T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU İSTANBUL İLİ ANADOLU KUZEY KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ GENELSEKRETERLİĞİ
KARTAL KOŞUYOLU YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ



AKUT KORONER SENDROM İLE BAŞVURAN HASTALARDA NON-KULPRİT LEZYONUN FONKSİYONEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİNDE INSTANTANEOUS WAVE FREE RATIO'NUN YERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. ÇAĞATAY ÖNAL

KLİNİK ŞEFİ

PROF. DR. NİHAL ÖZDEMİR

İSTANBUL - 2017

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum, hastalara yaklaşımını,etik değerlerini ve olaylara bakış açısını örnek edindiğim, bulunduğum noktaya gelmemi sağlayan değerli hocam, eğitim sorumlum, Sayın Prof. Dr. NİHAL ÖZDEMİR'e ;

Hastane Yöneticimiz, değerli hocam, Sayın Uzm. Dr. Mustafa BULUT'a;

Asistanlık eğitim sürem boyunca beraber çalıştığım saygıdeğer hocalarım, Kardiyoloji Kliniği Eğitim Sorumluları; Prof. Dr. Mehmet ÖZKAN, Prof. Dr. Cihangir Kaymaz ,Prof. Dr. Cevat KIRMA,Prof. Dr. M. Muhsin TÜRKMEN, Doç. Dr. İ. Akın İZGİ, Doç. Dr. Ramazan KARGIN,Doç.Dr.Selçuk PALA, Doç. Dr. M. Yunus EMİROĞLU'na;

Mesleki eğitimimde özverili katkılarından dolayı Doç. Dr. Gökhan KAHVECİ, Uzm.Dr. Fatih YILMAZ, Doç. Dr. Taylan AKGÜN, Uzm.Dr.Cem DOĞAN,Uzm.Dr. Zübeyde BAYRAM, Uzm. Dr. Ruken B. BAKKAL, Uzm. Dr. Çetin Geçmen, Uzm.Dr.Özgür Yaşar AKBAL, Uzm. Dr. Alev KILIÇGEDİK, Uzm Dr.Arzu KALAYCI, Doç. Dr. Müslüm ŞAHİN,Uzm. Dr. Şeyhmus KÜLAHÇIOĞLU, Uzm Dr. Ender Özgün ÇAKMAK, Uzm. Dr. Ahmet GÜLER, Uzm Dr. Özkan CANDAN, Uzm Dr Sabahattin GÜNDÜZ ve Uzm. Dr. Serdar DEMİR'e

Ayırt etmeksizin bütün asistan arkadaşlarıma, hastanenin sağlık çalışanı ve personeline, Tez yazımı ve hazırlanması sürecinde hep yanımda olan ve desteğini hiç esirgemeyen çok değerli aileme; sonsuz teşekkürlerimi sunarım…

Dr. Çağatay ÖNAL

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR IV
ÖZET V
1. GİRİŞ ve AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 2
2.1. ATEROSKLEROZ 2
2.2. KORONER ARTER HASTALIĞI 8
2.3. AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ 9
2.4. ST YÜKSELMESİZ AKUT KORONER SENDROM 11
2.5. ST YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ 18
2.6. STABİL ANGİNA PEKTORİS 21
2.7. KORONER HEMODİNAMİ 24
3. MATERYAL ve YÖNTEM 37
4. BULGULAR 39
5. TARTIŞMA 42
6. LİMİTASYONLAR 46
7. SONUÇ 47
8. KAYNAKLAR 48

KISALTMALAR

KAH : Koroner Arter Hastalığı
SAP : Angina Pektoris
AHA : American Heart Assosiation
AKS : Akut Koroner Sendrom
MI : Miyokard Enfarktüsü
AMI : Akut Myokard İnfarktüsü
DM : Diyabetes Mellitus
ESC : Europian of Society of Cardiology
EKG : Elektrokardiyografi
HT : Hipertansiyon
NONSTEMI : ST Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsü
USAP : Unstabil Angına Pektoris
STEMI : ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü
FAR : Fraksiyonel Akım Rezervi
IFR : Instantaneous Wave Free Ratio
PKG : Perkutan Koroner Girişimler
MACE : Major Adverse Cardiac Events
PCI : Percutaneous Coronary Intervention

ÖZET

Amaç : Koroner arter hastalığında (KAH) lezyonların fonksiyonel olarak değerlendirilmesi invaziv yöntemlerle sağlanabilmektedir.Bizim amacımız; akut koroner sendrom(AKS) ile başvuran hastalarda, non külprit lezyonların fraksiyonel akım rezervi (FAR) ve instantanous wave free ratio ile korelasyonunu karşılaştırmak.

Yöntem : Hastanemiz kardiyoloji kliniğine başvuran, AKS ve stabil anjina pektoris (SAP) tanısı alıp koroner anjiyografi yapılan hastalarda ara lezyon (%50-70 darlık derecesi,AKS'de non kulprit lezyon) saptanan 48 hasta (Erkek:43, aks grubu:16 sap grubu:32) çalışmaya alındı. Hastaların FAR ve IFR değerlerine bakıldı. Hiperemik ajan olarak adenozin uygulandı.

Bulgular : Çalışmaya dahil edilen hastalar akut koroner sendrom ve stabil angına pektoris olarak iki gruba ayrıldı.Akut koroner sendrom IFR ve FAR sonuçları arasında anlamlı (kappa:0,429 p:0,037) uyum mevcuttur.Duyarlılık %100 ,pozitif prediktif değeri %50 ,özgüllük %54,5 , negatif prediktifdeğeri %100 idi.Stabil angina pektoris IFR ve FAR sonuçları arasında anlamlı (kappa:0,238 p:0,178) uyum bulunamamıştır.Duyarlılık %57,1 , pozitif prediktif değeri %57,1 ,özgüllük %66,7 ,negatif prediktifdeğeri %66,7 idi.

Sonuç : Koroner lezyonların fonksiyonel olarak değerlendirilmesinde son zamanlarda kullanıma giren IFR ,akut koroner sendromlu hastalarda non kulprit lezyon değerlendirilmesin de FAR ile korelasyonu uyumlu bulundu.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ülkelerde ölümün başlıca nedenlerini oluşturmaktadır. Koroner arter hastalığ(KAH) kardiyovasküler hastalıklar içinde en sık mortalite ve morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Stabil ve unstabil olarak hastalar iki gruba ayrılırlar. Akut koroner sendrom kliniğiyle gelen hastalar ekg temelinde 2 gruba ayrılır.

1- Akut göğüs ağrısı ve >20 dakika ST elevasyonu olanlar: Bu grup hastalar ST elavasyonlu(STEMI) AKS ‘u oluştururlar.

