1,729	0,383	7,797	0,476

Omnibus Test=0,206, Hosmer and Lemeshow Test=0,775, Nagelkerke R^2=0,301

Anjinası olan hastalar için yapılan çok değişkenli, ikili lojistik regresyon analizi sonucu ise Tablo 18'de gösterilmiştir. Burada LV GLS, LA rezerv, konduit ve kontraksiyon strain parametrelerinin; hastaların anjina grubunda bulunma ihtimallerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi bulunmuştur.

Tablo 18. Anjina hasta grubu için yapılan çok değişkenli, ikili lojistik regresyon analizi sonuçları (n=49)

	OR	%95 GA		p-değeri
Yaş	0,952	0,835	1,086	0,466
Erkek (ref: kadın)	3,203	0,615	16,679	0,167
LAVI	0,981	0,907	1,062	0,636
NT pro BNP	0,999	0,988	1,009	0,787
MPS iskemi yüzdesi	0,895	0,659	1,216	0,479
LV GLS	0,499	0,300	0,833	**0,008**
LA rezerv strain	6,036	1,054	34,558	**0,043**
LA konduit strain	6,164	1,077	35,267	**0,041**
LA kontraksiyon strain	5,753	1,005	32,947	**0,049**

Omnibus Test=0,029, Hosmer and Lemeshow Test=0,735, Nagelkerke R^2=0,420

Tablo 19. Araştırma hipotez sonuçları

	Sonuç
Hipotez 1. Anjina ya da dispne ile başvuran INOCA'lı hastaların kan parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.	RET
Hipotez 2. Anjina ya da dispne ile başvuran INOCA'lı hastaların, elektrokardiyografik değerlendirmeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.	RET
Hipotez 3. Anjina ya da dispne ile başvuran INOCA'lı hastaların konvansiyonel ekokardiyografik parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.	RET
Hipotez 4. Anjina ya da dispne ile başvuran INOCA'lı hastaların strain ekokardiyografi parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır.	**KABUL**
Hipotez 5. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisindeki iskemi miktarı arttıkça, sol atriyal ya da sol ventriküler strain parametrelerindeki bozulma istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artmaktadır.	RET
Hipotez 6. Sol atriyal ya da sol ventriküler strain parametrelerindeki bozulma ile biyokimyasal parametrelerdeki bozulmalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardır.	**KABUL**

5. TARTIŞMA

Bu çalışmamızda INOCA hastalarının şikayetlerindeki farklılığı; hastaların kan, EKG, MPS'lerindeki iskemi yüzdeleri ve strain dahil olmak üzere ekokardiyografi parametreleri üzerinden değerlendirdik. Strain ekokardiyografi parametrelerinin, henüz hastalık ortaya çıkıp klinik yansıması olmadan bile önce değerlendirilebilen hassas ve önemli bir veri olduğu; ayrıca strain parametrelerindeki bozulmanın kötü prognostik gösterge olduğu bilinmektedir. Literatürde INOCA hastalarında strain ekokardiyografi parametrelerine ilişkin çalışmalar bulunmaktadır [436]. Ayrıca INOCA'lı hastaların semptomlarını araştıran çalışmalar da mevcuttur [437]. Ancak bildiğimiz kadarıyla literatürde INOCA hastalarının strain ekokardiyografi parametreleri, iskemi yüzdeleri ve laboratuvar parametreleri ile; hastaların semptomları arasındaki ilişkiyi sorgulayan bir çalışma yoktur.

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastaların %55,6'sında esas şikayet dispne, %44,4'ünde ise anjina idi. Dispne şikayetinin çalışmamızda bu kadar yüksek olması şaşırtıcı idi. Zira çalışmalarda, KKS'lu hastaların %10 ila %25'i klinisyene tipik anjina ile; %57 ila %78'i atipik anjinal yakınmalarla, %10 ila %15'i ise efor dispnesi ile başvurduğu gösterilmiştir [152, 153]. INOCA hastalarının şikayetleri üzerine yapılan bir çalışmada ise, bu hastalarda en sık semptomun %94 ile anjina olduğu, ancak dispnenin de %86'lık bir oranla azımsanmayacak derecede sık olduğu ifade edilmiştir [438]. INOCA'lı hastalarla normal populasyon arasında LV GLS'yi karşılaştıran bir çalışmada ise; INOCA'lı hastaların %49,3'ünün tipik anjina, %34'ünün atipik anjina, %53,5'inin ise nefes darlığı şikayetinin olduğu ifade edilmiştir [4]. Diğer taraftan, obstrüktif KAH olmayan KMD'li hastalarda KEFKY gelişmesini araştıran bir çalışmada; KMD saptanan hastalarda, temel şikayetin anjinadan ziyade dispne olduğu belirlenmiştir [127]. Çalışmamızda astım, KOAH gibi herhangi bir pulmoner hastalığı olan hastaları dışladığımız da göz önünde bulundurulduğunda; INOCA'da dispnenin sanıldığından daha sık bir semptom olduğunu düşünmemiz yanlış olmayacaktır.

Ayrıca KEFKY'li hastalarda yapılan bir çalışmada; dispne ile en iyi korele olan parametrelerin sırasıyla SPAP, LAVİ, BNP ve VKİ olduğu saptanmıştır [439]. Ancak bizim çalışmamızda anjina ve dispne grupları arasında SPAP, LAVİ, NT pro BNP ve VKİ parametreleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızdaki hastaların %66,7'si kadın, %33,3'ü erkekti. Bu oran INOCA'nın kadınlarda daha sık görüldüğü düşünüldüğünde literatür ile uyumludur [10, 440]. Çalışmamızda kadın hastaların %63,9'unun dispne; %36,1'inin anjina yaşadığını; öte yandan erkek hastaların %61,1'inde anjina varken %38,9'unda ise esas şikayetin dispne olduğunu saptadık (p=0,146). Çalışmalar kadınların erkeklerden daha fazla anjina bildirdiğini, ancak erkeklere göre kadınlarda atipik anjinal şikayetlerin daha sık olduğunu ifade etmişlerdir [154-156]. Başka bir çalışmada ise, INOCA'nın genellikle atipik şikayetleri olan kadınlarda daha yaygın olduğu ifade edilmiştir [441]. Çalışmamızda kadın hastalarda dispnenin anjinadan daha fazla olmasının tersine, erkek hastalarda anjina dispneden daha fazla görülmekteydi; ancak bu durum istatistiki olarak anlamlı değildi (p=0,146).

Çalışmamızda hastaların %35,2'sinde DM; %64,8'inde ise HT mevcuttu. Bilindiği gibi sigara içmek, DM ve HT varlığı mikrosirkülasyonu bozmakta, KMD patofizyolojisinde rol oynamakta ve INOCA'ya sebep olmaktadır. Yaş, diyabet, sigara içmek, hipertansiyon ve dislipidemi hem iPower çalışmasında hem de WISE çalışmasında bozulmuş KMD ile ilişkilendirilmiştir [14, 58, 67]. Başka bir çalışmada da yaş ile KMD arasındaki ilişki ifade edilmiştir [442]. Endotel fonksiyonu; yaşlanma, oksidatif stres, hipertansiyon ve diyabet gibi durumlardan etkilenir ve KMD'si olan hastalarda hipertansiyon, insülin direnci ve hiperlipidemi görülme olasılığı genel popülasyona kıyasla daha yüksektir [109]. Bizim çalışmamızda da, hastaların geneline bakıldığında; sigara içiciliğinin, DM ve HT mevcudiyetinin normal toplum verilerine göre daha yüksek olduğu görülmektedir ki, INOCA hastaları için beklenen bir durumdur.

Çalışmamızda, diyabetik hastaların %73,7'sinin dispne ile bavurduğunu; hipertansiyonu olan hastaların ise %60'ının dispne ile başvurduğunu tespit ettik. Ancak bu durum istatistiki olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=0,091 ve p=0,545).

Ayrıca diyabeti olan hastaların %68,4'ü kadın; hipertansiyonu olan hastaların ise %71,4'ü kadındı fakat bu değerler de istatistiki olarak anlamlı değildi (sırasıyla p=1,000 ve p=0,481). Fakat iki grup arasında, ailede KAH öyküsü olması açısından anlamlı derecede fark vardı. Aile öyküsü pozitifliği; dispne grubunda %81,3 ve anjina grubunda %18,8 olup; dispne grubunda istatistiki olarak anlamlı ölçüde daha yüksekti (p=0,030). Bu durum klinik pratikte, hekimlerin INOCA'lı hastaları değerlendirmelerinde önemli bir rol oynayabilir.

Mitral kapak üzerinden alınan (E)/(E') (septal, lateral ya da ortalama) değeri; sol ventrikül end-diyastolik basıncıyla ve PCWP ile iyi korele olup, diyastolik disfonksiyon değerlendirmesinde kullanılan; doppler türevi konvansiyonel bir EKO parametresidir. Ayrıca yüksek olmasının kardiyovasküler olayları ve mortaliteyi öngörebileceği gösterilmiştir [443, 444]. Bir çalışmada, obstrüktif KAH olmayan KMD'li hastalarda, yükselmiş kardiyak dolum basınçlarının non-invaziv bir belirteci olan mitral (E) /(E'septal) > 15 olmasının CFR'de bozulma ile bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmıştır [127]. Bizim çalışmamızda ise hastaların ortalama mitral (E)/(E') (septal, lateral ya da ortalama) değerleri için; anjina ve dispne grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Ayrıca çalışmalar hem mitral (E)/(E') değerlerinin hem de özellikle LA rezerv strainin, LV dolum basınçlarının noninvaziv değerlendirilmesinde klinik olarak yararlı olduğunu ifade etmiştir [445-447]. Çalışmamızda mitral (E)/(E´septal) değeri ile LA rezerv strain ve LA kontraksiyon strain arasında istatistiki olarak anlamlı bir korelasyon izlenmiş olup çalışmamız bu bakımdan literatürle uyumludur. Ancak çalışmamızda mitral (E)/(E´lateral) ve mitral (E)/(E´ortalama) ile LA strain parametreleri arasında bir korelasyon görülmemiştir.

Çalışmamızdaki hastalardan 3 tanesinde normal diyastolik fonskiyon izlenmiş olup bu hastalar anjina grubundadır. Geri kalan hastaların hepsinde evre 1 diyastolik disfonksiyonun ekokardiyografik bulguları saptanmıştır. Evre 1 diyastolik disfonksiyonu olan hastaların %41,2'si anjina grubunda, %58,8'i ise dispne grubundadır ancak bu durum istatistiki bir fark yaratmamaktadır (p=0,082). Ayrıca çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamasının anjina grubunda 56,0±7,3 ve dispne

grubunda 59,5±8,0 (p=0,100) olmak üzere genel olarak orta yaşlı olduklarını söyleyebiliriz. Yaşlanan miyokard daha kalın, daha sert, daha az genişleyebilir hale gelir ve yaşlanma ile diyastolik disfonksiyonda bozulma olduğu bilinen bir husustur [448]. Dolayısıyla çalışmamızdaki hastaları yaşa göre değerlendiğimizde, populasyonumuzda evre 1 diyastolik disfonksiyonun yaygın olması beklenen bir durumdur.

Öte yandan çalışmamıza dahil ettiğimiz toplam 54 hastadan 18'inde EKO'da epikardiyal yağ yastıkçığının artmış olduğunu saptadık. Çalışmalar epikardiyal yağ yastıkçığının artmış olmasının, mikrovasküler disfonksiyonla ilişkili olduğunu göstermiştir [449]. Özellikle obez hastalarda daha belirgin olan epikardiyal yağ yastıkçığının, inflamatuar sitokinler salgılayarak miyokard üzerindeki mekanik yükü artırabileceği ve miyokardiyal remodellinge yol açarak olumsuz bir fonksiyon görebileceği ifade edilmiştir [450]. Obstrüktif KAH olmayan hastaları PET ile değerlendiren bir çalışmada, artmış epikardiyal yağ yastıkçığının mikrovasküler disfonksiyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir [450]. Ayrıca artmış epikardiyal yağ yastıkçığının hem mitral (E)/(E') hem de LV GLS'de bozulma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [451]. Başka bir çalışmada ise epikardiyal yağ yastıkçığının artmış olmasının, INOCA'lı kadınlarda konsantrik remodelling ve diyastolik disfonksiyonla ilişkili olabileceği ifade edilmiştir [452]. Bu bulgular, epikardiyal yağ yastıkçığının; yalnızca epikardiyal KAH patogenezinde değil, aynı zamanda KMD'de de rol oynadığını göstermektedir [450]. Çalışmamızda epikardiyal yağ yastıkçığı artmış olan hastaların %50'si anjina %50'si ise dispne grubunda olup iki grup arasında istatistiki olarak bir fark yoktur. Bu durum INOCA hastalarında epikardiyal yağ dokusunun artmış olmasıyla, hastaların semptomlarındaki farklılık arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir.

Diğer taraftan, literatürdeki çalışmalar hastalarda miyokardiyal iskemi oranı arttıkça, LV GLS'de bozulmanın artabileceğine işaret etmiştir. Örneğin STEMİ hastaları üzerine yapılan bir çalışmada, hastalarda orta veya şiddetli miyokardiyal iskemi olmasının, LV GLS'de bozulma ile bağımsız olarak daha fazla ilişkili olduğu saptanmıştır [453]. Ayrıca başka bir çalışmada koroner arter kan akımını bilinçli bir şekilde kademeli olarak azaltarak strain ve doku dopler ölçümleri yapılmış ve iskemi

oranında artış ile korele bir şekilde strain değerlerinde ve doku dopler parametrelerinde bozulma saptanmıştır [454]. Bizim çalışmamızda ise anjina ya da dispne grupları arasında, hastaların MPS'lerindeki iskemi yüzdeleri açısından anlamlı bir fark saptamadık. Dolayısıyla hastaların anjina ya da dispne ile başvuruyor olmalarında, MPS'lerindeki iskemi yüzdelerinin bir etkisi olmadığını söyleyebiliriz.

Ayrıca çalışmamızda MPS'deki iskemi yüzdesi ile strain ekokardiyografi parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon saptamadık. Bu durum MPS'nin sensitivitesi ve spesifitesi ile ilgili olabilir. Güncel literatürde bu konuda çeşitli değerler bildirilmiştir. Bir çalışmada KAH tanısı koymada MPS'nin sensitivitesi %85 ve spesifitesinin %85 olduğu ifade edilmişken [455]; başka bir çalışmada sırasıyla %90 ve %75 olarak [456]; bir başka çalışmada ise %88 ve %76 olarak belirtilmiştir [457]. Diğer yandan INOCA söz konusu olduğunda bu değerler daha farklı olabilir. Ayrıca çalışmamızda, MPS'deki iskemi yüzdesini değerlendirirken yalnızca iskemi yüzdesininin sayısal değerini baz aldık. İskeminin lokalizasyonunu; yani kalbin hangi bölgesinden kaynaklandığını bu analize dahil etmeyip değerlendirmeye almadık. Bu durum da sonuçları etkilemiş olabilir.