2- Akut göğüs ağrısı ve persistant ST elavasyonu olmayanlar: NONSTEMI hastaları miyokardial nekroz belirteci olan troponine göre NON STEMI ve USAP olarak kategorize olur. NON STEMI tanısı alan birçok hastada miyokard iskemisi belirgin olup sorumlu koroner arter darlıkları vakaların birçoğunda koroner anjiyografi ile belirlenebilmektedir. Fakat ara lezyonların değerlendirilmesi ve akut koroner sendrom hastalarında tam revaskülarizasyon tartışılan bir konudur.Ara lezyonların değerlendirilmesinde fonksiyonel değerlendirmeler altın standarttır. FAR’nde hiperemik ajan olarak adenozin kullanılmakta-dır.Adenozin kullanımının getirdiği bazı sorunlar ve zorluklar vardır.IFR ise hiperemik ajanın kullanılmadığı diyastolün belli bir periyodunu içeren hemodinamik parametredir ve FAR ile korelasyonu son zamanlarda çalışmalarda değerlendirilmiştir.Günümüzde hala AKS hastalarında non külprit lezyona girişim tartışılmaktadır.Bazı çalışmalar gerekli olduğunu savunurken bazıları ise komplikasyonların arttığını savunmaktadır.Fakat bununla ilgili çok merkezli,büyük randomize kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.FAR,özellikle akut koroner sendromlu hastaların akut fazında kullanılmamaktadır.IFR’de adenozin kullanımı gerekmemektedir.Biz de bu çalışmamızda özellikle akut koroner sendrom ile baş- vuran hastalarda non kulprit lezyon için akut fazın (48-72 saat) geçmesinden sonra FAR ve IFR değerlerini karşılaştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz insanlarda dünya genelinde en önde gelen ölüm nedenidir.Dünya sağlık örgütü verilerine göre en sık ölüm sebebi iskemik kalp hastalıkları ve inmedir.(1)Bu hastalıkların temelini ise ateroskleroz oluşturmaktadır. Geçmişte gelişmiş ülkelerin bir problemi gibi düşünülmesine rağmen,bu tablo günümüzde değişmiştir.TEK- HARF (Türk Erişkinlerde Koroner Arter hastalığı risk faktörleri) çalışması 2010 verilerine göre ise ülkemizde yaklaşık olarak üçbuçuk milyon koroner arter hastası mevcuttur ve iskemik kalp hastalığından yıllık ölüm oranı erkeklerde %1.86,kadınlarda ise %1.28'dir.(2)Tüm dünya ve ülkemiz için mücadele edilmesi önem arzeden aterosklerozun hem önlenmesi,hem de tedavisi kardiyolojinin en önemli ilgi alanıdır.

EPİDEMİYOLOJİSİ

Ateroskleroz koroner, karotis ve perifer arter hastalığının en sık nedenidir. İnsanlarda aterogenezis için ilk adımlar çoğunlukla kavramsaldır. Lipoprotein partikülleri doymuş yağ gibi aterojenik diyete başlanmasıyla intima içindebirikme başlar. İntimanın proteoglikanlarına bağlanan lipoprotein partikülleri kümelenme halinde birikime başlar. Bu bağlanma ve birikim süreci sonucunda partiküllerin kalış süresi uzamış olur. Lipoprotein partikülleri - proteoglikanlara bağlandıkları zaman oksidatif veya diğer kimyasal modifikasyona eğilimi arttırmış olur ve bu durum erken aterosklerozun önemlibileşeni olarak düşünülmektedir. (3)Yeni oluşmakta olan aterom tabakasında oksidatif strese katkısal faktörler; damar hücresininekspre ettiği NADH/NAHPH oksidaz, infiltarif lökositlerden salınan lipooksijenaz veya miyeloperoksidazlardır(4)

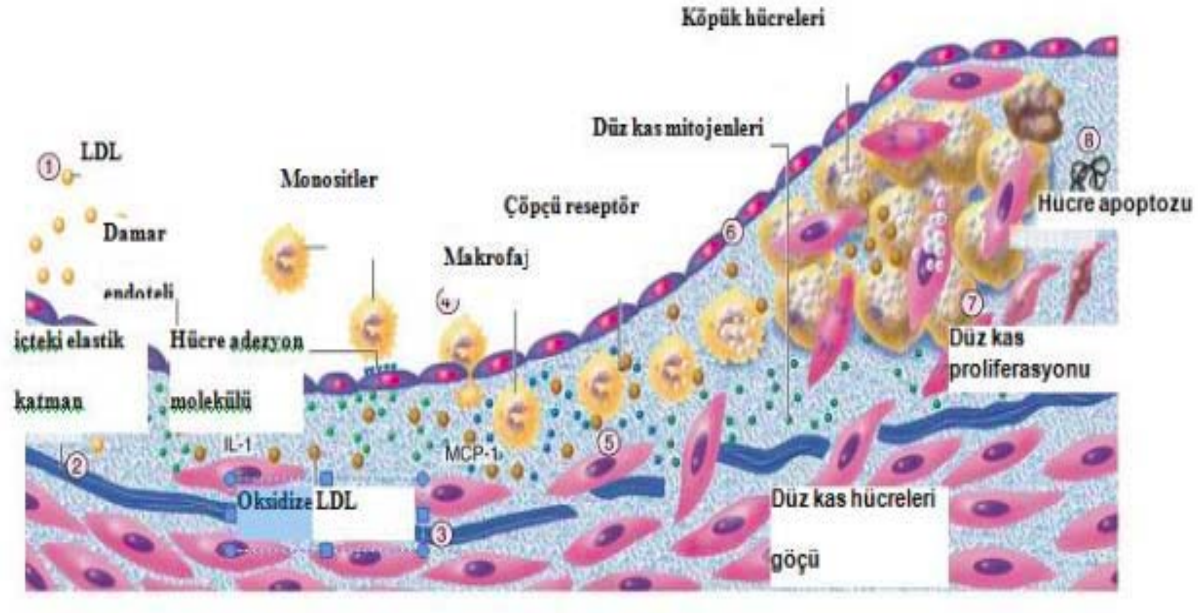
LÖKOSİTLERİN BİRARAYA TOPLANMASI

Ateroskleroz oluşum sürecinin erken dönemindeki önemli bir kriterde lökositlerin toplanması ve birikimidir (5) Normalde endotel lökosit birikimi ve toplanıma direnç gösterir. İltihaplı dokularda bile lökosit göçü arterlerden değil postkapiller venüllerden olur. Ancak hiperkolesterolemi başladıktan hemen sonra lökositler damar endoteline tutunur.Lökositler intima içine girmek için diyapedes oluşur ve intimada lipidler birikerek köpük hücresine dönüşür.(şekil 1)Endotel yüzeyinde belli bazı lökosit adezyon molekülleri monositlerin ve T lenfositlerin adezyon olayını düzenler. İki önemli lökosit adezyon molekülü bulunmaktadır.