Bir diğer parametre ise LV GLS'dir. Bilindiği üzere LV GLS, konvansiyonel ekokardiyografik ölçümlere kıyasla hem daha hassas hem de daha kapsamlı değerlendirmeler sunarak kardiyak patolojilerin tanı, tedavi ve izleminde kritik bir rol oynar. Çalışmalar LV GLS'nin çok önemli bir kardiyak prognostik ve prediktif parametre olduğunu göstermiştir [458]. Ayrıca subklinik miyokardiyal disfonksiyonun tespitinde de önemli bir yeri vardır.

Daha önce de ifade etmiş olduğumuz üzere bu çalışmanın dayandığı ve soruşturduğu esas hipotez, anjina veya efor dispnesi ile başvuran INOCA'lı hastalarda, semptomlardaki bu farklılığın; başta strain parametreleri olmak üzere ekokardiyografik, demografik ve biyomarkır seviyesinde bir açıklamasının ve/veya yansımasının olup olmadığıdır. Bu bağlamda; çalışmamızda anjina ve dispne grupları arasında LV GLS değerlerinde ve daha sonra ayrıca bahsedilecek olan LA rezerv strain değerlerinde istatistiki olarak anlamlı ölçüde fark tespit ettik (sırasıyla p=0,007

ve p=0,048). Nitekim yapılan çok değişkenli, ikili lojistik regresyon analizinde de LV GLS ve LA rezerv strainin anlamlı etkisini koruduğu görülmüştür.

Sağlıklı populasyonda LV GLS değerinin -%20'den büyük olması normal; -%16'dan küçük olması anormaldir (LV GLS'nin yönünün negatif olduğu ve büyüyen değerlerin daha iyi prognoz göstergesi olduğu unutulmamalıdır). -%20 ila -%16 arasında ise 'sınırda' olarak kabul edilir [459]. Diğer taraftan başka bir çalışmada ise normal LV GLS değeri için -%20,4 ± 2,2 değeri verilmiştir [435]. Öte yandan Dünya Ekokardiyografi Birliği, LV GLS için normal değerleri erkekler için -%17-24 ve kadınlar için -%18-26 olarak önermiştir [460]. Bizim çalışmamızda ise anjina grubunda ortalama LV GLS değeri -18,4±1,8 olup; dispne grubunda ise -16,8±2,0 idi ve dispne grubunda anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,007).

Diğer taraftan, kardiyak hastalığı olmayan 1293 kişiden oluşan düşük riskli bir popülasyonda ekokardiyografik parametreleri inceleyen bir çalışmada; bu hastalardan dispnesi olanlarda; konvansiyonel ekokardiyografik parametrelerde bir bozulma olmamasına rağmen, LV GLS'de anlamlı derecede bozulma tespit edilmiştir [461]. Bu çalışmada hastaların kardiyovasküler bir hastalığı bulunmamasına ve iskemileri olmamasına rağmen; bizim çalışmamızdaki sonuçlara benzer şekilde, dispne şikayetiyle başvuran hastalarda LV GLS'nin bozulduğu gösterilmiştir.

Ayrıca geniş hasta grubu üzerinde yapılan prospektif bir çalışmada; dispnesi olan hastalarda tipik ya da atipik anjinası olanlara göre hem kardiyak nedenlerden hem de tüm nedenlerden ölümün anlamlı oranda daha yüksek olduğu saptanmıştır [462]. Öte yandan başka bir çalışmada ise INOCA'lı hastalarda, normal populasyona göre LV GLS değerlerinde anlamlı bir fark saptanmamıştır [4]. Bizim çalışmamızda ise çalışmaya katılan tüm hastaların ortalama LV GLS değeri -17,4±2,1 idi. Ancak çalışmamızda anjina grubunda LV GLS -18,4±1,8 , dispne grubunda -16,8±2,0 olup bu durum dispne grubunda LV GLS'nin anlamlı olarak daha düşük olduğunu göstermektedir (p=0,007). Bu bakımdan bizim çalışmamız, anjinası olan INOCA hastalarında LV GLS değerinde bir bozulma olmasa da, belirtilen çalışmanın aksine; dispne ile başvuran INOCA hastalarında LV GLS'de bozulma olduğunu göstermektedir.

Sol atriyumun, LV doluşunun düzenlenmesinde önemli bir role sahip olduğu ve sol atriyum fonksiyonlarının kardiyovasküler sonuçların önemli bir belirteci olduğu bilinmektedir [463]. LA yapısını ve işlevini yansıtan konvansiyonel ekokardiyografik parametrelere nazaran LA strain parametreleri (rezerv, konduit ve kontraksiyon) sol atriyuma ait çok önemli prognostik ve prediktif belirteçler olup, LA fonksiyonunun farklı yönlerini gösterirler [464]. Çalışmamızda LA rezerv strain değeri açısından, anjina ve dispne grupları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmış (p=0,048); konduit strain ve kontraksiyon strain değerleri açısından iki grup arasında bir fark bulunmamıştır. Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada non-obstrüktif koroner arterleri olan hastalarda; invaziv fonksiyonel koroner ölçümler ile KMD saptananlarda, KMD'si olmayan hastalara göre LA strain parametrelerinde anlamlı derecede bozulma saptanırken, konvansiyonel EKO parametrelerinde böyle bir fark tespit edilmemiştir [465]. Başka çalışmalarda ise KMD'li hastalarda hem LV GLS'de hem de LA strain parametrelerinde normal populasyona göre anlamlı derecede bozulma saptanmıştır [466-469].

Öte yandan çalışmalarda diyastolik disfonksiyonun artmasıyla, LA strain parametrelerinde bozulma olduğu gösterilmiştir [470]. Çalışmalar obstrüktif KAH olmayan KEFKY hastalarında, mikrovasküler disfonksiyonun diyastolik dolum basınçlarında artışa ve böylelikle sol ventrikülde ve sol atriyumda sertleşmeye yol açtığını göstermiştir [471, 472]. Ayrıca başka çalışmalarda INOCA'nın uzun vadede KEFKY gelişmesine katkıda bulunduğu ifade edilmiştir [473]. Benzer şekilde birçok çalışmada INOCA ile KEFKY arasındaki ilişkiye vurgu yapılmış; INOCA'lı hastaların KEFKY gelişmesi açısından risk altında olduğu ifade edilmiştir [474]. INOCA'nın ve KEFKY'ni risk faktörlerinin benzer olduğu; ayrıca iki durumun da kadınlarda daha yaygın olduğu göz önünde bulundurulduğunda bu durum daha da önem kazanmaktadır. Bu bakımdan çeşitli çalışmalarda, INOCA patofizyolojisinde önemli bir yer teşkil eden koroner mikrovasküler disfonksiyonun, KEFKY ile aynı ortak mekanizmaları paylaşabileceği ifade edilmiştir. WISE çalışmasında INOCA hastalarının sıklıkla KMD'ye sahip olduğu ve bu durumun major advers kardiyovasküler olaylarda artışa, en sık da KEFKY kliniği ile hastane yatışlarına sebep olduğu gösterilmiştir [474, 475]. Başka çalışmalarda ise INOCA'da koroner

mikrovasküler disfonksiyonun LV diyastolik disfonksiyonuna ve sonunda da KEFKY'ye yol açtığını belirtilmiş ve INOCA'nın 'açıkça' KEFKY ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir [476, 477]. Bu bakımdan çalışmamızda dispne ile başvuran INOCA hastalarının LV GLS ve LA rezerv strain parametrelerinin, anjinası olan INOCA hastalarına göre istatistiki olarak anlamlı derecede bozulduğunu tespit etmiş olmamız; dispne ile prezente olan INOCA'lı hastaların KEFKY gelişmesi açısından risk altında olabileceğini ve hekimlerin bu hastaların takip ve tedavi süreçlerini yönetirken, hastalığın progresif doğasını göz önünde bulundurmaları gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızdaki hastaların şikayetlerine göre kan parametrelerine bakıldığında; anjina ya da dispne grubundaki hastalarda başta HB, WBC, HCT, GFR, IL-6, NT pro BNP, Fibrinojen olmak üzere hiçbir laboratuvar parametresi açısından bir anlamlı fark saptanmamıştır. Yalnızca PLT değerinde, lenfosit sayısında, sedimentasyon sayısında ve CRP seviyesinde; her iki gruptaki değerler de normal kabul edilen aralıkta olmasına rağmen, istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmıştır. Literatürde INOCA hastalarında normal populasyona göre inflamatuvar parametrelerin daha yüksek olduğuna dair çalışmalar mevcuttur [478-480]. Çalışmalarda INOCA'lı hastalarda artan inflamasyonun mikrovasküler disfonksiyona sebep olduğu, ayrıca INOCA'da yüksek sensitif CRP'nin artmış olduğu gösterilmiştir [413]. Her ne kadar gruplar arasında IL-6, NT pro BNP gibi değerler açısından bir fark olmasa da; bu durum dispne grubunda anjina grubuna göre inflamatuvar süreçlerin daha belirgin olduğuna işaret edebilir.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın birinci sınırlaması; retrospektif, gözlemsel, tek merkezli dizaynı nedeniyle, mevcut çalışmadan nedensel ilişkiler çıkarmanın zor olmasıdır.

Diğer taraftan, daha önce de bahsetmiş olduğumuz gibi INOCA tanısının kesinleştirilmesi için fonksiyonel invaziv koroner anjiografi uygulanması gerekir. Bizim çalışmamız ise olası INOCA hastalarından oluşmaktaydı; zira hastalarımızda hem klinik olarak iskemi bulguları, hem non-invaziv tetkiklerle dökümante edilen iskemi mevcuttu, ayrıca hastalarımızın koroner anjiyogramlarında obstrüktif lezyon yoktu. Fakat fonksiyonel invaziv koroner anjiografi ile endotel bağımlı ve bağımsız yolların değerlendirmesinden yoksundu.

Çalışmamızın belki de en önemli sınırlaması populasyonumuzdaki hasta sayısının az olmasıdır. Ayrıca INOCA hastalarında anjina ve dispne gruplarını karşılaştıran çalışmamızda, ekartasyon kriterlerini geniş tutmamız, başta strain değerleri olmak üzere tüm parametrelere bir hassasiyet kazandırırken; diğer taraftan gerçek toplum verilerinden farklı görece homojen bir populasyon oluşturmamız sebebiyle; çalışmamızın daha heterojen bir gruba uygulanabilirliği sınırlı olabilir. Bu açıdan bulgularımızın daha büyük çaplı çalışmalarla konfirme edilmeye ihtiyacı vardır.

7.SONUÇ

Çalışmamız, INOCA'lı hastalarda semptomlarla; strain ekokardiyografi parametreleri ve biyobelirteç düzeyleri arasında niceliksel olarak tespit edilebilir ilişki olduğunu gösteren literatürdeki ilk çalışmadır.

Dispne ile basvuran INOCA'lı hastalarda hem inflamasyonun göstergesi olan CRP yüksekliği, hem de mikrovasküler disfonksiyon ile ilişkisi olduğu gösterilmiş LV GLS ve LA rezerv strain parametrelerindeki bozulma; bu hastalarda mikrovasküler disfonksiyonun ve inflamasyonun, anjinal şikayetleri olan INOCA'lı hastalara göre patofizyolojık süreçte daha etkili rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Ayrıca KEFKY ile KMD'nin ilişkili olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda dispne ile başvuran INOCA'lı hastalarda mikrovasküler disfonksiyon bulgularının ön planda olması, bu hastalarda KEFKY gelişme olasılığının daha yüksek olabileceğini düşündürmektedir.

Ancak bu konuyla ilgili geniş hasta gruplarını içeren, çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Patel, M.R., et al., *Low diagnostic yield of elective coronary angiography.* N Engl J Med, 2010. **362**(10): p. 886-95.

2. Knuuti, J., et al., *2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes.* Eur Heart J, 2020. **41**(3): p. 407-477.

3. Reeh, J., et al., *Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina.* Eur Heart J, 2019. **40**(18): p. 1426-1435.

4. Davis, E.F., et al., *Global Longitudinal Strain as Predictor of Inducible Ischemia in No Obstructive Coronary Artery Disease in the CIAO-ISCHEMIA Study.* J Am Soc Echocardiogr, 2024. **37**(1): p. 89-99.

5. Khan, M.A., et al., *Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study.* Cureus, 2020. **12**(7): p. e9349.

6. *Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.* Lancet, 2018. **392**(10159): p. 1859-1922.

7. *Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015.* Lancet, 2016. **388**(10053): p. 1459-1544.

8. Kunadian, V., et al., *An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group.* Eur Heart J, 2020. **41**(37): p. 3504-3520.

9. Bairey Merz, C.N., et al., *Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade.* Circulation, 2017. **135**(11): p. 1075-1092.

10. Jespersen, L., et al., *Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events.* Eur Heart J, 2012. **33**(6): p. 734-44.

11. Shaw, L.J., et al., *Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry.* Circulation, 2008. **117**(14): p. 1787-801.

12. Ford, T.J., et al., *Assessment of vascular dysfunction in patients without obstructive coronary artery disease: why, how, and when.* Cardiovascular Interventions, 2020. **13**(16): p. 1847-1864.

13. Melikian, N., et al., *The pathophysiology and clinical course of the normal coronary angina syndrome (cardiac syndrome X).* Progress in cardiovascular diseases, 2008. **50**(4): p. 294-310.

14. Mygind, N.D., et al., *Coronary Microvascular Function and Cardiovascular Risk Factors in Women With Angina Pectoris and No Obstructive Coronary Artery Disease: The iPOWER Study.* J Am Heart Assoc, 2016. **5**(3): p. e003064.

15. Jespersen, L., et al., *Persistent angina: highly prevalent and associated with long-term anxiety, depression, low physical functioning, and quality of life in stable angina pectoris.* Clin Res Cardiol, 2013. **102**(8): p. 571-81.

16. Radico, F., et al., *Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis.* Eur Heart J, 2018. **39**(23): p. 2135-2146.

17. Shaw, L.J., et al., *The economic burden of angina in women with suspected ischemic heart disease: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute--sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation.* Circulation, 2006. **114**(9): p. 894-904.

18. Alqaisi, F., et al., *Prognostic predictors and outcomes in patients with abnormal myocardial perfusion imaging and angiographically insignificant coronary artery disease.* Journal of Nuclear Cardiology, 2008. **15**(6): p. 754-761.