Bunlar,vasküler hücre adezyon molekülü- 1 (VCAM- 1) ve hücrelerarası adezyon molekülü- 1 (ICAM- 1) 'dir ve bu moleküller dolaşımın birçok bölgesinde endotel hücreleri tarafından yaygın şekilde eksprese edilmektedir.Selektinler diğer bir lökosit adezyon grubunu oluşturmaktadır. Selektinlerin prototipi E-selektin (Endotel için) olup endotelden eksprese edilir. E- selektin polimorfonüklear lökositleri bir araya toplar. Bu hücre tipi erken aterom yapısında nadiren bulunur veya hiçbir zaman bulunmamaktadır. Bu hücre konak savunmasında önemli bir protagonisttir.(6) Selektin ailesinin diğer üyesi platelet orjinli Pselektinlerdir. Selektinler endotel üzerinde lökositlerin yuvarlanarak diyapedes yapabilmesini kolaylaştırır. Hayvan deneylerinde, aterosklerozda VCAM- 1 ve P- selektinin (hem trombositler hem de endotelden türeyen P- selektin) rol oynadıkları kanıtlanmıştır.(7) Endotel duvarına yapışan lökositlerin endotel içine nüfuz edebilmek için bir sinyal almaları gerekmektedir. Güncel yönlendirilmiş lökosit göçü kemoatraktan moleküllerinin aktivasyonunu ilgilendirir. Oksidize olmuş lipoprotein ve diğer uyarılara yanıt olarak monositleri çeken protein - 1 (MCP- 1) üretilir. MCP- 1 monositlerin kemotaksisini sağlar. MCP- 1 ekspresyonunun engellendiği hayvan deneylerinde ise ateroskleroz oluşumu geciktirilmiştir. (8) Diğer bir kemokin olan fraktalkinin de aterogenezise katkıda bulunur.(8)

Ayrıca, interlökin- 8, IP- 10, I- TAC ve MIG gibi birçok mediatörde bu aşamada görev alır. (10,11)

Şekil 1



LEZYON LOKALİZASYONU

Morfoloji, lipid birikimi ve adezyon molekül ekspresyonu çalışmaları ateromların daha çok odaklar şeklinde oluştuğunu göstermektedir. Kan akımlarının ayrıldığı dallanma noktalarından sonra arterlerin proksimal bölümlerinde oluşma eğilimi hidrodinamik bir yapıyı düşündürmektedir. Çok dallı olmayan internal meme arteri veya radial arterde ateroskleroz eğilimi bulunmamaktadır. Lokal olarak akımdaki düzensizlik aterogenezis oluşumunu tetikleyebilir. Laminar akımın olduğu dallanma özelliğinin olmadığı artereyal yapıda bu özellik, ateroskleroza karşı koruyucu bir rol sağlar.(12) İn vitro deneyler laminar akımın ateroskleroza karşı koruyucu özelliği bulunan süperoksid dismutaz veya nitrik oksid sentetaz gibi enzimlerin ekspresyonunu artırtığı gösterilmiştir. Süperoksid dismutaz enzimi hasarlı dokudan ortaya çıkan süperoksid anyonunu katabolize ederek oksidatif stresi azaltır. Endotelyal nitrik oksid sentetaz iyi bilinen bir vazodilatör olan nitrik oksid oluşumunu tetikler. Ayrıca NO vazodilatör özelliğinden başka olarak VCAM- 1'in etkisine de direnç gösterebilir. Nitrik oksid bu antienflamatuar etkiyi transkripsiyonel düzenleyici nükleer faktör kappa B (NFkB)'yi etkiyerek gerçekleştirir. NFkB sistemi genellikle enflamatuar yanıtla ilgili sayısız genin regülasyonunda rol oynar.(13)

Benzer şekilde damar gelişim biyolojisine ilişkin çalışmalar arterlerin farklı oran ve tarzda ateroskleroz geliştirme eğiliminin anlaşılmasına yardımcı olabilmektedir. Farklı bölgelerdeki düz kas hücrelerinin embriyolojik kökenleri değişmektedir. Örneğin, üst beden arterleri nörektodermden düz kas hücrelerini toplayabilir. Buna karşın alt beden düz kas hücreleri esasen mezodermden köken alırlar. Koroner arter düz kas hücreleri pro- epikarttan çıkmaktadır. Yaralanma veya transplantasyon sonrası arterler kemik iliğinden gelişen düz kas hücreleriyle dolabilmektedir. Düz kas hücreleri de aterosklerozda önemli bir yer tuttuğundan, kökenleri ve yüzey reseptör farklılıkları bu duruma sebebiyet veriyor olabilir.

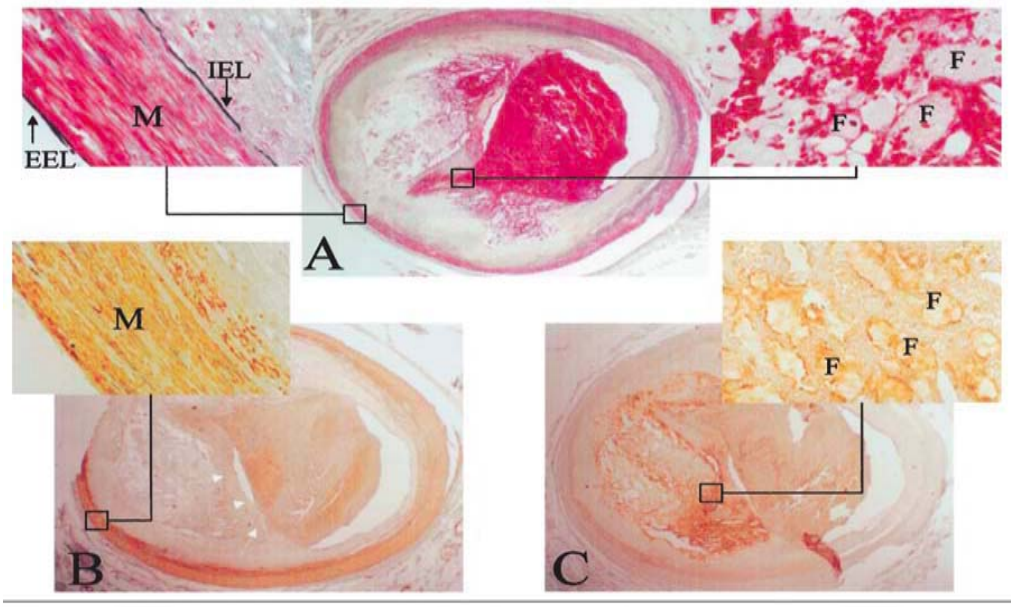
ARTER STENOZLARI VE KLİNİK ANLAMLARI

Aterosklerotik sürecin başlama ve gelişme fazları genellikle birçok yıl sürmekte ve bu zaman zarfında etkilenmiş birey sıklıkla herhangi bir semptom göstermemektedir. Plak yükü arterin dışa doğru yeniden biçimlenmesi kapasitesine göre aşırı miktarda olduğunda, arter lümeni istila edilmeye başlanır. Lezyonun stabil veya asemptomatik gelişme fazı sırasında büyüme kesintili olup göreceli sakin dönemler hızlı ilerleme fazlarıyla kesilmektedir. İnsan anjiyografi çalışmaları koroner arter stenozlarında bu kesintili gelişmeyi desteklemektedir. Eninde sonunda stenozlar arter içinden kan akımını engelleyecek dereceye ulaşır. Yüzde 60'ı aşkın daralmalara neden olan lezyonlar artan gereksinme durumunda akışı