19. Nordenskjöld, A.M., et al., *Randomized evaluation of beta blocker and ACE-inhibitor/angiotensin receptor blocker treatment in patients with myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA-BAT): Rationale and design.* American Heart Journal, 2021. **231**: p. 96-104.

20. Sedlak, T.L., et al., *Sex differences in clinical outcomes in patients with stable angina and no obstructive coronary artery disease.* American heart journal, 2013. **166**(1): p. 38-44.

21. Pepine, C.J., et al., *Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia: results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study.* Journal of the American College of Cardiology, 2010. **55**(25): p. 2825-2832.

22. Murthy, V.L., et al., *Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes.* Circulation, 2014. **129**(24): p. 2518-2527.

23. Gulati, M., et al., *Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project.* Arch Intern Med, 2009. **169**(9): p. 843-50.

24. Mehta, P.K., et al., *Ischemia and no obstructive coronary arteries in patients with stable ischemic heart disease.* International Journal of Cardiology, 2022. **348**: p. 1-8.

25. Bainey, K.R., et al., *Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries (MINOCA): Insights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study.* International journal of cardiology, 2018. **264**: p. 12-17.

26. Corban, M.T., et al., *Myocardial bridging: contemporary understanding of pathophysiology with implications for diagnostic and therapeutic strategies.* Journal of the American College of Cardiology, 2014. **63**(22): p. 2346-2355.

27. HG, K., *The anginal syndrome with normal coronary arteriography.* Trans Assoc Am Physicians, 1967. **80**: p. 59-70.

28. Arbogast, R. and M.G. Bourassa, *Myocardial function during atrial pacing in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms: comparison with patients having significant coronary artery disease.* The American journal of cardiology, 1973. **32**(3): p. 257-263.

29. Kemp, H.G., *Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms.* Am J Cardiol, 1973. **32**: p. 375.

30. Kaski, J.C., et al., *Transient myocardial ischemia during daily life in patients with syndrome X.* The American journal of cardiology, 1986. **58**(13): p. 1242-1247.

31. Ro, C., *" Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries.* Am J Cardiol, 1988. **61**: p. 1339-1343.

32. Merz, N.B., *C, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): Developing evidence-based therapies and research agenda for the next decade.* Circulation, 2017. **135**: p. 1075-92.

33. Kunadian, V., et al., *An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group.* European Heart Journal, 2020. **41**(37): p. 3504-3520.

34. Hokimoto, S., et al., *JCS/CVIT/JCC 2023 guideline focused update on diagnosis and treatment of vasospastic angina (coronary spastic angina) and coronary microvascular dysfunction.* Circulation Journal, 2023. **87**(6): p. 879-936.

35. Seitz, A., et al., *Update on coronary artery spasm 2022 - A narrative review.* Int J Cardiol, 2022. **359**: p. 1-6.

36. Prinzmetal, M., et al., *Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report.* Am J Med, 1959. **27**: p. 375-88.

37. Beltrame, J.F., et al., *International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina.* Eur Heart J, 2017. **38**(33): p. 2565-2568.

38. Beltrame, J.F., et al., *International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina.* European Heart Journal, 2015. **38**(33): p. 2565-2568.

39. Suda, A., et al., *Coronary Functional Abnormalities in Patients With Angina and Nonobstructive Coronary Artery Disease.* J Am Coll Cardiol, 2019. **74**(19): p. 2350-2360.

40. Sorop, O., et al., *Experimental animal models of coronary microvascular dysfunction.* Cardiovascular Research, 2020. **116**(4): p. 756-770.

41. Ford, T.J., et al., *Assessment of Vascular Dysfunction in Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease: Why, How, and When.* JACC Cardiovasc Interv, 2020. **13**(16): p. 1847-1864.

42. Ong, P., et al., *International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina.* Int J Cardiol, 2018. **250**: p. 16-20.

43. Bugiardini, R. and C.N.B. Merz, *Angina with "normal" coronary arteries: a changing philosophy.* Jama, 2005. **293**(4): p. 477-484.

44. Humphries, K.H., et al., *Angina with "normal" coronary arteries: sex differences in outcomes.* American heart journal, 2008. **155**(2): p. 375-381.

45. Anderson, R.D. and C.J. Pepine, *Gender differences in the treatment for acute myocardial infarction: bias or biology?* 2007, Am Heart Assoc. p. 823-826.

46. Kemp, H.G., et al., *Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study.* Journal of the American College of Cardiology, 1986. **7**(3): p. 479-483.

47. Fairweather, D., *Sex differences in inflammation during atherosclerosis.* Clin Med Insights Cardiol, 2014. **8**(Suppl 3): p. 49-59.

48. Shaw, L.J., R. Bugiardini, and C.N. Merz, *Women and ischemic heart disease: evolving knowledge.* J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(17): p. 1561-75.

49. Fairweather, D., *Sex Differences in Inflammation during Atherosclerosis.* Clinical Medicine Insights: Cardiology, 2014. **8s3**: p. CMC.S17068.

50. Villablanca, A.C., M. Jayachandran, and C. Banka, *Atherosclerosis and sex hormones: current concepts.* Clin Sci (Lond), 2010. **119**(12): p. 493-513.

51. Vitale, C., M.E. Mendelsohn, and G.M. Rosano, *Gender differences in the cardiovascular effect of sex hormones.* Nat Rev Cardiol, 2009. **6**(8): p. 532-42.

52. Kaski, J.C., *Overview of gender aspects of cardiac syndrome X.* Cardiovascular Research, 2002. **53**(3): p. 620-626.

53. Bairey Merz, C.N., et al., *Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study.* J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(3): p. 413-9.

54. Appiah, D., et al., *Association of Age at Menopause With Incident Heart Failure: A Prospective Cohort Study and Meta-Analysis.* J Am Heart Assoc, 2016. **5**(8).

55. Vestergaard, H., et al., *Insulin-resistant glucose metabolism in patients with microvascular angina--syndrome X.* Metabolism, 1995. **44**(7): p. 876-82.

56. Tselepis, A.D., et al., *Lipid profile in patients with microvascular angina.* Eur J Clin Invest, 1996. **26**(12): p. 1150-5.

57. Sackett, D.L., et al., *Relation between aortic atherosclerosis and the use of cigarettes and alcohol. An autopsy study.* N Engl J Med, 1968. **279**(26): p. 1413-20.

58. Zeiher, A.M., V. Schächinger, and J. Minners, *Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function.* Circulation, 1995. **92**(5): p. 1094-100.

59. Kaufmann, P.A., et al., *Coronary heart disease in smokers: vitamin C restores coronary microcirculatory function.* Circulation, 2000. **102**(11): p. 1233-8.

60. Gould, K.L., et al., *Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. A potential noninvasive marker of healing coronary endothelium.* Circulation, 1994. **89**(4): p. 1530-8.

61. Czernin, J., et al., *Effect of short-term cardiovascular conditioning and low-fat diet on myocardial blood flow and flow reserve.* Circulation, 1995. **92**(2): p. 197-204.

62. Kaufmann, P.A., et al., *Low density lipoprotein cholesterol and coronary microvascular dysfunction in hypercholesterolemia.* J Am Coll Cardiol, 2000. **36**(1): p. 103-9.

63. Nitenberg, A., et al., *Impairment of coronary vascular reserve and ACh-induced coronary vasodilation in diabetic patients with angiographically normal coronary arteries and normal left ventricular systolic function.* Diabetes, 1993. **42**(7): p. 1017-25.

64. Yokoyama, I., et al., *Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus.* J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(6): p. 1472-7.

65. Pitkänen, O.P., et al., *Coronary flow reserve is reduced in young men with IDDM.* Diabetes, 1998. **47**(2): p. 248-54.

66. Di Carli, M.F., et al., *Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes.* J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(8): p. 1387-93.

67. Pepine, C.J., et al., *Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study.* J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(25): p. 2825-32.

68. Sara, J.D., et al., *Prevalence of Coronary Microvascular Dysfunction Among Patients With Chest Pain and Nonobstructive Coronary Artery Disease.* JACC Cardiovasc Interv, 2015. **8**(11): p. 1445-1453.

69. Chhabra, L. and N.G. Kowlgi, *Low Incidence of Diabetes Mellitus in Coronary Microvascular Dysfunction: An Intriguing Association.* JACC Cardiovasc Interv, 2016. **9**(4): p. 395-396.

70. Restivo, V., et al., *Systematic review and meta-analysis of cardiovascular risk in rheumatological disease: Symptomatic and non-symptomatic events in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus.* Autoimmunity Reviews, 2022. **21**(1): p. 102925.

71. Kerola, A.M., et al., *All-cause and cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis: a nationwide registry study.* Rheumatology, 2022. **61**(12): p. 4656-4666.

72. Houben, E., et al., *Prevalence and management of cardiovascular risk factors in ANCA-associated vasculitis.* Rheumatology, 2019. **58**(12): p. 2333-2335.

73. Cen, X., et al., *Systemic sclerosis and risk of cardiovascular disease: A PRISMA-compliant systemic review and meta-analysis of cohort studies.* Medicine, 2020. **99**(47): p. e23009.

74. Vrints, C., et al., *2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS).* European Heart Journal, 2024. **45**(36): p. 3415-3537.

75. Wajed, J., et al., *Prevention of cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus--proposed guidelines for risk factor management.* Rheumatology (Oxford), 2004. **43**(1): p. 7-12.

76. Shen, J., et al., *Increased prevalence of coronary plaque in patients with psoriatic arthritis without prior diagnosis of coronary artery disease.* Ann Rheum Dis, 2017. **76**(7): p. 1237-1244.

77. Faccini, A., J.C. Kaski, and P.G. Camici, *Coronary microvascular dysfunction in chronic inflammatory rheumatoid diseases.* Eur Heart J, 2016. **37**(23): p. 1799-806.

78. Sade, L.E. and A. Akdogan, *Imaging for screening cardiovascular involvement in patients with systemic rheumatologic diseases: more questions than answers.* Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2019. **20**(9): p. 967-978.

79. Vogel, B., et al., *The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030.* Lancet, 2021. **397**(10292): p. 2385-2438.

80. Konst, R.E., et al., *Different cardiovascular risk factors and psychosocial burden in symptomatic women with and without obstructive coronary artery disease.* Eur J Prev Cardiol, 2019. **26**(6): p. 657-659.

81. Mommersteeg, P.M.C., et al., *Gender differences in associations of depressive symptoms and anxiety with inflammatory markers in patients with non-obstructive coronary artery disease.* J Psychosom Res, 2019. **125**: p. 109779.

82. Alexander, Y., et al., *Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis.* Cardiovasc Res, 2021. **117**(1): p. 29-42.

83. Allaqaband, H., D.D. Gutterman, and A.O. Kadlec, *Physiological Consequences of Coronary Arteriolar Dysfunction and Its Influence on Cardiovascular Disease.* Physiology (Bethesda), 2018. **33**(5): p. 338-347.

84. Gutiérrez, E., et al., *Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease.* Eur Heart J, 2013. **34**(41): p. 3175-81.

85. Del Buono, M.G., et al., *Coronary Microvascular Dysfunction Across the Spectrum of Cardiovascular Diseases: JACC State-of-the-Art Review.* J Am Coll Cardiol, 2021. **78**(13): p. 1352-1371.

86. Bajaj, N.S., et al., *Coronary Microvascular Dysfunction and Cardiovascular Risk in Obese Patients.* J Am Coll Cardiol, 2018. **72**(7): p. 707-717.

87. Campbell, D.J., et al., *Obesity is associated with lower coronary microvascular density.* PLoS One, 2013. **8**(11): p. e81798.

88. Trask, A.J., et al., *Dynamic micro- and macrovascular remodeling in coronary circulation of obese Ossabaw pigs with metabolic syndrome.* J Appl Physiol (1985), 2012. **113**(7): p. 1128-40.

89. Nobuyoshi, M., et al., *Statistical analysis of clinical risk factors for coronary artery spasm: identification of the most important determinant.* Am Heart J, 1992. **124**(1): p. 32-8.

90. Sato, K., et al., *Coronary vasomotor response to intracoronary acetylcholine injection, clinical features, and long-term prognosis in 873 consecutive patients with coronary spasm: analysis of a single-center study over 20 years.* J Am Heart Assoc, 2013. **2**(4): p. e000227.

91. Mileva, N., et al., *Prevalence of Coronary Microvascular Disease and Coronary Vasospasm in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis.* J Am Heart Assoc, 2022. **11**(7): p. e023207.

92. Beltrame, J.F., S. Sasayama, and A. Maseri, *Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients.* J Am Coll Cardiol, 1999. **33**(6): p. 1442-52.

93. Bertrand, M.E., et al., *Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography.* Circulation, 1982. **65**(7): p. 1299-306.

94. Hung, M.J., et al., *Comparison of serum levels of inflammatory markers in patients with coronary vasospasm without significant fixed coronary artery disease versus patients with stable angina pectoris and acute coronary syndromes with significant fixed coronary artery disease.* Am J Cardiol, 2006. **97**(10): p. 1429-34.

95. Hung, M.Y., et al., *Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm.* Eur J Clin Invest, 2010. **40**(12): p. 1094-103.

96. Fearon, W.F. and Y. Kobayashi, *Invasive Assessment of the Coronary Microvasculature.* Circulation: Cardiovascular Interventions, 2017. **10**(12): p. e005361.

97. Camici, P.G. and F. Crea, *Coronary microvascular dysfunction.* N Engl J Med, 2007. **356**(8): p. 830-40.

98. Quyyumi, A.A., et al., *Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries.* Circulation, 1992. **86**(6): p. 1864-1871.

99. Lerman, A., et al., *Coronary vascular remodeling in association with endothelial dysfunction.* Am J Cardiol, 1998. **81**(9): p. 1105-9.

100. Mejía-Rentería, H., et al., *Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests.* Int J Cardiovasc Imaging, 2017. **33**(7): p. 1041-1059.

101. Bender, S.B., et al., *Severe familial hypercholesterolemia impairs the regulation of coronary blood flow and oxygen supply during exercise.* Basic Res Cardiol, 2016. **111**(6): p. 61.

102. Escaned, J., et al., *Assessment of microcirculatory remodeling with intracoronary flow velocity and pressure measurements: validation with endomyocardial sampling in cardiac allografts.* Circulation, 2009. **120**(16): p. 1561-8.

103. Pries, A.R., et al., *Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation.* Eur Heart J, 2015. **36**(45): p. 3134-46.

104. Sorop, O., et al., *Functional and structural adaptations of coronary microvessels distal to a chronic coronary artery stenosis.* Circ Res, 2008. **102**(7): p. 795-803.

105. Sorop, O., et al., *Coronary microvascular dysfunction after long-term diabetes and hypercholesterolemia.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016. **311**(6): p. H1339-h1351.

106. Ludmer, P.L., et al., *Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries.* N Engl J Med, 1986. **315**(17): p. 1046-51.

107. Beltrame, J.F., *Defining the coronary slow flow phenomenon.* Circ J, 2012. **76**(4): p. 818-20.

108. Beltrame, J.F., *Defining the Coronary Slow Flow Phenomenon.* Circulation Journal, 2012. **76**(4): p. 818-820.

109. Paulus, W.J. and C. Tschöpe, *A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation.* J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(4): p. 263-71.

110. Moreau, P., L.V. d'Uscio, and T.F. Lüscher, *Structure and reactivity of small arteries in aging.* Cardiovasc Res, 1998. **37**(1): p. 247-53.

111. Rizzoni, D., et al., *Relationships between coronary flow vasodilator capacity and small artery remodelling in hypertensive patients.* J Hypertens, 2003. **21**(3): p. 625-31.

112. Smith, S.M., et al., *Cardiovascular and mortality risk of apparent resistant hypertension in women with suspected myocardial ischemia: a report from the NHLBI-sponsored WISE Study.* J Am Heart Assoc, 2014. **3**(1): p. e000660.

113. Dean, J.D., et al., *Hyperinsulinaemia and microvascular angina ("syndrome X").* Lancet, 1991. **337**(8739): p. 456-7.

114. Mohandas, R., et al., *Number and function of bone-marrow derived angiogenic cells and coronary flow reserve in women without obstructive coronary artery disease: a substudy of the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE).* Plos one, 2013. **8**(12): p. e81595.

115. Quyyumi, A.A., *Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease.* Am J Med, 1998. **105**(1a): p. 32s-39s.

116. Vallance, P., J. Collier, and S. Moncada, *Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man.* Lancet, 1989. **2**(8670): p. 997-1000.

117. Motz, W., et al., *Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms.* Am J Cardiol, 1991. **68**(10): p. 996-1003.

118. Dashwood, M.R., M. Timm, and J.C. Kaski, *Regional variations in ETA/ETB binding sites in human coronary vasculature.* J Cardiovasc Pharmacol, 1995. **26 Suppl 3**: p. S351-4.

119. KOÇAK, E., et al., *Endothelin Levels in Patients with Cardiac Syndrome X at Rest and Exercise.* Turk Kardiyol Dern Ars, 2002. **30**(11): p. 671-674.

120. Kaski, J.C., et al., *Reappraisal of Ischemic Heart Disease.* Circulation, 2018. **138**(14): p. 1463-1480.

121. Nelson, M.D., et al., *Diastolic dysfunction in women with signs and symptoms of ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: a hypothesis-generating study.* Circ Cardiovasc Imaging, 2014. **7**(3): p. 510-6.

122. Bakir, M., et al., *Heart failure hospitalization in women with signs and symptoms of ischemia: A report from the women's ischemia syndrome evaluation study.* Int J Cardiol, 2016. **223**: p. 936-939.

123. Pepine, C.J., J.W. Petersen, and C.N. Bairey Merz, *A microvascular-myocardial diastolic dysfunctional state and risk for mental stress ischemia: a revised concept of ischemia during daily life.* JACC Cardiovasc Imaging, 2014. **7**(4): p. 362-5.

124. Wei, J., et al., *Myocardial steatosis as a possible mechanistic link between diastolic dysfunction and coronary microvascular dysfunction in women.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2016. **310**(1): p. H14-9.

125. Löffler, A.I., et al., *Frequency of Coronary Microvascular Dysfunction and Diffuse Myocardial Fibrosis (Measured by Cardiovascular Magnetic Resonance) in Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction.* Am J Cardiol, 2019. **124**(10): p. 1584-1589.

126. Crea, F., et al., *The parallel tales of microvascular angina and heart failure with preserved ejection fraction: a paradigm shift.* European Heart Journal, 2016. **38**(7): p. 473-477.

127. Taqueti, V.R., et al., *Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction.* European Heart Journal, 2017. **39**(10): p. 840-849.

128. Ong, P., et al., *Coronary vasomotor abnormalities in patients with stable angina after successful stent implantation but without in-stent restenosis.* Clin Res Cardiol, 2014. **103**(1): p. 11-9.

129. Lanza, G.A., G. Careri, and F. Crea, *Mechanisms of coronary artery spasm.* Circulation, 2011. **124**(16): p. 1774-82.

130. Slavich, M. and R.S. Patel, *Coronary artery spasm: Current knowledge and residual uncertainties.* Int J Cardiol Heart Vasc, 2016. **10**: p. 47-53.

131. Shimokawa, H., et al., *Rho-kinase-mediated pathway induces enhanced myosin light chain phosphorylations in a swine model of coronary artery spasm.* Cardiovasc Res, 1999. **43**(4): p. 1029-39.

132. Chataigneau, T., et al., *Acetylcholine-induced relaxation in blood vessels from endothelial nitric oxide synthase knockout mice.* British journal of pharmacology, 1999. **126**(1): p. 219-226.

133. Popp, R.d., I. Fleming, and R. Busse, *Pulsatile stretch in coronary arteries elicits release of endothelium-derived hyperpolarizing factor: a modulator of arterial compliance.* Circulation research, 1998. **82**(6): p. 696-703.

134. Group, J.J.W., *Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina)(JCS 2013)–Digest Version–.* Circulation Journal, 2014. **78**(11): p. 2779-2801.

135. Sueda, S., et al., *Recommendations for performing acetylcholine tests safely: STOP dangerous complications induced by acetylcholine tests (STOP DCIAT).* J Cardiol, 2008. **51**(2): p. 131-4.

136. Ong, P., et al., *Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries.* Circulation, 2014. **129**(17): p. 1723-30.

137. Wei, J., et al., *Safety of coronary reactivity testing in women with no obstructive coronary artery disease: results from the NHLBI-sponsored WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study.* JACC Cardiovasc Interv, 2012. **5**(6): p. 646-53.

138. Lanza, G.A., et al., *Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina.* Int J Cardiol, 2007. **118**(1): p. 41-7.

139. Romagnoli, E. and G.A. Lanza, *Acute myocardial infarction with normal coronary arteries: role of coronary artery spasm and arrhythmic complications.* Int J Cardiol, 2007. **117**(1): p. 3-5.

140. Hung, M.J., P. Hu, and M.Y. Hung, *Coronary artery spasm: review and update.* Int J Med Sci, 2014. **11**(11): p. 1161-71.

141. Yasue, H., et al., *Coronary artery spasm--clinical features, diagnosis, pathogenesis, and treatment.* J Cardiol, 2008. **51**(1): p. 2-17.

142. *Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013).* Circ J, 2014. **78**(11): p. 2779-801.

143. Kaikita, K., et al., *Determinants of myocardial lactate production during acetylcholine provocation test in patients with coronary spasm.* Journal of the American Heart Association, 2015. **4**(12): p. e002387.

144. Takeuchi, F., et al., *Genome-wide association study of coronary artery disease in the Japanese.* Eur J Hum Genet, 2012. **20**(3): p. 333-40.

145. Mizuno, Y., et al., *East asian variant of aldehyde dehydrogenase 2 is associated with coronary spastic angina: possible roles of reactive aldehydes and implications of alcohol flushing syndrome.* Circulation, 2015. **131**(19): p. 1665-73.

146. Mizuno, Y., et al., *Variant Aldehyde Dehydrogenase 2 (ALDH 2* 2) Is a Risk Factor for Coronary Spasm and ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.* Journal of the American Heart Association, 2016. **5**(5): p. e003247.

147. Ohyama, K., Y. Matsumoto, and H. Shimokawa, *Coronary Artery Spasm and Perivascular Adipose Tissue Inflammation: Insights From Translational Imaging Research.* Eur Cardiol, 2019. **14**(1): p. 6-9.

148. Kaneda, H., et al., *Coronary artery spasm and the polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene.* Circ J, 2006. **70**(4): p. 409-13.

149. Yoo, S.Y., et al., *Rho-associated kinase 2 polymorphism in patients with vasospastic angina.* Korean Circ J, 2012. **42**(6): p. 406-13.

150. Pristipino, C., et al., *Major racial differences in coronary constrictor response between japanese and caucasians with recent myocardial infarction.* Circulation, 2000. **101**(10): p. 1102-8.

151. Gould, K.L., K. Lipscomb, and G.W. Hamilton, *Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve.* Am J Cardiol, 1974. **33**(1): p. 87-94.

152. Douglas, P.S., et al., *Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease.* N Engl J Med, 2015. **372**(14): p. 1291-300.

153. Douglas, P.S., et al., *Comparison of an Initial Risk-Based Testing Strategy vs Usual Testing in Stable Symptomatic Patients With Suspected Coronary Artery Disease: The PRECISE Randomized Clinical Trial.* JAMA Cardiol, 2023. **8**(10): p. 904-914.

154. Davis, K.B., et al., *Comparison of 15-year survival for men and women after initial medical or surgical treatment for coronary artery disease: a CASS registry study. Coronary Artery Surgery Study.* J Am Coll Cardiol, 1995. **25**(5): p. 1000-9.

155. Barsky, A.J., H.M. Peekna, and J.F. Borus, *Somatic symptom reporting in women and men.* J Gen Intern Med, 2001. **16**(4): p. 266-75.

156. Alexander, K.P., et al., *Value of exercise treadmill testing in women.* J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(6): p. 1657-64.

157. Lanza, G.A., A. De Vita, and J.C. Kaski, *'Primary' Microvascular Angina: Clinical Characteristics, Pathogenesis and Management.* Interv Cardiol, 2018. **13**(3): p. 108-111.

158. Lanza, G.A. and F. Crea, *Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management.* Circulation, 2010. **121**(21): p. 2317-2325.

159. Kaski, J.-C., et al., *Reappraisal of Ischemic Heart Disease.* Circulation, 2018. **138**(14): p. 1463-1480.

160. Lanza, G.A. and F. Crea, *Primary Coronary Microvascular Dysfunction.* Circulation, 2010. **121**(21): p. 2317-2325.

161. Lamendola, P., et al., *Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X.* Int J Cardiol, 2010. **140**(2): p. 197-9.

162. Peters, S.A. and M. Woodward, *Women's reproductive factors and incident cardiovascular disease in the UK Biobank.* Heart, 2018. **104**(13): p. 1069-1075.

163. Hokimoto, S., et al., *JCS/CVIT/JCC 2023 guideline focused update on diagnosis and treatment of vasospastic angina (coronary spastic angina) and coronary microvascular dysfunction.* Journal of Cardiology, 2023. **82**(4): p. 293-341.

164. Berliner, D., et al., *The Differential Diagnosis of Dyspnea.* Dtsch Arztebl Int, 2016. **113**(49): p. 834-845.

165. Parshall, M.B., et al., *An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea.* Am J Respir Crit Care Med, 2012. **185**(4): p. 435-52.

166. Ailani, R.K., et al., *Dyspnea differentiation index: A new method for the rapid separation of cardiac vs pulmonary dyspnea.* Chest, 1999. **116**(4): p. 1100-1104.

167. Abidov, A., et al., *Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing.* N Engl J Med, 2005. **353**(18): p. 1889-98.

168. Bergeron, S., et al., *Exercise echocardiographic findings and outcome of patients referred for evaluation of dyspnea.* J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(12): p. 2242-6.

169. Argulian, E., et al., *Meta-analysis of prognostic implications of dyspnea versus chest pain in patients referred for stress testing.* Am J Cardiol, 2014. **113**(3): p. 559-64.

170. Tepetam, F.M., *Stabil kronik obstriktif akciğer hastalığında dispneyi değerlendiren yöntemlerin ve BODE indeksinin fonksiyonel parametrelerle karşılaştırılması.* 2007.

171. Kara, D. and H. Yıldız, *Dispne semptomunun değerlendirilmesinde dispne ölçeklerinin etkinlikleri ve kullanım sıklıkları.* Gümüşhane Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi, 2013. **2**(1): p. 137-149.

172. Kreatsoulas, C., et al., *Interpreting angina: symptoms along a gender continuum.* Open Heart, 2016. **3**(1): p. e000376.

173. Hemal, K., et al., *Sex Differences in Demographics, Risk Factors, Presentation, and Noninvasive Testing in Stable Outpatients With Suspected Coronary Artery Disease: Insights From the PROMISE Trial.* JACC Cardiovasc Imaging, 2016. **9**(4): p. 337-46.

174. Oliveira, G.M.M., et al., *Position Statement on Women's Cardiovascular Health - 2022.* Arq Bras Cardiol, 2022. **119**(5): p. 815-882.

175. Oliveira, G.M.M., et al., *Position Statement on Ischemic Heart Disease - Women-Centered Health Care - 2023.* Arq Bras Cardiol, 2023. **120**(7): p. e20230303.

176. Mehta, P.K., et al., *Gender-Related Differences in Chest Pain Syndromes in the Frontiers in CV Medicine Special Issue: Sex & Gender in CV Medicine.* Front Cardiovasc Med, 2021. **8**: p. 744788.

177. Wenger, N.K., *Clinical presentation of CAD and myocardial ischemia in women.* J Nucl Cardiol, 2016. **23**(5): p. 976-985.

178. Bairey Merz, C.N., et al., *Knowledge, Attitudes, and Beliefs Regarding Cardiovascular Disease in Women: The Women's Heart Alliance.* J Am Coll Cardiol, 2017. **70**(2): p. 123-132.

179. Cushman, M., et al., *Ten-Year Differences in Women's Awareness Related to Coronary Heart Disease: Results of the 2019 American Heart Association National Survey: A Special Report From the American Heart Association.* Circulation, 2021. **143**(7): p. e239-e248.

180. Winther, S., et al., *Validation of the European Society of Cardiology pre-test probability model for obstructive coronary artery disease.* Eur Heart J, 2021. **42**(14): p. 1401-1411.

181. Zhou, J., et al., *Coronary calcification improves the estimation for clinical likelihood of obstructive coronary artery disease and avoids unnecessary testing in patients with borderline pretest probability.* Eur J Prev Cardiol, 2022. **29**(3): p. e105-e107.

182. Winther, S., et al., *Performance of the American Heart Association/American College of Cardiology guideline-recommended pretest probability model for the diagnosis of obstructive coronary artery disease.* Journal of the American Heart Association, 2022. **11**(24): p. e027260.

183. Winther, S., et al., *Coronary Calcium Scoring Improves Risk Prediction in Patients With Suspected Obstructive Coronary Artery Disease.* J Am Coll Cardiol, 2022. **80**(21): p. 1965-1977.

184. Maron, D.J., et al., *Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease.* N Engl J Med, 2020. **382**(15): p. 1395-1407.

185. Spertus, J.A., et al., *Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease.* N Engl J Med, 2020. **382**(15): p. 1408-1419.

186. Shaw, L.J., et al., *Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy.* Circulation, 2008. **117**(10): p. 1283-91.