kısıtlayabilmektedir. Bu tipte aterooklüzif hastalık sıklıkla kronik stabil anjina pektorise veya aralıklı kladikasyona neden olmaktadır. Bu nedenle semptomatik ateroskleroz lezyon oluşmaya başladıktan on yıllar sonra ortaya çıkmaktadır. Ancak birçok miyokart infarktüsü olgusunda l aydan önce stabil göğüs ağrısı öyküsü saptanamaz. Birkaç klinik gözlem miyokard enfarktüslerinin birçok kez yüksek derecedeki stenozlardan değil aksine akışı kısıtlamayan stenozlardan kaynaklandığını düşündürmektedir. Örneğin miyokard enfarktüsünün ortaya çıkmasından aylarca önce koroner arteriyografi yapılan kişilerde suçlanan lezyon sıklıkla % 50'den az darlıklar olmaktadır. Böyle dört seri anjiyografik çalışmanın toplu analizinde % 60 veya daha dar arterlerin ancak yaklaşık % 15'inden akut miyokard enfarktüsü kaynaklanmıştır. İntima lezyonunun kritik derecedeki stenoza doğru tedrici ilerlemesi yerine biz artık tıkayıcı tipte olması gerekmeyen plağı komplike eden trombozun kararsız anjina veya akut miyokart enfarktüsü ataklarına yol açtığını anlamış bulunmaktayız. Çalışmalarda ilk kez geçirdikleri miyokard enfarktüsü sonrası tromboliz uygulanan hastaların yarısında akut trombüs eritildikten sonra altta yatan stenozun % 50'den daha düşük olduğu saptanmıştır. Bu bulgular küçük ateromların miyokard enfarktüslerinin çoğundan sorumlu olduğu anlamına gelmemektedir. Akut miyokart enfarktüsüne neden olan lezyonlar büyük hacimli olabilir. Ancak kompansatuar genişleme nedeniyle kritik derecede lümen daralmasına yol açmayabilirler (14) Doğallıkla kritik lezyonlar miyokard enfarktüslerine neden olmaktadır. Tıkayıcı olmayan lezyonlara göre yüksek derecede darlıkların akut miyokart enfarktüsüne yol açma olasılığı daha yüksektir. Ancak bir koroner ağaçta kritik derecede stenoza neden olmayan lezyonların sayısı, çok dar fokal lezyonların sayısını aştığından; yüksek derecede stenozların tek başına miyokard enfarktüsüne neden olma ihtimalleri daha fazla olmasına rağmen, daha düşük oranlı darlıklarla daha çok sayıda MI oluşmaktadır.

TROMBOZ VE ATEROM KOMPLİKASYONU

Akut koroner sendromların patogenezine ilişkin görüşlerimizdeki bu gelişme kronik aterosklerozdan akuta geçmede kritik mekanizmanın tromboz olduğunu vurgulamaktadır. Koroner trombüslerinin çoğunu birkaç önemli plak yırtılma mekanizması oluşturmaktadır(15) Birinci mekanizma akut miyokart enfarktüsü olgularının üçte ikisinden sorumlu olup plağın fibröz kapsülünün yırtılmasını ilgilendirir.(şekil 2) Başka bir mekanizma intima yüzeyindeki aşınma olup çok seçici davranılarak yüksek merkezlere sevk edilmiş olmasına rağmen ani kardiyak ölümle hayatını yitirmiş olan bireylerde medikal araştırmacıların tespit ettiği gibi akut miyokard enfarktüslerinin dörtte bire varan bölümünden sorumludur.



Şekil 2. Ölümcül tromboza neden olmuş bir plak yırtılması örneği. A, Movat boyası B, HHF-35 ile immün boyamada düz kas hücreleri g.rülmektedir. Media katmanı (M = media) içindeki bol miktarda düz kas hücreleri bulunmasına karşın fibröz kapsül içindeki düz kas hücrelerinin seyrekliğine dikkat ediniz. C, Makrofajların boyanması (CD- 68) fibröz kapsül yakınında enflamatuar hücrelerin biriktiğini göstermektedir. (F = k.pük hücreleri). EEL= dış elastik katman; IEL= iç elastik katman (Bezerra HG, Higuchi ML, Gutierrez PS ve ark)

PLAK RÜPTÜRÜ VE TROMBOZU

Plağın fibröz kapsülünün yırtılması olasılıkla plağın kabuğunun maruz kaldığı güçlerle fibröz kapsülün mekanik gücünün maruz kaldığı güçlere karşı arasındaki dengesizliği yansıtabilmektedir. Kollajenin interstisyel formları fibröz kapsülün yırtılmasına karşı oluşan biyomekanik direncin büyük bir bölümünü sağlamaktadır. Bu nedenle kollajen metabolizmasında yer alan süreçler plağın yırtılma eğilimini düzenlemektedir. Düz kas hücrelerinin kollajen sentezini azaltan faktörler bu hücrelerin plağın fibröz kapsülünü onarma ve koruma yetisini de bozabilmektedir. Örneğin T hücrelerinden türeyen sitokin, interferon gama düz kas hücrelerinin kollajen sentezini inhibe edebilmektedir. Diğer taraftan daha önce bildirildiği gibi aktivasyon sırasında trombosit granüllerinden salınan bazı aracı maddeler düz kasın kollajen sentezini artırabilmekte ve plağın fibröz kapsülünü güçlendirme eğilimi göstermektedir. Bu aracılar arasında TGF- b ve PDGF sayılır. Düz kas hücreleri tarafından yeni kollajen sentezinin azalmasına bağlı olarak fibröz kapsülü oluşturan hücre dışı matriks makromoleküllerinin katabolizmasındaki artış bu oluşumu zayıflatarak yırtılma ve dolayısıyla tromboza duyarlı hale getirmektedir. Matriksi bozan ve düz kas hücresinin göçü ile arter

yeniden biçimlenmesine katkıda bulunduğu düşünülen bu enzimler fibröz kapsülün zayıflamasında da rol oynayabilmektedir. İleri evredeki insan ateromunda arter hücredışı matriksinin kollajen ve elastinini parçalayabilen matriks metalloproteinazları ve elastolitik katepsinleri aşırı miktarda eksprese edilmektedir. Bu nedenle plağın fibröz kapsülünün dayanıklılığı dinamik biçimde düzenlenmekte, intimadaki enflamatuar yanıt plak dayanıklılığının moleküler belirleyicileri ve dolayısıyla ateromun trombotik komplikasyonlarıyla ilişkili olmaktadır. Kollajen sentezinde azalma ve degradasyonunda artma sonucu plağın fibröz kapsülündeki incelme, patoloji çalışmalarının niçin yırtılmış ve ölümcül miyokart enfarktüsüne neden olmuş aterosklerotik plaklarda fibröz kapsülün ince olduğunun saptanması gerçeğini muhtemelen açıklamaktadır. "İncinebilir" denilen aterosklerotik plağın başka bir özelliği de düz kas hücrelerinin göreceli azlığıdır. "İncinebilir" denilen aterosklerotik plağın üçüncü mikroanatomik özelliği de belirgin bir makrofaj birikimi ve geniş bir lipit havuzunun varlığıdır. Kesin biyomekanik görüş açısından geniş bir lipit havuzu biyomekanik güçlerin fibröz kapsülün sırt bölgelerine yoğunlaşma görevini üstlenebilmektedir. Metabolik bakış açısından plağın orta bölgesine karakteristik, matriks katabolizması ve dolayısıyla düz kas hücresi apopitozunu düzenlediği düşünülen etkinleşmiş makrofaj sitokinleri oluşturmaktadır. Apopitotik makrofajlar ve düz kas hücreleri plağın kendiliğinden veya iyatrojenik olarak parçalanması sonrası partiküllü doku faktörü oluşturabilmektedir. Riskli hastalarda akut miyokard enfarktüsü veya kararsız anjina insidansını azaltmada lipit düşürücü tedavinin başarısı lipit birikimi, enflamasyon ve plak trombojenisitesini azaltmasına bağlıdır. Son zamanlarda yürütülen hayvan çalışmaları ve insanlarda periferik enflamasyon belirteçlerinin izlenmesi bu kavramı desteklemektedir. (16,17)