187. Nakajima, K. and T. Nishimura, *J-ACCESS investigation and nuclear cardiology in Japan: implications for heart failure.* Ann Nucl Med, 2023. **37**(6): p. 317-327.

188. Taqueti, V.R., et al., *Myocardial perfusion imaging in women for the evaluation of stable ischemic heart disease-state-of-the-evidence and clinical recommendations.* J Nucl Cardiol, 2017. **24**(4): p. 1402-1426.

189. Epstein, S.E., R.O. Cannon, 3rd, and R.O. Bonow, *Exercise testing in patients with microvascular angina.* Circulation, 1991. **83**(5 Suppl): p. Iii73-6.

190. Vancheri, F., et al., *Coronary Microvascular Dysfunction.* J Clin Med, 2020. **9**(9).

191. Crea, F., P.G. Camici, and C.N. Bairey Merz, *Coronary microvascular dysfunction: an update.* European Heart Journal, 2013. **35**(17): p. 1101-1111.

192. Tweddel, A.C., W. Martin, and I. Hutton, *Thallium scans in syndrome X.* Br Heart J, 1992. **68**(1): p. 48-50.

193. Meller, J., et al., *Spectrum of exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with chest pain and normal coronary angiograms.* Am J Cardiol, 1979. **43**(4): p. 717-23.

194. Berger, B.C., et al., *Abnormal thallium-201 scans in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries.* Am J Cardiol, 1983. **52**(3): p. 365-70.

195. Dunn, R.F., et al., *The inconsistent pattern of thallium defects: a clue to the false positive perfusion scintigram.* Am J Cardiol, 1981. **48**(2): p. 224-32.

196. Brown, K.A., et al., *Positive exercise thallium-201 test responses in patients with less than 50% maximal coronary stenosis: angiographic and clinical predictors.* Am J Cardiol, 1985. **55**(1): p. 54-7.

197. Kaul, S., et al., *Quantitative thallium imaging findings in patients with normal coronary angiographic findings and in clinically normal subjects.* Am J Cardiol, 1986. **57**(8): p. 509-12.

198. Rosano, G.M., et al., *Abnormal uptake and washout of thallium-201 in patients with syndrome X and normal-appearing scans.* Am J Cardiol, 1995. **75**(5): p. 400-2.

199. Geltman, E.M., et al., *Increased myocardial perfusion at rest and diminished perfusion reserve in patients with angina and angiographically normal coronary arteries.* J Am Coll Cardiol, 1990. **16**(3): p. 586-95.

200. Agha, A.M., et al., *The Prognostic Value of CAC Zero Among Individuals Presenting With Chest Pain: A Meta-Analysis.* JACC Cardiovasc Imaging, 2022. **15**(10): p. 1745-1757.

201. Lubbers, M., et al., *Calcium imaging and selective computed tomography angiography in comparison to functional testing for suspected coronary artery disease: the multicentre, randomized CRESCENT trial.* Eur Heart J, 2016. **37**(15): p. 1232-43.

202. Lubbers, M., et al., *Comprehensive Cardiac CT With Myocardial Perfusion Imaging Versus Functional Testing in Suspected Coronary Artery Disease: The Multicenter, Randomized CRESCENT-II Trial.* JACC Cardiovasc Imaging, 2018. **11**(11): p. 1625-1636.

203. Zhou, J., et al., *Comparison of Different Investigation Strategies to Defer Cardiac Testing in Patients With Stable Chest Pain.* JACC Cardiovasc Imaging, 2022. **15**(1): p. 91-104.

204. Schuijf, J.D., et al., *Fractional flow reserve and myocardial perfusion by computed tomography: a guide to clinical application.* European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2017. **19**(2): p. 127-135.

205. Montalescot, G., et al., *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J, 2013. **34**(38): p. 2949-3003.

206. Gaemperli, O., et al., *Functionally relevant coronary artery disease: comparison of 64-section CT angiography with myocardial perfusion SPECT.* Radiology, 2008. **248**(2): p. 414-23.

207. Sarno, G., et al., *On the inappropriateness of noninvasive multidetector computed tomography coronary angiography to trigger coronary revascularization: a comparison with invasive angiography.* JACC: Cardiovascular interventions, 2009. **2**(6): p. 550-557.

208. Mark, D.B., et al., *ACCF/ACR/AHA/NASCI/SAIP/SCAI/SCCT 2010 expert consensus document on coronary computed tomographic angiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents.* J Am Coll Cardiol, 2010. **55**(23): p. 2663-99.

209. Yoshinaga, K., et al., *Reduction of coronary flow reserve in areas with and without ischemia on stress perfusion imaging in patients with coronary artery disease: a study using oxygen 15-labeled water PET.* J Nucl Cardiol, 2003. **10**(3): p. 275-83.

210. Gaemperli, O., et al., *Accuracy of 64-slice CT angiography for the detection of functionally relevant coronary stenoses as assessed with myocardial perfusion SPECT.* European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 2007. **34**: p. 1162-1171.

211. van Werkhoven, J.M., et al., *Prognostic value of multislice computed tomography and gated single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease.* Journal of the American College of Cardiology, 2009. **53**(7): p. 623-632.

212. Celeng, C., et al., *Anatomical and Functional Computed Tomography for Diagnosing Hemodynamically Significant Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis.* JACC Cardiovasc Imaging, 2019. **12**(7 Pt 2): p. 1316-1325.

213. Curzen, N., et al., *Fractional flow reserve derived from computed tomography coronary angiography in the assessment and management of stable chest pain: the FORECAST randomized trial.* Eur Heart J, 2021. **42**(37): p. 3844-3852.

214. Tonino, P.A., et al., *Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention.* New England Journal of Medicine, 2009. **360**(3): p. 213-224.

215. Ragosta, M., et al., *Comparison between angiography and fractional flow reserve versus single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging for determining lesion significance in patients with multivessel coronary disease.* The American journal of cardiology, 2007. **99**(7): p. 896-902.

216. Mickley, H., et al., *Diagnostic and Clinical Value of FFR(CT) in Stable Chest Pain Patients With Extensive Coronary Calcification: The FACC Study.* JACC Cardiovasc Imaging, 2022. **15**(6): p. 1046-1058.

217. Nørgaard, B.L., et al., *Influence of Coronary Calcification on the Diagnostic Performance of CT Angiography Derived FFR in Coronary Artery Disease: A Substudy of the NXT Trial.* JACC Cardiovasc Imaging, 2015. **8**(9): p. 1045-1055.

218. Yang, S. and B.K. Koo, *Noninvasive Coronary Physiological Assessment Derived From Computed Tomography.* J Soc Cardiovasc Angiogr Interv, 2024. **3**(3Part B): p. 101304.

219. Sliwicka, O., et al., *Dynamic myocardial CT perfusion imaging-state of the art.* Eur Radiol, 2023. **33**(8): p. 5509-5525.

220. Techasith, T. and R.C. Cury, *Stress myocardial CT perfusion: an update and future perspective.* JACC Cardiovasc Imaging, 2011. **4**(8): p. 905-16.

221. Rochitte, C.E., et al., *Computed tomography angiography and perfusion to assess coronary artery stenosis causing perfusion defects by single photon emission computed tomography: the CORE320 study.* Eur Heart J, 2014. **35**(17): p. 1120-30.

222. Mehra, V.C., et al., *A stepwise approach to the visual interpretation of CT-based myocardial perfusion.* J Cardiovasc Comput Tomogr, 2011. **5**(6): p. 357-69.

223. Danad, I., et al., *Static and dynamic assessment of myocardial perfusion by computed tomography.* Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2016. **17**(8): p. 836-44.

224. Nørgaard, B.L., et al., *Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: the NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: Next Steps).* J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(12): p. 1145-1155.

225. Gonzalez, J.A., et al., *Meta-Analysis of Diagnostic Performance of Coronary Computed Tomography Angiography, Computed Tomography Perfusion, and Computed Tomography-Fractional Flow Reserve in Functional Myocardial Ischemia Assessment Versus Invasive Fractional Flow Reserve.* Am J Cardiol, 2015. **116**(9): p. 1469-78.

226. Takx, R.A., et al., *Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis.* Circ Cardiovasc Imaging, 2015. **8**(1).

227. van de Hoef, T.P., et al., *Impaired Coronary Autoregulation Is Associated With Long-term Fatal Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease.* Circ Cardiovasc Interv, 2013. **6**(4): p. 329-35.

228. van de Hoef, T.P., et al., *Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity.* Circ Cardiovasc Interv, 2014. **7**(3): p. 301-11.

229. Murthy, V.L., et al., *Clinical Quantification of Myocardial Blood Flow Using PET: Joint Position Paper of the SNMMI Cardiovascular Council and the ASNC.* J Nucl Med, 2018. **59**(2): p. 273-293.

230. George, R.T., et al., *Myocardial CT perfusion imaging and SPECT for the diagnosis of coronary artery disease: a head-to-head comparison from the CORE320 multicenter diagnostic performance study.* Radiology, 2014. **272**(2): p. 407-16.

231. Cury, R.C., et al., *A randomized, multicenter, multivendor study of myocardial perfusion imaging with regadenoson CT perfusion vs single photon emission CT.* J Cardiovasc Comput Tomogr, 2015. **9**(2): p. 103-12.e1-2.

232. Hachamovitch, R., et al., *Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography.* Circulation, 2003. **107**(23): p. 2900-7.

233. Patel, K.K., et al., *Value of Ischemia and Coronary Anatomy in Prognosis and Guiding Revascularization Among Patients With Stable Ischemic Heart Disease.* Circ Cardiovasc Imaging, 2024. **17**(9): p. e016587.

234. Nakajima, K. and T. Nishimura, *Cardiovascular events in Japan. Lessons from the J-ACCESS multicenter prognostic study using myocardial perfusion imaging.* Circ J, 2012. **76**(6): p. 1313-21.

235. Kim, Y.H., et al., *Impact of ischemia-guided revascularization with myocardial perfusion imaging for patients with multivessel coronary disease.* J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(3): p. 181-90.

236. Bourque, J.M., et al., *Prevalence and predictors of ischemia and outcomes in outpatients with diabetes mellitus referred for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging.* Circ Cardiovasc Imaging, 2013. **6**(3): p. 466-77.

237. Taqueti, V.R., et al., *Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization.* Circulation, 2015. **131**(1): p. 19-27.

238. Paul, A.K. and H.A. Nabi, *Gated Myocardial Perfusion SPECT: Basic Principles, Technical Aspects, and Clinical Applications.* Journal of Nuclear Medicine Technology, 2004. **32**(4): p. 179-187.

239. Sanders, G.D., et al., *AHRQ Future Research Needs Papers*, in *Noninvasive Technologies for the Diagnosis of Coronary Artery Disease in Women: Future Research Needs: Identification of Future Research Needs From Comparative Effectiveness Review No. 58*. 2013, Agency for Healthcare Research and Quality (US): Rockville (MD).

240. Van Train, K.F., et al., *Quantitative analysis of tomographic stress thallium-201 myocardial scintigrams: a multicenter trial.* J Nucl Med, 1990. **31**(7): p. 1168-79.

241. Garcia, E.V., *Are SPECT measurements of myocardial blood flow and flow reserve ready for clinical use?* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2014. **41**(12): p. 2291-3.

242. Taillefer, R., et al., *Comparative diagnostic accuracy of Tl-201 and Tc-99m sestamibi SPECT imaging (perfusion and ECG-gated SPECT) in detecting coronary artery disease in women.* J Am Coll Cardiol, 1997. **29**(1): p. 69-77.

243. Heller, G.V., et al., *Clinical value of attenuation correction in stress-only Tc-99m sestamibi SPECT imaging.* J Nucl Cardiol, 2004. **11**(3): p. 273-81.

244. Cantoni, V., et al., *Diagnostic performance of myocardial perfusion imaging with conventional and CZT single-photon emission computed tomography in detecting coronary artery disease: A meta-analysis.* J Nucl Cardiol, 2021. **28**(2): p. 698-715.

245. Murthy, V.L., et al., *Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes.* Circulation, 2014. **129**(24): p. 2518-27.

246. Kaufmann, P.A. and P.G. Camici, *Myocardial blood flow measurement by PET: technical aspects and clinical applications.* J Nucl Med, 2005. **46**(1): p. 75-88.

247. Dewey, M., et al., *Clinical quantitative cardiac imaging for the assessment of myocardial ischaemia.* Nat Rev Cardiol, 2020. **17**(7): p. 427-450.

248. Schindler, T.H., et al., *Cardiac PET imaging for the detection and monitoring of coronary artery disease and microvascular health.* JACC: Cardiovascular Imaging, 2010. **3**(6): p. 623-640.

249. Panting, J.R., et al., *Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging.* N Engl J Med, 2002. **346**(25): p. 1948-53.

250. Galassi, A.R., et al., *Comparison of regional myocardial blood flow in syndrome X and one-vessel coronary artery disease.* Am J Cardiol, 1993. **72**(2): p. 134-9.

251. Bateman, T.M., et al., *Diagnostic accuracy of rest/stress ECG-gated Rb-82 myocardial perfusion PET: comparison with ECG-gated Tc-99m sestamibi SPECT.* J Nucl Cardiol, 2006. **13**(1): p. 24-33.

252. Di Carli, M.F. and R. Hachamovitch, *New technology for noninvasive evaluation of coronary artery disease.* Circulation, 2007. **115**(11): p. 1464-80.

253. Kajander, S., et al., *Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease.* Circulation, 2010. **122**(6): p. 603-13.

254. Di Carli, M.F., et al., *Clinical myocardial perfusion PET/CT.* J Nucl Med, 2007. **48**(5): p. 783-93.

255. Dorbala, S. and M.F. Di Carli, *Cardiac PET perfusion: prognosis, risk stratification, and clinical management.* Semin Nucl Med, 2014. **44**(5): p. 344-57.

256. Bateman, T.M., et al., *American Society of Nuclear Cardiology and Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Joint Position Statement on the Clinical Indications for Myocardial Perfusion PET.* J Nucl Med, 2016. **57**(10): p. 1654-1656.

257. Patel, K.K., et al., *Extent of Myocardial Ischemia on Positron Emission Tomography and Survival Benefit With Early Revascularization.* J Am Coll Cardiol, 2019. **74**(13): p. 1645-1654.

258. Mc Ardle, B.A., et al., *Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis.* J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(18): p. 1828-37.

259. Parker, M.W., et al., *Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis.* Circ Cardiovasc Imaging, 2012. **5**(6): p. 700-7.

260. Rasmussen, L.D., et al., *Second-Line Myocardial Perfusion Imaging to Detect Obstructive Stenosis: Head-to-Head Comparison of CMR and PET.* JACC Cardiovasc Imaging, 2023. **16**(5): p. 642-655.

261. Danad, I., et al., *Comparison of Coronary CT Angiography, SPECT, PET, and Hybrid Imaging for Diagnosis of Ischemic Heart Disease Determined by Fractional Flow Reserve.* JAMA Cardiol, 2017. **2**(10): p. 1100-1107.

262. Feher, A. and A.J. Sinusas, *Quantitative Assessment of Coronary Microvascular Function: Dynamic Single-Photon Emission Computed Tomography, Positron Emission Tomography, Ultrasound, Computed Tomography, and Magnetic Resonance Imaging.* Circ Cardiovasc Imaging, 2017. **10**(8).

263. Fearon, W.F. and Y. Kobayashi, *Invasive assessment of the coronary microvasculature: the index of microcirculatory resistance.* Circulation: Cardiovascular Interventions, 2017. **10**(12): p. e005361.

264. Driessen, R.S., et al., *Myocardial perfusion imaging with PET.* Int J Cardiovasc Imaging, 2017. **33**(7): p. 1021-1031.

265. Dahdal, J., et al., *PET myocardial perfusion imaging: Trends, challenges, and opportunities.* J Nucl Cardiol, 2024: p. 102011.

266. Gómez-Revelles, S., et al., *Prognostic value of a new semiquantitative score system for adenosine stress myocardial perfusion by CMR.* Eur Radiol, 2019. **29**(5): p. 2263-2271.

267. Ripley, D.P., et al., *Individual component analysis of the multi-parametric cardiovascular magnetic resonance protocol in the CE-MARC trial.* J Cardiovasc Magn Reson, 2015. **17**(1): p. 59.

268. Di Leo, G., et al., *Diagnostic accuracy of magnetic resonance angiography for detection of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis.* Eur Radiol, 2016. **26**(10): p. 3706-18.

269. Buchthal, S.D., et al., *Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms.* New England Journal of Medicine, 2000. **342**(12): p. 829-835.

270. Lanza, G.A., et al., *Relation between stress-induced myocardial perfusion defects on cardiovascular magnetic resonance and coronary microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X.* J Am Coll Cardiol, 2008. **51**(4): p. 466-72.

271. Schwitter, J., et al., *MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative multicentre, multivendor trial.* Eur Heart J, 2013. **34**(10): p. 775-81.

272. Jerosch-Herold, M., N. Wilke, and A.E. Stillman, *Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution.* Med Phys, 1998. **25**(1): p. 73-84.

273. Agati, L., et al., *Quantification methods in contrast echocardiography.* Eur J Echocardiogr, 2005. **6 Suppl 2**: p. S14-20.

274. Thomson, L.E., et al., *Cardiac magnetic resonance myocardial perfusion reserve index is reduced in women with coronary microvascular dysfunction: a National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored study from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation.* Circulation: Cardiovascular Imaging, 2015. **8**(4): p. e002481.

275. Thomson, L.E., et al., *Cardiac magnetic resonance myocardial perfusion reserve index is reduced in women with coronary microvascular dysfunction. A National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored study from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation.* Circ Cardiovasc Imaging, 2015. **8**(4).

276. Zhou, W., et al., *Long-Term Prognosis of Patients With Coronary Microvascular Disease Using Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance.* JACC Cardiovasc Imaging, 2021. **14**(3): p. 602-611.

277. Pilz, G., et al., *Angiographic correlations of patients with small vessel disease diagnosed by adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging.* J Cardiovasc Magn Reson, 2008. **10**(1): p. 8.

278. Engblom, H., et al., *Fully quantitative cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion ready for clinical use: a comparison between cardiovascular magnetic resonance imaging and positron emission tomography.* J Cardiovasc Magn Reson, 2017. **19**(1): p. 78.

279. Thomson, L.E.J., et al., *Cardiac Magnetic Resonance Myocardial Perfusion Reserve Index Is Reduced in Women With Coronary Microvascular Dysfunction.* Circulation: Cardiovascular Imaging, 2015. **8**(4): p. e002481.

280. Nagel, E., et al., *Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease.* N Engl J Med, 2019. **380**(25): p. 2418-2428.

281. Park, S.-M., et al., *Left ventricular concentric remodelling and functional impairment in women with ischaemia with no obstructive coronary artery disease and intermediate coronary flow reserve: a report from the WISE-CVD study.* European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2019. **20**(8): p. 875-882.

282. Nelson, M.D., J. Wei, and C.N. Bairey Merz, *Coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction as female-pattern cardiovascular disease: the chicken or the egg?* Eur Heart J, 2018. **39**(10): p. 850-852.

283. Daly, C.A., et al., *Predicting prognosis in stable angina--results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study.* Bmj, 2006. **332**(7536): p. 262-7.

284. Cerqueira, M.D., et al., *Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association.* Circulation, 2002. **105**(4): p. 539-42.

285. Eek, C., et al., *Strain echocardiography and wall motion score index predicts final infarct size in patients with non-ST-segment-elevation myocardial infarction.* Circ Cardiovasc Imaging, 2010. **3**(2): p. 187-94.

286. Smedsrud, M.K., et al., *Duration of myocardial early systolic lengthening predicts the presence of significant coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(12): p. 1086-93.

287. Biering-Sørensen, T., et al., *Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris.* Circ Cardiovasc Imaging, 2014. **7**(1): p. 58-65.

288. Smedsrud, M.K., et al., *Sensitive cardiac troponins and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in stable coronary artery disease: correlation with left ventricular function as assessed by myocardial strain.* Int J Cardiovasc Imaging, 2015. **31**(5): p. 967-73.

289. Edwards, N.F.A., et al., *Global Myocardial Work Is Superior to Global Longitudinal Strain to Predict Significant Coronary Artery Disease in Patients With Normal Left Ventricular Function and Wall Motion.* J Am Soc Echocardiogr, 2019. **32**(8): p. 947-957.

290. Galderisi, M., et al., *Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging.* Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017. **18**(12): p. 1301-1310.

291. Ong, P., et al., *Transient Myocardial Ischemia During Acetylcholine-Induced Coronary Microvascular Dysfunction Documented by Myocardial Contrast Echocardiography.* Circulation: Cardiovascular Imaging, 2013. **6**(1): p. 153-155.

292. Knuuti, J., et al., *The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability.* Eur Heart J, 2018. **39**(35): p. 3322-3330.

293. Smulders, M.W., et al., *Comparison of the prognostic value of negative non-invasive cardiac investigations in patients with suspected or known coronary artery disease-a meta-analysis.* Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2017. **18**(9): p. 980-987.

294. Pellikka, P.A., et al., *Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography.* J Am Soc Echocardiogr, 2020. **33**(1): p. 1-41.e8.

295. Lorenzoni, V., et al., *Cost-effectiveness analysis of stand-alone or combined non-invasive imaging tests for the diagnosis of stable coronary artery disease: results from the EVINCI study.* Eur J Health Econ, 2019. **20**(9): p. 1437-1449.

296. Varga, A., M.A. Garcia, and E. Picano, *Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry).* Am J Cardiol, 2006. **98**(4): p. 541-3.

297. Picano, E., et al., *Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, multicentre study. Echo Dobutamine International Cooperative Study Group.* Lancet, 1994. **344**(8931): p. 1190-2.

298. Marwick, T.H., *Stress echocardiography.* Heart, 2003. **89**(1): p. 113-8.

299. Kunadian, V., et al., *An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group.* European heart journal, 2020. **41**(37): p. 3504-3520.

300. Maseri, A., et al., *Mechanisms of angina pectoris in syndrome X.* J Am Coll Cardiol, 1991. **17**(2): p. 499-506.

301. Nihoyannopoulos, P., et al., *Absence of myocardial dysfunction during stress in patients with syndrome X.* J Am Coll Cardiol, 1991. **18**(6): p. 1463-70.

302. Hozumi, T., et al., *Noninvasive assessment of significant left anterior descending coronary artery stenosis by coronary flow velocity reserve with transthoracic color Doppler echocardiography.* Circulation, 1998. **97**(16): p. 1557-62.

303. Ciampi, Q., et al., *Functional, Anatomical, and Prognostic Correlates of Coronary Flow Velocity Reserve During Stress Echocardiography.* J Am Coll Cardiol, 2019. **74**(18): p. 2278-2291.

304. Schroder, J. and E. Prescott, *Doppler Echocardiography Assessment of Coronary Microvascular Function in Patients With Angina and No Obstructive Coronary Artery Disease.* Front Cardiovasc Med, 2021. **8**: p. 723542.

305. Cortigiani, L., et al., *Age- and Gender-Specific Prognostic Cutoff Values of Coronary Flow Velocity Reserve in Vasodilator Stress Echocardiography.* J Am Soc Echocardiogr, 2019. **32**(10): p. 1307-1317.

306. Michelsen, M.M., et al., *Transthoracic Doppler echocardiography compared with positron emission tomography for assessment of coronary microvascular dysfunction: The iPOWER study.* Int J Cardiol, 2017. **228**: p. 435-443.

307. Sicari, R., et al., *Additive prognostic value of coronary flow reserve in patients with chest pain syndrome and normal or near-normal coronary arteries.* Am J Cardiol, 2009. **103**(5): p. 626-31.

308. !!! INVALID CITATION !!! [76].

309. Lopez-Candales, A. and D.F. Hernandez-Suarez, *Strain Imaging Echocardiography: What Imaging Cardiologists Should Know.* Curr Cardiol Rev, 2017. **13**(2): p. 118-129.

310. Kalam, K., P. Otahal, and T.H. Marwick, *Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction.* Heart, 2014. **100**(21): p. 1673-1680.

311. Fine, N.M., et al., *Evaluation of myocardial function in patients with rheumatoid arthritis using strain imaging by speckle-tracking echocardiography.* Ann Rheum Dis, 2014. **73**(10): p. 1833-9.

312. Cameli, M., et al., *Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking.* Cardiovasc Ultrasound, 2009. **7**: p. 6.

313. Vianna-Pinton, R., et al., *Two-dimensional speckle-tracking echocardiography of the left atrium: feasibility and regional contraction and relaxation differences in normal subjects.* J Am Soc Echocardiogr, 2009. **22**(3): p. 299-305.

314. Mondillo, S., et al., *Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function.* J Ultrasound Med, 2011. **30**(1): p. 71-83.

315. Cameli, M., et al., *Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function.* Cardiovasc Ultrasound, 2012. **10**: p. 4.

316. Leung, D.Y., et al., *Echocardiographic evaluation of left atrial size and function: current understanding, pathophysiologic correlates, and prognostic implications.* Am Heart J, 2008. **156**(6): p. 1056-64.

317. Pagel, Paul S., et al., *Mechanical Function of the Left Atrium: New Insights Based on Analysis of Pressure–Volume Relations and Doppler Echocardiography.* Anesthesiology, 2003. **98**(4): p. 975-994.

318. Kokubu, N., et al., *Noninvasive assessment of left atrial function by strain rate imaging in patients with hypertension: a possible beneficial effect of renin-angiotensin system inhibition on left atrial function.* Hypertens Res, 2007. **30**(1): p. 13-21.

319. Sirbu, C., et al., *Feasibility of strain and strain rate imaging for the assessment of regional left atrial deformation: A study in normal subjects.* European Journal of Echocardiography, 2006. **7**(3): p. 199-208.

320. Cameli, M., et al., *Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function.* Cardiovascular ultrasound, 2012. **10**(1): p. 1-14.

321. Barbier, P., et al., *Left atrial relaxation and left ventricular systolic function determine left atrial reservoir function.* Circulation, 1999. **100**(4): p. 427-36.

322. Bradley, C. and C. Berry, *Definition and epidemiology of coronary microvascular disease.* J Nucl Cardiol, 2022. **29**(4): p. 1763-1775.

323. Johnson, B.D., et al., *Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) study.* Eur Heart J, 2006. **27**(12): p. 1408-15.

324. Ford, T.J., et al., *1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA).* JACC Cardiovasc Interv, 2020. **13**(1): p. 33-45.

325. van de Hoef, T.P., et al., *Fractional flow reserve as a surrogate for inducible myocardial ischaemia.* Nat Rev Cardiol, 2013. **10**(8): p. 439-52.

326. Davies, J.E., et al., *Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI.* N Engl J Med, 2017. **376**(19): p. 1824-1834.

327. Hoffman, J.I., *Problems of coronary flow reserve.* Ann Biomed Eng, 2000. **28**(8): p. 884-96.

328. Pijls, N.H., et al., *Practice and potential pitfalls of coronary pressure measurement.* Catheter Cardiovasc Interv, 2000. **49**(1): p. 1-16.

329. Meuwissen, M., et al., *Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions.* Circulation, 2001. **103**(2): p. 184-7.

330. Chamuleau, S.A., et al., *Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol, 2001. **37**(5): p. 1316-22.

331. Meuwissen, M., et al., *Hyperemic Stenosis Resistance Index for Evaluation of Functional Coronary Lesion Severity.* Circulation, 2002. **106**(4): p. 441-446.

332. Gibson, C.M., et al., *Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs.* Circulation, 2000. **101**(2): p. 125-30.

333. Gibson, C.M., et al., *Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count, and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction.* Circulation, 2002. **105**(16): p. 1909-13.

334. Beltrame, J.F., et al., *Coronary hemodynamic and metabolic studies of the coronary slow flow phenomenon.* Am Heart J, 2003. **146**(1): p. 84-90.

335. Beltrame, J.F., S.B. Limaye, and J.D. Horowitz, *The coronary slow flow phenomenon--a new coronary microvascular disorder.* Cardiology, 2002. **97**(4): p. 197-202.

336. De Bruyne, B., et al., *Saline-Induced Coronary Hyperemia.* Circulation: Cardiovascular Interventions, 2017. **10**(4): p. e004719.

337. Lee, J.M., et al., *Coronary Flow Reserve and Microcirculatory Resistance in Patients With Intermediate Coronary Stenosis.* J Am Coll Cardiol, 2016. **67**(10): p. 1158-1169.

338. AlBadri, A., et al., *Impact of Abnormal Coronary Reactivity on Long-Term Clinical Outcomes in Women.* J Am Coll Cardiol, 2019. **73**(6): p. 684-693.

339. Usui, E., et al., *Clinical significance of concordance or discordance between fractional flow reserve and coronary flow reserve for coronary physiological indices,*

microvascular resistance, and prognosis after elective percutaneous coronary intervention. EuroIntervention, 2018. **14**(7): p. 798-805.

340. Lanza, G.A., et al., *Methods to investigate coronary microvascular function in clinical practice.* J Cardiovasc Med (Hagerstown), 2013. **14**(1): p. 1-18.

341. Kern, M.J., *Coronary physiology revisited : practical insights from the cardiac catheterization laboratory.* Circulation, 2000. **101**(11): p. 1344-51.