HASSAS PLAK

Ateroskleroz olayı sabit bir süreç değildir. Karasız plaklar kararlı plaklarla karşılaştırıldığında daha büyük bir lipid çekirdeğe sahiptirler. Düz kas hücre yoğunluğu daha düşüktür. Lipid çekirdeği örten fibröz başlık incedir ve enflamatuar hücre oranı, doku faktörü oranı daha yüksektir.(11) Plak hassasiyeti, plağın bulunduğu yere plak boyutuna duvar gerilimine ve plak yüzeyi üzerindeki akımın etkisine bağlıdır. Fibröz kapsül yüksek oranda tip 1 kollajen içerir. Bu fibröz kapsül büyüme faktörünün modüle ettiği kollajen sentezi ve makrofajlardan salınanproteazlar aracılı yıkım ile sürekli denge halindedir. Düz kas hücre apoptozisi de başlıkdokusunu zayıflatabilir. Patolojik çalışmalarda yırtılmış plaklarda makrofaj oranı kararlı plaklara göre 6- 9 kat dahafazladır ve yırtılmış plaklar plak yırtılma

yerinde makrofajları aktive eden ve aynı zamandadüz kas hücre proliferasyonunu sağlayan sitokinleri salgılayacak aktive olmuş T lenfositleriiçerir.(18) AKS gelişiminde trombozun rolü otopsi (19,20) ve anjiografik datalarlasağlanmıştır.(21) AKS ‘de tromboz genelde vulnerable plağın bir bölgesinde gelişir. Plakyırtıldıktan sonra açıkta kalan lipidden zengin çekirdek oldukça trombojeniktir ve yüksekoranda doku faktörü içerir.(22) Tromboz, plak yırtılması veya aşınması damarda tam yadatama yakın bir tıkanma yapabilir. Trombüs STEMI‘da fibrinden zengindir. NON ST AKS ‘da ise plateletten zengindir vekısmen veya aralıklı tıkayıcıdır. Plak yırtılma yerinde trombositten zengin trombüsparçalanarak distale atabilir, bu trombosit tıkaçları miyokarda küçük nekroz alanlarına neden olarak miyokard nekroz belirteçlerinin salınımına neden olabilir.(19) AKS hastalarında kararsız plakların yapısının diffüz olduğuna ilişkin kanıtlar mevcuttur. AKS hastalarında koroner damar içi tromboz ile veya bu olmadan çoğul bölgelerde plak yırtılması ve buna eşlik eden çeşitli sistemik inflamasyon ve tromboz belirteçleri artmıştır.(23) Dislipidemi, sigara ve yüksek fibrinojen düzeyi artışının bu hastalarda kararsızlığa katkısı mevcuttur. Koroner tonustaki küçük değişiklikler miyokardiyal kan akımını etkileyebilir ve kan akımınında azalmaya neden olabilir. En sık vazokonstriktör maddeler serotonin, tromboksan A2 ve trombin olup aterosklerotik plağa yakın yerdeki platelet ve trombüslerden salınır. Hızlanmış aterosklerozda ağır endotel hasarı sonucu hızlanmış düz kas hücreproliferasyonu oluşur. Bunu platelet aktivasyonu ve trombüs oluşumu izler. Bazı kalp dışıolaylar sonucu koroner darlık olsun ya da olmasın AKS atağı gelişebilir. Miyokardın oksijentüketimin artırıp böylece AKS olayı yaratan durumlar arasında ateş, taşikardi, tirotoksikoz, hiperadrenerjik durum, ani duygusal gerilim, hipertansiyon, aort darlığı bulunmaktadır. Ayrıca oksijen sağlanımında azalma ile ilgili olarak anemi, methemoglobinemi ve hipoksemi sayılabilir. Zorlu fiziksel egzersiz, uykusuzluk veya aşırıyemek yemenin de AKS’i tetiklediği gösterilmiştir.(24)

2.2 KORONER ARTER HASTALIĞI

Koroner arter hastalığı (KAH), son yıllarda tüm dünyada olduğu gibi, bizim ülkemizde de mortalitenin ve morbiditenin başlıca nedeni olarak dikkati çekmektedir ve prevalansı giderek artmaktadır. Günümüzde Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’ inde KAH mortalitesinde düşüş olmasına karşın, bu hastalıktan ölenlerin mutlak sayısında bir azalma olmamıştır (25,26). Beklenen yaşam sürelerinin uzaması, yaşam tarzında olan değişiklikler ve tıp alanındaki teknolojik gelişmeler bu epidemiyolojik değişime yol açmıştır. Aterosklerozu başlatan veya ilerlemesine neden olan birçok risk faktörü tanımlanmıştır.

Ancak bu geleneksel risk faktörleri iskemik semptomların ortaya çıkmasına neden olan durumları açıklamada yetersiz kalmaktadır. Birçok hasta benzer oranda geleneksel risk faktörlerine sahip olmasına karşın hastalığın ciddiyeti ve seyri her hastada aynı olmamaktadır. Bu durum geleneksel risk faktörleri dışında diğer yeni risk faktörlerinin (homosistein, lipoprotein a (Lp a), hemostatik veya trombojenik risk faktörleri, dolaşımdaki antioksidan düşüklüğü, v.b.) veya genetik mutasyonların önemini ön plana çıkarmıştır.

2.2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

Yaşam tarzı değişiklikleri ile modifiye edilebilen sigara, obezite, fiziksel inaktivite, yaşam tarzı değişiklikleri ve/veya ilaçlarla modifiye edilebilen lipid bozuklukları, HT, diyabetes mellitus ve insülin rezistansının yanı sıra yaş, cinsiyet ve aile hikayesi gibi modifiye edilemeyen faktörleri ve Lp a, homosistein, trombotik ve inflamatuar faktörler gibi yeni risk faktörleri aterosklerozun başlangıcında ve progresyonunda önemli roller oynamaktadır (27,28).

TEKHARF çalışmaları ışığında ülkemizde koroner ateroskleroz gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörleri olarak:

• Sigara
• Hipertansiyon
• Obezite
• Trigliserid yüksekliği
• HDL- K düşüklüğü

Ön plana çıkmaktadır.

2.3. AKUT MYOKARD İNFARKTÜSÜ

2.3.1. Tanım

Akut Myokard Infarktüsü(AMI), genellikle epikardiyal koroner arterlerde akut trombotik tıkanma sonucunda oluşan, uzamış iskemi ile birlikte geri dönüşümsüz kalp kası nekrozudur. Tanımlama için; klinik, elektrokardiyografi (EKG), biyokimyasal belirteçler ve patolojik belirteçlerden yaralanılmaktadır. ESC/ACC/AHA/WHF'nin üzerinde uzlaştığı AMI tanımı; (29)

Kardiyak biyobelirteçlerden (tercihen Troponin), en az bir değer üst referans sınırının 99. persantilini aşacak şekilde yükselme ve/veya düşüş saptanması ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin bulunması

- İskemik semptomlar
- Yeni gelişmiş iskemiyi gösteren EKG değişikliği (ST değişimi veya yeni gelişmiş Sol dal bloğu (LBBB))
- EKG'de patolojik Q dalgasının gelişmesi
- Görüntüleme yöntemleriyle, canlı miyokard dokusunda yeni kayıp veya bölgesel duvar hareket kusurunun kanıtı
- Anjiyografi veya otopsi ile intrakoroner trombüsün tespiti

2.3.2 Klinik Sınıflama:

Reperfüzyon tedavisi gibi acil tedavi stratejilerinin uygulanabilmesi adına, göğsünde rahatsızlık ya da diğer iskemik belirtileri olan ve birbileri ile ilişkili iki derivasyonda ST yükselmesi gelişen AMI hastalarının "ST yükselmeli MI" (STEMI) olarak tanımlanması olağan uygulamadır. Karşıt olarak, başvuru sırasında ST yükselmesi olmayan hastalar genellikle "ST yükselmesiz MI" (NSTEMI) olarak adlandırılır.MI geçiren hastaların çoğunda Q dalgası gelişir (Q dalgalı MI), ancak bazılarında gelişmez (Q dalgası olmayan MI). Biyobelirteç değerleri yüksek olmayan hastalara kararsız angina tanısı konabilir. Bu kategorilere ek olarak, MI patolojik, klinik ve prognostik farklılıklara ve farklı tedavi stratejilerine göre çeşitli tiplere sınıflandırılmaktadır.(30,31) Miyokard İnfarktüsünün evrensel sınıflaması;

Tip 1: Spontan miyokart enfarktüsü (MI) Bir veya daha fazla koroner arterde miyokart kan akımının azalması ya da distal trombosit embolisine yol açarak miyosit nekrozuna neden olan lümen içi trombüs oluşumu ile sonuçlanan aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyonu, fissürü, erozyonu veya diseksiyonu ile ilişkili spontan miyokart enfarktüsü. Hastanın altta yatan ciddi KAH'ı olabilir, ancak bazı olgularda KAH tıkayıcı değildir veya yoktur. (30,32)

Tip 2: İskemik bir dengesizliğe bağlı MI KAH dışında bir durumun miyokartta oksijen sunum ve/veya ihtiyaç dengesizliğine neden olduğu nekrozlu miyokart hasarı, örneğin koroner endotel işlev bozukluğu, koroner arter spazmı, koroner emboli, taşi- /bradi- aritmi, anemi, solunum yetersizliği, hipotansiyon ve SoVH ile birlikte olsun olmasın hipertansiyon gibi durumlar.(33,34)

Tip 3: Biyobelirteç değerleri olmadan ölümle sonuçlanan MI Biyobelirteçler için kan örnekleri alınamadan veya kardiyak biyobelirteçler yükselmeden veya nadir olgularda hiç

toplanmadan önce miyokart iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen iskemik EKG değişikleri veya yeni sol dal bloğu ile birlikte gerçekleşen kardiyak ölüm.

Tip 4a: Perkütan koroner girişim (PKG) ilişkili MI PKG ile ilişkili miyokart enfarktüsü, keyfi olarak bazal cTn seviyesi normal (≤99. Persantil ÜRS) olan hastalarda, cTn'in >5 x 99. persantil ÜRS' ye yükselmesi veya bazal değerleri yüksek ve sabit ya da düşmekte ise cTn değerinde >%20 artış şeklinde tanımlanır.(31,35) Ek olarak (i) miyokart iskemisi düşündüren belirtiler, ya da (ii) yeni iskemik EKG değişiklikleri veya yeni Sol dal bloğu ya da (iii) majör kononer arterlerden birinde veya bir yan dalda anjiyografik damar açıklığı kaybı veya ısrarcı yavaş akım veya no- flow veya embolizasyon, ya da (iv) yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtı gereklidir.

Tip 4b: Stent trombozu ile ilişkili MI Stent trombozu ile ilişkili miyokart enfarktüsü, miyokart iskemisi ve kTn değerlerinde en az bir ölçümün > 99. persantil ÜRS olup, yükselme ve/veya düşme gözlenmesi durumunda anjiyografi veya otopsi ile tespit edilir.(31,35)

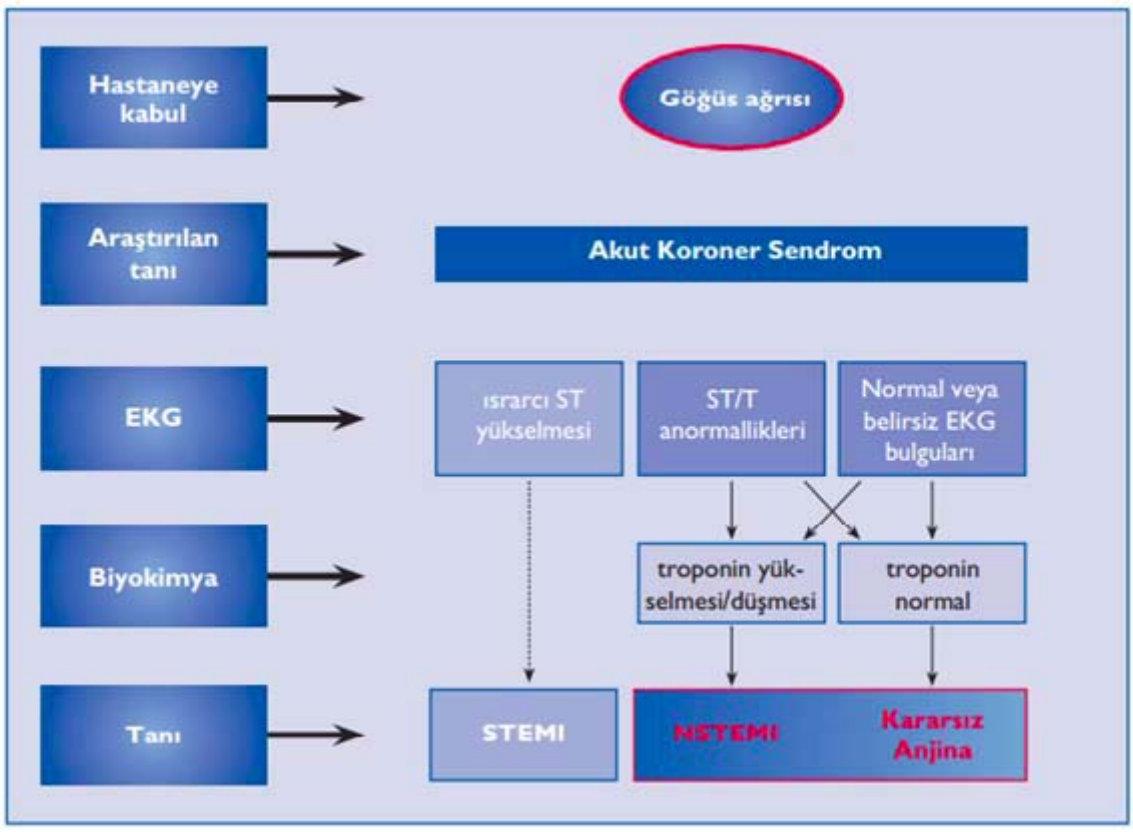
Tip 5: Koroner arter baypas greftleme (KABG) ile ilişkili MI KABG ile ilişkili miyokart enfarktüsü, keyfi olarak, bazal cTn değerleri normal (≤99.persantil ÜRS) olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin >10 x 99. persantil ÜRS kadar yükselmesi şeklinde tanımlanır. Ek olarak, (i) yeni patolojik Q dalgaları veya yeni sol dal bloğu, ya da (ii) yeni greft veya yeni doğal koroner arter tıkanıklığının anjiyografik olarak belgelenmesi, ya da (iii) yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğun görüntüleme kanıtı.(31,35)