342. de Bruyne, B., et al., *Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans. Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve.* Circulation, 1996. **94**(8): p. 1842-9.

343. Fearon, W.F., et al., *Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation.* Circulation, 2003. **107**(25): p. 3129-32.

344. Fearon, W.F., et al., *Microvascular resistance is not influenced by epicardial coronary artery stenosis severity: experimental validation.* Circulation, 2004. **109**(19): p. 2269-72.

345. Yong, A.S., et al., *Coronary microcirculatory resistance is independent of epicardial stenosis.* Circ Cardiovasc Interv, 2012. **5**(1): p. 103-8, s1-2.

346. Yong, A.S., et al., *Calculation of the index of microcirculatory resistance without coronary wedge pressure measurement in the presence of epicardial stenosis.* JACC Cardiovasc Interv, 2013. **6**(1): p. 53-8.

347. Yamanaga, K., et al., *Single-wire pressure and flow velocity measurement for quantifying microvascular dysfunction in patients with coronary vasospastic angina.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015. **308**(5): p. H478-84.

348. Lee, J.M., et al., *Integrated physiologic assessment of ischemic heart disease in real-world practice using index of microcirculatory resistance and fractional flow reserve: insights from the International Index of Microcirculatory Resistance Registry.* Circulation: Cardiovascular Interventions, 2015. **8**(11): p. e002857.

349. Ng, M.K.C., A.C. Yeung, and W.F. Fearon, *Invasive Assessment of the Coronary Microcirculation.* Circulation, 2006. **113**(17): p. 2054-2061.

350. Ng, M.K., A.C. Yeung, and W.F. Fearon, *Invasive assessment of the coronary microcirculation: superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve.* Circulation, 2006. **113**(17): p. 2054-61.

351. Fearon, W.F., et al., *Novel Index for Invasively Assessing the Coronary Microcirculation.* Circulation, 2003. **107**(25): p. 3129-3132.

352. Teunissen, P.F., et al., *Doppler-derived intracoronary physiology indices predict the occurrence of microvascular injury and microvascular perfusion deficits after*

angiographically successful primary percutaneous coronary intervention. Circ Cardiovasc Interv, 2015. **8**(3): p. e001786.

353. Hassell, M., et al., *Microvascular dysfunction following ST-elevation myocardial infarction and its recovery over time.* EuroIntervention, 2017. **13**(5): p. e578-e584.

354. Williams, R.P., et al., *Doppler Versus Thermodilution-Derived Coronary Microvascular Resistance to Predict Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Acute Myocardial Infarction or Stable Angina Pectoris.* Am J Cardiol, 2018. **121**(1): p. 1-8.

355. Gallinoro, E., et al., *Reproducibility of bolus versus continuous thermodilution for assessment of coronary microvascular function in patients with ANOCA.* EuroIntervention, 2023. **19**(2): p. e155-e166.

356. Aarnoudse, W., et al., *Direct volumetric blood flow measurement in coronary arteries by thermodilution.* Journal of the American College of Cardiology, 2007. **50**(24): p. 2294-2304.

357. van't Veer, M., et al., *Continuous infusion thermodilution for assessment of coronary flow: theoretical background and in vitro validation.* Medical engineering & physics, 2009. **31**(6): p. 688-694.

358. Gallinoro, E., et al., *Thermodilution-derived volumetric resting coronary blood flow measurement in humans: Validation of absolute resting coronary flow measurement.* EuroIntervention, 2021. **17**(8): p. e672.

359. Gutiérrez-Barrios, A., et al., *Continuous thermodilution method to assess coronary flow reserve.* The American journal of cardiology, 2021. **141**: p. 31-37.

360. De Bruyne, B., et al., *Saline-induced coronary hyperemia: mechanisms and effects on left ventricular function.* Circulation: Cardiovascular Interventions, 2017. **10**(4): p. e004719.

361. Everaars, H., et al., *Continuous thermodilution to assess absolute flow and microvascular resistance: validation in humans using [15O] H2O positron emission tomography.* European Heart Journal, 2019. **40**(28): p. 2350-2359.

362. Fournier, S., et al., *Normal values of thermodilution-derived absolute coronary blood flow and microvascular resistance in humans: Normal absolute coronary flow and resistance.* EuroIntervention, 2021. **17**(4): p. e309.

363. Keulards, D.C., et al., *Computed tomographic myocardial mass compared with invasive myocardial perfusion measurement.* Heart, 2020. **106**(19): p. 1489-1494.

364. Gutiérrez-Barrios, A., et al., *Continuous Thermodilution Method to Assess Coronary Flow Reserve.* Am J Cardiol, 2021. **141**: p. 31-37.

365. De Bruyne, B., et al., *Microvascular Resistance Reserve for Assessment of Coronary Microvascular Function: JACC Technology Corner.* J Am Coll Cardiol, 2021. **78**(15): p. 1541-1549.

366. Boerhout, C.K.M., et al., *Microvascular resistance reserve: diagnostic and prognostic performance in the ILIAS registry.* European Heart Journal, 2023. **44**(30): p. 2862-2869.

367. de Vos, A., et al., *Microvascular Resistance Reserve to Assess Microvascular Dysfunction in ANOCA Patients.* JACC Cardiovasc Interv, 2023. **16**(4): p. 470-481.

368. Toya, T., et al., *Risk Stratification of Patients With NonObstructive Coronary Artery Disease Using Resistive Reserve Ratio.* Journal of the American Heart Association, 2021. **10**(11): p. e020464.

369. Nishi, T., et al., *Prognostic Value of Microvascular Resistance Reserve Measured Immediately After PCI in Stable Coronary Artery Disease.* Circulation: Cardiovascular Interventions, 2024. **17**(6): p. e013728.

370. Lee, S.H., et al., *Prognostic Implications of Resistive Reserve Ratio in Patients With Coronary Artery Disease.* J Am Heart Assoc, 2020. **9**(8): p. e015846.

371. Mahmoudi Hamidabad, N., et al., *Prognostic Implications of Resistive Reserve Ratio in Patients With Nonobstructive Coronary Artery Disease With Myocardial Bridging.* Journal of the American Heart Association, 2024. **13**(15): p. e035000.

372. Yamazaki, T., et al., *Factors Associated with Impaired Resistive Reserve Ratio and Microvascular Resistance Reserve.* Diagnostics, 2023. **13**(5): p. 950.

373. Nakao, K., et al., *Hyperventilation as a specific test for diagnosis of coronary artery spasm.* Am J Cardiol, 1997. **80**(5): p. 545-9.

374. Radico, F., et al., *Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: practical considerations for diagnostic tests.* JACC Cardiovasc Interv, 2014. **7**(5): p. 453-63.

375. Okumura, K., et al., *Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm.* J Am Coll Cardiol, 1988. **12**(4): p. 883-8.

376. Okumura, K., et al., *Multivessel coronary spasm in patients with variant angina: a study with intracoronary injection of acetylcholine.* Circulation, 1988. **77**(3): p. 535-42.

377. Ong, P., A. Athanasiadis, and U. Sechtem, *Intracoronary Acetylcholine Provocation Testing for Assessment of Coronary Vasomotor Disorders.* J Vis Exp, 2016(114).

378. Sechtem, U., et al., *Coronary microvascular dysfunction in stable ischaemic heart disease (non-obstructive coronary artery disease and obstructive coronary artery disease).* Cardiovasc Res, 2020. **116**(4): p. 771-786.

379. Furchgott, R.F. and J.V. Zawadzki, *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine.* Nature, 1980. **288**(5789): p. 373-6.

380. Shimizu, H., et al., *Coronary artery vasoreactivity to intracoronary acetylcholine infusion test in patients with chest pain syndrome.* Intern Med, 1992. **31**(1): p. 22-7.

381. Ohba, K., et al., *Microvascular coronary artery spasm presents distinctive clinical features with endothelial dysfunction as nonobstructive coronary artery disease.* J Am Heart Assoc, 2012. **1**(5): p. e002485.

382. Ong, P., et al., *High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries).* J Am Coll Cardiol, 2012. **59**(7): p. 655-62.

383. Sueda, S. and T. Sakaue, *Intracoronary ergonovine testing among 505 consecutive Japanese patients with angina-like chest pain and unobstructed coronary artery disease.* Heart Vessels, 2022. **37**(6): p. 931-941.

384. Lanza, G.A. and F. Crea, *Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management.* Circulation, 2010. **121**(21): p. 2317-25.

385. Hansen, B., et al., *Ischemia with No Obstructive Arteries (INOCA): A Review of the Prevalence, Diagnosis and Management.* Curr Probl Cardiol, 2023. **48**(1): p. 101420.

386. Ambrosetti, M., et al., *Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology.* European journal of preventive cardiology, 2021. **28**(5): p. 460-495.

387. Kraus, W.E., et al., *Physical Activity, All-Cause and Cardiovascular Mortality, and Cardiovascular Disease.* Med Sci Sports Exerc, 2019. **51**(6): p. 1270-1281.

388. Tully, P.J., et al., *Psychological and pharmacological interventions for depression in patients with coronary artery disease.* Cochrane Database Syst Rev, 2021. **12**(12): p. Cd008012.

389. Jadhav, S., et al., *Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.* J Am Coll Cardiol, 2006. **48**(5): p. 956-63.

390. Ferrari, R., et al., *Anti-anginal drugs–beliefs and evidence: systematic review covering 50 years of medical treatment.* European Heart Journal, 2018. **40**(2): p. 190-194.

391. Belsey, J., et al., *Relative efficacy of antianginal drugs used as add-on therapy in patients with stable angina: A systematic review and meta-analysis.* Eur J Prev Cardiol, 2015. **22**(7): p. 837-48.

392. Sorbets, E., et al., *β-blockers, calcium antagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study.* Eur Heart J, 2019. **40**(18): p. 1399-1407.

393. Sorop, O., et al., *Calcium channel blockade prevents pressure-dependent inward remodeling in isolated subendocardial resistance vessels.* Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2006. **291**(3): p. H1236-45.

394. Matsumoto, T., et al., *Heterogeneity in the vasorelaxing effect of nicorandil on dog epicardial coronary arteries: comparison with other NO donors.* J Cardiovasc Pharmacol, 1997. **29**(6): p. 772-9.

395. Kurz, M.A., et al., *Mechanisms responsible for the heterogeneous coronary microvascular response to nitroglycerin.* Circ Res, 1991. **68**(3): p. 847-55.

396. Sudhir, K., et al., *Assessment of coronary conductance and resistance vessel reactivity in response to nitroglycerin, ergonovine and adenosine: in vivo studies with simultaneous intravascular two-dimensional and Doppler ultrasound.* J Am Coll Cardiol, 1993. **21**(5): p. 1261-8.

397. Russo, G., et al., *Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina.* Cardiovasc Drugs Ther, 2013. **27**(3): p. 229-34.

398. Ong, P., A. Athanasiadis, and U. Sechtem, *Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction.* European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy, 2015. **1**(1): p. 65-71.

399. Neglia, D., et al., *Perindopril and indapamide reverse coronary microvascular remodelling and improve flow in arterial hypertension.* J Hypertens, 2011. **29**(2): p. 364-72.

400. Nalbantgil, I., et al., *Therapeutic benefits of cilazapril in patients with syndrome X.* Cardiology, 1998. **89**(2): p. 130-3.

401. Pizzi, C., et al., *Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cardiac Syndrome X: role of superoxide dismutase activity.* Circulation, 2004. **109**(1): p. 53-8.

402. Pauly, D.F., et al., *In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: A double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE).* Am Heart J, 2011. **162**(4): p. 678-84.

403. Kunadian, V., et al., *An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology*

Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. EuroIntervention, 2021. **16**(13): p. 1049-1069.

404. Garg, R., et al., *Mineralocorticoid receptor blockade improves coronary microvascular function in individuals with type 2 diabetes.* Diabetes, 2015. **64**(1): p. 236-42.

405. Ballantyne, C.M., et al., *Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden.* Circulation, 2008. **117**(19): p. 2458-66.

406. Dupuis, J., et al., *Cholesterol reduction rapidly improves endothelial function after acute coronary syndromes. The RECIFE (reduction of cholesterol in ischemia and function of the endothelium) trial.* Circulation, 1999. **99**(25): p. 3227-33.

407. Kayikcioglu, M., et al., *Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1.* Eur Heart J, 2003. **24**(22): p. 1999-2005.

408. Zhang, X., et al., *Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X.* Coron Artery Dis, 2014. **25**(1): p. 40-4.

409. Ridker, P.M., et al., *Relation of baseline high-sensitivity C-reactive protein level to cardiovascular outcomes with rosuvastatin in the Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER).* Am J Cardiol, 2010. **106**(2): p. 204-9.

410. Pizzi, C., et al., *Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase in Cardiac Syndrome X.* Circulation, 2004. **109**(1): p. 53-58.

411. Caliskan, M., et al., *Effects of atorvastatin on coronary flow reserve in patients with slow coronary flow.* Clin Cardiol, 2007. **30**(9): p. 475-9.

412. Eshtehardi, P., et al., *Effect of intensive atorvastatin therapy on coronary atherosclerosis progression, composition, arterial remodeling, and microvascular function.* J Invasive Cardiol, 2012. **24**(10): p. 522-9.

413. Bairey Merz, C.N., et al., *Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA).* Circulation, 2017. **135**(11): p. 1075-1092.

414. Members, W.C., et al., *2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: a report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines.* Journal of the American College of Cardiology, 2023. **82**(9): p. 833-955.

415. Group, I.S., *Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial.* The Lancet, 2002. **359**(9314): p. 1269-1275.

416. Cattaneo, M., A.P. Porretta, and A. Gallino, *Ranolazine: Drug overview and possible role in primary microvascular angina management.* Int J Cardiol, 2015. **181**: p. 376-81.

417. Bairey Merz, C.N., et al., *A randomized, placebo-controlled trial of late Na current inhibition (ranolazine) in coronary microvascular dysfunction (CMD): impact on angina and myocardial perfusion reserve.* Eur Heart J, 2016. **37**(19): p. 1504-13.

418. Shimokawa, H., *2014 Williams Harvey Lecture: importance of coronary vasomotion abnormalities-from bench to bedside.* Eur Heart J, 2014. **35**(45): p. 3180-93.

419. Horowitz, A., et al., *Mechanisms of smooth muscle contraction.* Physiol Rev, 1996. **76**(4): p. 967-1003.

420. Amano, M., et al., *Phosphorylation and activation of myosin by Rho-associated kinase (Rho-kinase).* J Biol Chem, 1996. **271**(34): p. 20246-9.

421. Kimura, K., et al., *Regulation of myosin phosphatase by Rho and Rho-associated kinase (Rho-kinase).* Science, 1996. **273**(5272): p. 245-8.

422. Shimokawa, H., S. Sunamura, and K. Satoh, *RhoA/Rho-Kinase in the Cardiovascular System.* Circ Res, 2016. **118**(2): p. 352-66.