2.4. ST YÜKSELMESİZ AKUT KORONER SENDROM (NON ST AKS)

Kardiyovasküler hastalıklar gelişmiş ülkelerde lümün başlıca nedenlerini oluşturmaktadır. Koroner arter hastalığ (KAH) kardiyovasküler hastalıklar içinde en sık mortalite ve morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. KAH sessiz iskemi, stabil angina pektoris, unstabil angina pektoris, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği ve ani kalp lümü olarak prezente olabilir. Modern tedavi modalitelerine rağmen akut koroner sendrom hala .lüm, yeniden hospitalizasyon açısından risk taşımaktadır. Akut koroner sendrom faklı klinik prezentasyonlarına rağmen benzer patofizyolojik süreci içermektedir. Aterosklerotik plağın ruptürü veya erozyonu, üzerine binen trombüs ve distal emboli ve değişen derecede stenoz esas fizyopatolojik benzerliklerdir. Akut koroner sendrom kliniğiyle gelen hastalar ekg temelinde 2 gruba ayrılır.

1- Akut göğüs ağrısı ve >20 dakika st elevasyonu olanlar: Bu grup hastalar ST elavasyonlu AKS ‘u oluştururlar. genelde bir koroner damarda total bir oklüzyon bulunur. Terapötik yaklaşım acil damar restorasyonu ve repefüzyonu içermelidir.

2- Akut göğüs ağrısı ve persistant ST elavasyonu olmayanlar: Bu hastalarda nadiren de olsa ST elevasyonu olabilir, ancak bu persitan- >20 dakika üzerinde olmaz. Genelde bu grupta, persistan veya geçici ST depresyonu, t dalga inversiyonu veya düzleşmsi, t dalga psödonormalizasyonu olabilir. Bazen de hastalar tamamen normal bir EKG ileprezente olurlar. NON ST AKS hastaları miyokardial nekroz belirteci olan troponine göre NON ST MI ve USAP olarak kategorize olur.(şekil 3) Büyük çalışma verileri sonuçlarına göre NON ST AKS oranı STEMI dan daha fazla g.rülmektedir.(36) Hastane içi mortalite oranı STEMI için daha yüksek iken, 6 .ay mortalite oranları benzerdir.(37,38) Uzun dönem takiplerde ise mortalite oranı NON ST AKS hastalarında daha fazldır, 4 .yıl sonunda bu oran NON ST AKS hastalarında 2 kat fazlabulunur.(39) uzun dönem bu farklılık NON ST AKS hastalarının daha fazla diabetik komorbid durumları ve renal yetmezlik oranları ile açıklanabilir.



Şekil 3

Patofizyoloji:

AKS aterosklerotik ve yaşamı tehdit eden bir durumdur, genelde ruptüre veya erode bir plak ve akut trombozu içerir. Koroner vazokonstriksiyon çoğunlukla bu duruma eşlik eder. Plağın ruptüründe esas olay enflmasyon olayıdır. Fibroaterom plağı NON ST AKS hastalrında , ince fibröz kılıf, geniş plak yükü, küçük bir lümen alanı ihtiva eder.(40) Plak ruptür ve erozyonu dışında non ateroklerotik süreçler de NON ST AKS nedeni olabilir. Bunlar arasında arterit, diseksiyon, tromboembolik olaylar, kongenital anomaliler, kokain ve bazı ilaç kullanımları, kardiak katater işlem komplikasyonları sayılabilir. Klinik prezantasyonun esası ağrıdır. EKG de ST elavasyonun ekartasyonu sonrası, kardiak biomarkerlar USAP ve NONSTEMI tanısını koydurur.

Klinik prezantasyona göre non st aks düşünülmesi gereken senaryolar;

- >20 dakika süren resting angina
- Yeni başlayan canadian cardiovascular society (CCS) clas 2- 3 angina (11)
- Önceden stabil olan kliniğin desatbilize olması, kreşendo ve en az CCS 3 angina olması
- postMI angina

uzamış istirahat angina hastaların %80 inde olurken, akselere- kreşendo angina %20 hastada izlenir. (41) Angina klinik özelikleri hastadan hastaya değişebilmekte, yaşlı kadın, diabetik hastada atipikklinik gösterebilmektedir. Genel olarak retrosternal baskı tarzında, sıkıştırıcı vasıfta olabilir.Göbek ve çene arasında olabilir ve özelikle kol ve elin ulnar yarısına dağılım gösterebilir.Hastalarda bulantı, kusma, senkop, dispne, abdominal ağrı, diaforer de eşlik edebilir. Tanıözelilkle atipik klinik prezantasyonu olanlarda ve bazal EKG de iskemik değişim yoksa veyabazal EKG de intraventriküler ileti defekti, sol ventrikül hipertrofi durumlarında zor olabilir.(42) Çoğunlukla semptomlar egzersizle prespite olurken, istirahat ve nitratla gerilemesitipiktir. Anemi, infeksiyon, inflamatuar süreçler, özellikle tiroid başta olmak üzer endokrinnedenlerklinik durumu şiddetlendirebilir. Geliş anında ileri yaş, erkek cins, aile öyküsünün pozifliği,periferal veya karotis gibi aterokslerotik bir olay durumu AKS olasılığını artıran faktörlerdir.Bu hasta gruplarında özellikle daha detaylı tetkik gerekmektedir. Yine renal yetmezlik,diabetes mellitus, önceden revaskülarizasyon öyküsü gelişte AKS olasılığını artıranparametrelerdir.

FİZİK MUAYENE

Sıklıkla normaldir. Fizik muayanede ana olay non kardiak olayların dışlanmasıdır. Bunlar arasında pulmoner emboli, diseksiyon, pnömoni, plevral efüzyon, perikardit, pnönotoraks sayılabilir. NON ST AKS için spesifik fizik muayene bulgusu bulunmamaktadır.

Kalp yetmezliği semptomları olması, hemodinamik instabilite bulguları tanı ve tedavi açısından hızlı bir yaklaşımı gerektirmektedir.