423. Mohri, M., et al., *Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm.* J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(1): p. 15-9.

424. Takagi, T., et al., *Intraradial administration of fasudil inhibits augmented Rho kinase activity to effectively dilate the spastic radial artery during coronary artery bypass grafting surgery.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2011. **142**(2): p. e59-65.

425. Morrow, A., et al., *Zibotentan in Microvascular Angina: A Randomized, Placebo-Controlled, Crossover Trial.* Circulation. **0**(0).

426. Hung, M.Y., et al., *Coronary Artery Spasm as Related to Anxiety and Depression: A Nationwide Population-Based Study.* Psychosom Med, 2019. **81**(3): p. 237-245.

427. Emdin, M., et al., *Improved exercise capacity with acute aminophylline administration in patients with syndrome X.* J Am Coll Cardiol, 1989. **14**(6): p. 1450-3.

428. Fihn, S.D., et al., *2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association,*

Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation, 2012. **126**(25): p. e354-471.

429. Miwa, K., H. Kambara, and C. Kawai, *Effect of aspirin in large doses on attacks of variant angina.* Am Heart J, 1983. **105**(2): p. 351-5.

430. Ishii, M., et al., *Impact of aspirin on the prognosis in patients with coronary spasm without significant atherosclerotic stenosis.* Int J Cardiol, 2016. **220**: p. 328-32.

431. Lee, Y., H.C. Park, and J. Shin, *Clinical efficacy of aspirin with identification of intimal morphology by optical coherence tomography in preventing event recurrence in patients with vasospasm-induced acute coronary syndrome.* Int J Cardiovasc Imaging, 2018. **34**(11): p. 1697-1706.

432. Lin, Y., et al., *Impact of aspirin use on clinical outcomes in patients with vasospastic angina: a systematic review and meta-analysis.* BMJ open, 2021. **11**(7): p. e048719.

433. Mori, H., et al., *The impact of antiplatelet therapy on patients with vasospastic angina: A multicenter registry study of the Japanese Coronary Spasm Association.* Int J Cardiol Heart Vasc, 2020. **29**: p. 100561.

434. Iacobellis, G. and H.J. Willens, *Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical applications.* Journal of the American Society of Echocardiography, 2009. **22**(12): p. 1311-1319.

435. Sun, B.J., et al., *Normal Reference Values for Left Atrial Strain and Its Determinants from a Large Korean Multicenter Registry.* J Cardiovasc Imaging, 2020. **28**(3): p. 186-198.

436. Davis, E.F., et al., *Global Longitudinal Strain as Predictor of Inducible Ischemia in No Obstructive Coronary Artery Disease in the CIAO-ISCHEMIA Study.* Journal of the American Society of Echocardiography, 2024. **37**(1): p. 89-99.

437. Taha, Y.K., et al., *Symptom Presentation among Women with Suspected Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA).* Journal of Clinical Medicine, 2023. **12**(18): p. 5836.

438. Maayah, M., *Unheard Voices: The Burden Of Ischemia With No Obstructive Coronary Artery Disease In Women.* 2024.

439. Germing, A., et al., *High frequency of diastolic dysfunction in a population-based cohort of elderly women-but poor association with the symptom dyspnea.* BMC geriatrics, 2011. **11**: p. 1-7.

440. Shaw, L.J., et al., *Impact of Ethnicity and Gender Differences on Angiographic Coronary Artery Disease Prevalence and In-Hospital Mortality in the American College of Cardiology–National Cardiovascular Data Registry.* Circulation, 2008. **117**(14): p. 1787-1801.

441. Gitto, M., et al., *Gender-related differences in clinical presentation and angiographic findings in patients with ischemia and no obstructive coronary artery disease (INOCA): a single-center observational registry.* International Journal of Angiology, 2020. **29**(04): p. 250-255.

442. Sara, J.D., et al., *Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease.* Cardiovascular Interventions, 2015. **8**(11): p. 1445-1453.

443. Kim, M.K., et al., *Tissue Doppler-derived E/e' ratio as a parameter for assessing diastolic heart failure and as a predictor of mortality in patients with chronic kidney disease.* Korean J Intern Med, 2013. **28**(1): p. 35-44.

444. Sharp, A.S., et al., *Tissue Doppler E/E' ratio is a powerful predictor of primary cardiac events in a hypertensive population: an ASCOT substudy.* European heart journal, 2010. **31**(6): p. 747-752.

445. Lin, J., et al., *Left atrial reservoir strain combined with E/E' as a better single measure to predict elevated LV filling pressures in patients with coronary artery disease.* Cardiovasc Ultrasound, 2020. **18**(1): p. 11.

446. Singh, A., et al., *Peak left atrial strain as a single measure for the non-invasive assessment of left ventricular filling pressures.* The international journal of cardiovascular imaging, 2019. **35**: p. 23-32.

447. Hewing, B., et al., *Left atrial strain predicts hemodynamic parameters in cardiovascular patients.* Echocardiography, 2017. **34**(8): p. 1170-1178.

448. Chang, W.-T., et al., *Characterization of aging-associated cardiac diastolic dysfunction.* PLoS One, 2014. **9**(5): p. e97455.

449. Gaborit, B., et al., *Epicardial fat volume is associated with coronary microvascular response in healthy subjects: a pilot study.* Obesity, 2012. **20**(6): p. 1200-1205.

450. Cho, D.H. and S.M. Park, *Epicardial Adipose Tissue and Heart Failure, Friend or Foe?* Diabetes Metab J, 2024. **48**(3): p. 373-384.

451. Kim, S.A., et al., *Epicardial adipose tissue is related to cardiac function in elderly women, but not in men.* Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2017. **27**(1): p. 41-47.

452. Zamani, S.K., et al., *Impact of epicardial fat on coronary vascular function, cardiac morphology, and cardiac function in women with suspected INOCA.* European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2024. **25**(10): p. 1360-1366.

453. Dimitriu-Leen, A.C., et al., *Influence of Myocardial Ischemia Extent on Left Ventricular Global Longitudinal Strain in Patients After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction.* The American Journal of Cardiology, 2017. **119**(1): p. 1-6.

454. Moen, C.A., et al., *Left ventricular strain, rotation, and torsion as markers of acute myocardial ischemia.* American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2011. **300**(6): p. H2142-H2154.

455. Ede, H., S. Karaçavuş, and A.R. Erbay, Bozok Tıp Dergisi, 2015. **5**(1): p. 59-65.

456. Anagnostopoulos, C., et al., *Myocardial perfusion scintigraphy: technical innovations and evolving clinical applications.* Heart, 2012. **98**(5): p. 353-359.

457. Parker, M.W., et al., *Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis.* Circulation: Cardiovascular Imaging, 2012. **5**(6): p. 700-707.

458. Berg-Hansen, K., et al., *Global longitudinal strain is a predictor of mortality in patients with cardiogenic shock.* European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 2024.

459. Yang, H., et al., *Research to practice: assessment of left ventricular global longitudinal strain for surveillance of cancer chemotherapeutic-related cardiac dysfunction.* JACC: Cardiovascular Imaging, 2018. **11**(8): p. 1196-1201.

460. Reiber, J.H.C., *Global longitudinal strain (GLS).* Int J Cardiovasc Imaging, 2022. **38**(2): p. 269-270.

461. Huttin, O., et al., *Association Between Layer-Specific Longitudinal Strain and Risk Factors of Heart Failure and Dyspnea: A Population-Based Study.* Journal of the American Society of Echocardiography, 2019. **32**(7): p. 854-865.e8.

462. Abidov, A., et al., *Prognostic Significance of Dyspnea in Patients Referred for Cardiac Stress Testing.* New England Journal of Medicine, 2005. **353**(18): p. 1889-1898.

463. Abhayaratna, W.P., et al., *Left Atrial Size: Physiologic Determinants and Clinical Applications.* Journal of the American College of Cardiology, 2006. **47**(12): p. 2357-2363.

464. Smiseth, O.A., et al., *Myocardial Strain Imaging: Theory, Current Practice, and the Future.* JACC: Cardiovascular Imaging, 2024.

465. Mela, J., L. Riou, and G. Barone-Rochette, *Coronary microvascular dysfunction and atrial reservoir function.* Cardiovasc Ultrasound, 2024. **22**(1): p. 5.

466. Michelsen, M.M., et al., *Coronary microvascular dysfunction and myocardial contractile reserve in women with angina and no obstructive coronary artery disease.* Echocardiography, 2018. **35**(2): p. 196-203.

467. Al-Mohaissen, M.A., *Echocardiographic assessment of primary microvascular angina and primary coronary microvascular dysfunction.* Trends in Cardiovascular Medicine, 2023. **33**(6): p. 369-383.

468. Keulards, D.C.J., et al., *High microvascular resistance and reduced left atrial strain in patients with coronary microvascular dysfunction: The micro-strain study.* International Journal of Cardiology, 2021. **333**: p. 21-28.

469. Biancofiore, A., et al., *6 EVALUATION OF ECHOCARDIOGRAPHIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH MICROVASCULAR DYSFUNCTION: A PROSPECTIVE STUDY.* European Heart Journal Supplements, 2022. **24**(Supplement_K).

470. Singh, A., et al., *LA strain for categorization of LV diastolic dysfunction.* JACC: Cardiovascular Imaging, 2017. **10**(7): p. 735-743.

471. Shah, S.J., et al., *Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF.* European Heart Journal, 2018. **39**(37): p. 3439-3450.

472. Redfield, M.M., *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction.* New England Journal of Medicine, 2016. **375**(19): p. 1868-1877.

473. Mehta, P.K., et al., *Ischemia and no obstructive coronary arteries (INOCA): A narrative review.* Atherosclerosis, 2022. **363**: p. 8-21.

474. Leong, D., et al., *Risk factors for heart failure in women with ischemia and no obstructive coronary artery disease.* American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice, 2021. **8**: p. 100035.

475. Bakir, M., et al., *Heart failure hospitalization in women with signs and symptoms of ischemia: A report from the women's ischemia syndrome evaluation study.* International journal of cardiology, 2016. **223**: p. 936-939.

476. Taqueti, V.R., et al., *Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction.* Eur Heart J, 2018. **39**(10): p. 840-849.

477. Almeida, A.G., *MINOCA and INOCA: Role in Heart Failure.* Curr Heart Fail Rep, 2023. **20**(3): p. 139-150.

478. Karakayali, M., et al., *The Relationship between the Systemic Immune-Inflammation Index and Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Patients Undergoing Coronary Angiography.* Arq Bras Cardiol, 2024. **121**(2): p. e20230540.

479. Chen, Y.-D., et al., *Association Between Systemic Inflammation Response Index and Slow Coronary Flow Phenomenon in Patients with Ischemia and No Obstructive Coronary Arteries.* International Journal of General Medicine, 2024. **17**(null): p. 4045-4053.

480. Smilowitz, N.R., et al., *Coronary Microvascular Dysfunction Is Associated With a Proinflammatory Circulating Transcriptome in Patients With Nonobstructive Coronary Arteries.* Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 2024. **44**(4): p. 997-999.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Onayı

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 46418926
Konu : Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurul Kararları

28.06.2024

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

TOPLANTI TARİHİ : 28.06.2024
TOPLANTI SAATİ : 13:30 (toplantı online yapılmıştır)
TOPLANTI NO : 2024/06
PROJE/ KARAR NO : 2024-313 (Değerlendirilme Tarihi: 28.06.2024)

Üniversitemiz Gülhane Tıp Fakültesi, Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalında görevli Doç. Dr. Arslan ÖCAL'ın sorumlu araştırmacı, Dr. Ömer Abdulbaki KILIÇ'ın yardımcı araştırmacısı olduğu, 2024/313 kayıt numaralı **"Tıkayıcı Koroner Arterlerin Olmadığı İskemili (INOCA) Hastaların Anjina ya da Anjina Eşdeğeri Semptomlarına Göre Strain Ekokardiyografi Parametrelerinin Karşılaştırılması"** başlıklı tıpta uzmanlık tezi proje önerisi, araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur. Rica ederim.

Sıra No	Unvanı ve Adı/Soyadı	Kuruldaki Görevi	İmza
1	Prof. Dr. Ahmet COŞAR	Başkan	
2	Prof. Dr. Alper GÖZÜBÜYÜK	Başkan Yardımcısı	
3	Prof. Dr. Selahattin BEDİR	Üye	
4	Prof. Dr. Levent KENAR	Üye	
5	Prof. Dr. Ali Kağan COŞKUN	Üye	
6	Prof. Dr. Hüseyin Levent YAMANEL	Üye	
7	Prof. Dr. Fulya TOKSOY TOPÇU	Üye	
8	Prof. Dr. Gülten GÜVENÇ	Üye	
9	Prof. Dr. Dilek YILDIZ	Üye	
10	Prof. Dr. Eda PURUTÇUOĞLU	Üye	
11	Prof. Dr. Mehmet Erhan YUMUŞAK	Üye	
12	Prof. Dr. Umut BEYLİK	Üye	
13	Prof. Dr. Onur ERDEM	Üye	
14	Doç. Dr. Serkan PEKÇETİN	Üye	
15	Doç. Dr. Asiye Çiğdem ŞİMŞEK	Üye	
16	Doç. Dr. Sait YEŞİLLİK	Üye	
17	Doç. Dr. Nezehat Özgül ÜNLÜER	Üye	
18	Doç. Dr. Eray Serdar YURDAKUL	Üye	

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu
Etlik-Ankara Telefon: 0 (312) 304 6135-6136

ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Ömer Abdulbaki KILIÇ
Doğum yeri ve tarihi:
Uyruğu:
Medeni durumu:
Yabancı dili: İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru):

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi
Elazığ Kaya Karakaya Fen Lisesi
Elazığ Merkez İsmetpaşa İlköğretim Okulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru):

Tıp Doktoru, Kardiyoloji Uzmanlık Öğrencisi

IV- Mesleki Deneyimi

Elazığ Karakoçan Toplum Sağlığı Merkezi'nde Pratisyen Hekim
SBÜ Gülhane Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nde Uzmanlık Öğrencisi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Kardiyoloji Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

İnvaziv Kardiyoloji
Kalp Yetmezliği

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Aldığı burslar: -

Ödüller: - 'Eski EVAR Grefti Aortik Gövdeden Ayrışarak Rüptüre Olan Hastada Acil Redo-EVAR' olgu sunumu ile; 30. Ulusal Uygulamalı Girişimsel Kardiyoloji Toplantısında Perifer-Endovasküler kategorisinde 'EN İYİ GİRİŞİMSEL OLGU' olarak seçilmiştir.

Projeleri: -

Verdiği konferans ya da seminerler: -

Katıldığı paneller (panelist olarak): -

VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri: -