EKG:

12 lead EKG tanısal ilk modalite olmalıdır. Geliş anında ve semptomların persiste olduğu ancak EKG nin normal olduğu hastalarda 10 dakikada bir tekrarlanmalıdır. Karakteristik EKG bulguları ; ST depresyonu ve t dalga değişimidir. (37,43) ST elavsyonu olabilir, ancak >20 dk süren ST elavasyonu tanıyı STEMI 'a götürür ve tedavi ve yönetim ilgili kılavuza göre yapılmalıdır.Önceki EKG ile karşılaştırılması özellikle önceden MI geçirmiş hastalarda önemlidir. EKG ilk geliş sonrası 3- 6- 9 ve 24. Saatlerde alınmalıdır. Tamamen normal EKG nin NON ST AKS 'u ekarte etmeyeceği akılda tutulmalıdır. CX içeren veya izole sağ ventriküler iskemi için 12 lead EKG kesin tanısal olmayabilir ve hasta atlanabilir, bu durumlar için sırasıyla v7- v9 EKG çekimi ve V3R –V4R çekimi yapılmalıdır.(18)43T Geçici dal blokları iskemi neticesinde olabilir. Önemli bir nokta da; standart EKG tromboz ve miyokaridal iskeminin dinamik seyrini yansıtmaz ve iskemik epizodun yaklaşık 2/3 'ü silent olup, konvensiyonel EKG ile saptanamaz.

BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER:

Troponin NON ST AKS ve USAP ayrımında kritik rol oynar. Troponin; miyoglobin, kreatininkinaz ,onun izoenzimi olan kreatin kinaz MB den çok daha hassastır. Troponin yükselmesimiyokardial hücresel hasarla ve erode –ülser plaktan distal embolizsyonla ilişkilidir. Sonuçtatroponin aktif trombüs formasyonunu yansıtır.(45) Troponin semptom başlangıç sonrası ilk 4- 6 saat içinde yükselmeye başlar. Kontraktil aparatın proteolizisine bağlı olarak yaklaşık 2hafta yüksek kalır, ancak minör troponin yükselmesi durumlarında 48-72 saatte normaldönebilir. Troponin alt tipleri olan I ve T arasında tanısal fark bulunmamaktadır. MI içintroponin cut off değeri; üst referans sınırda kesinsizlik (değişkenlik katsayısı) oranı ≤ % 10olan bir analiz yöntemiyle ölçüldüğünde normal referans popülasyonunda 99. yüzdelik dilimiaşan (üst referans) değerdir. (43) Günümüzde yeni kullanıma giren hs(high sensitive)troponin çok daha düşük limitleri tespit edebilir ve erken tanı konmasına neden olabilir.(46,47) Özellikle akut prezentasyon anında erken tanıda üstün oldukları gösterilmiştir.(46,47)Tek bir negatif hs troponin testiyle negatif prediktif değer >%95 civarıdır, ancak çok erkenprentasyonlar atlanabilir. İlk 3 saat içinde 2 örneklem alınması ile MI tanısının konulmasensitivitesi %100 dür. (48,49) Troponin stabil hastada da,

sağlıklı bireyde de minimal yüksekolabilir. Ayrıca pulmoner emboli, diseksiyon, anevrizma gibi durumlarda da troponinyükselebilir.

Non akut koroner sendrom dışında troponin yükselmesi olan durumlar:

* Kronik veya akut renal yetersizlik
* Akut veya kronik ciddi kalp yetmezliği
* Hipertansif kiriz
* Taşi yada bradiaritmi
* Pulmoner emboli,pulmoner HT
* Miyokardit –perikardit gibi enflamatuar durumlar
* Stroke ,subaraknoid kanama gibi nörolojik olaylar
* Aort diseksiyonu, hipertrofik kardiyomiyopatiler ve valvuler hastalıklar
* Pacing, biopsi kataterizasyon ,kardiyoversiyon ,ablasyon sonrası
* Hipotiroidizm
* Apikal balonlaşma sendromu (tako- tsubo kardiyomiyopatisi)
* Amiloidozis,sarkoidozis,hemokromatozis gini infiltretif durumlar
* Adriamisin ,5 flurourasil gibi ilaç alımı
* Yanıklar,rabdomiyoliz,sepsis,solunum yetmezliği

GÖRÜNTÜLEME

Non invaziv modaliteler içinde en önemlisi ekokardiyografik incelemedir. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu önemli prognostik öneme sahiptir. İskemi anında hipokinezi yada akinezi tespit edilebilir. Ayrıca diseksiyon, pulmoner emboli, aort darlığı, hipertrofik kardiyomyopati gibi ayırıcı tanıların belirlenmesinde de ekokardiyogarfi önem arzeder.(50) Bu nedenle ekokardiyografik inceleme acile gelen tüm hastalarda mutlaka yapılmalıdır. EKG normal olan ve geliş kardiyak biomarkerları negatif olanlarda AKS tanısı için stres görüntüleme tetkikleri yapılabilir. Stres ekokardiyografi bu amaç için yüksek negatif skoru ile kullanılabilir.(51)

Kardiak MR kardiak viabilite tespitinde, miyokardit tanısını koymada değerlendirilebilinir, ancak rutin kullanımı yaygın olmaması önemli bir kıstlayıcı parametredir. Ayrıca nükleer perfüzyon görüntüleme yararlı olabilir. İstirahatte çekilen miyokard sintigrafisinin EKG değişimi olamayan –iskemi bulguları olmaksızın semptomları olanlarda triyajda yararlı olduğu gösterilmiştir.(52) Multidedektör CT iskemi tespitinde kullanılamaz, koroner arterlerin direkt vizualizasyonunda kullanılır. Negatif prediktif değerin çok yüksek olduğu gösterilmiştir.(53,54) Önemli koroner arter hastalığını dışlamada

deneyimli ekiplerce kullanımı uygun olabilir. Koroner anjiografi altın standart olan ve anatomiyi ortaya koyan invaziv bir modalitedir. Trombolysis in myocardial infarciton TİMİ 3B(55) ve Fragmin during instabilty in coronary artery disease 2 (FRISC 2) (56) data sonuçlarında göre; unstabil koroner koroner sendrom hastalarında tek damar oranı %30- 38 , çok damar olma oranı ise %44- 59 dur. Ana koroner tutulum oranı ise %4- 8 dir. Çok damar tutulumu ve ana koroner tutulumunda risk en yüksektir. EKG bulguları, duvar hareket bozukluğunun yeri ve koroner anjiogarik görüntülemenin sentezi suçlu lezyon yerini belirler. Anjiografik olarak özellikler; eksantrik, irregüler, ülsere, flu, trombus varlığı, dolum defekti ve bazen de diseksiyonu içerebilir. Anjiografik damar girişim yeri hekimin seçimine-deneyimine bağlı değişebilir.

Radial yaklaşımlarda hematom riski düşük olup, hasta ve hekim için alınan radyasyon dozu yüksek olur.(57) Femoral yaklaşım özellikle hemodinamisi bozuk hastada, intraaortik balon pompa takılması açısından tercih olunur.

PROGNOSTİK DEĞERLENDİRME:

Yaklaşım anti iskemik, antiagregan antikoagülan tedavi ve revaskülarizasyona karar vermeyi komplikasyon gelişmesini engellemeyi ve azaltmayı sonuçları iyileştirmeyi hedeflemelidir. Tedavi seçimi risk- yarar dengesine göre kişiselleştirilmelidir. Geliş anında ileri yaş, diyabet, renal yetmezlik, diğer komorbid durumlar erken prognostik öneme sahiptir. İstirahat semptomlarının olması, sadece eforla semptomu olanlardan daha kötü prognoz göstergesidir. Taşikardi, hipotansiyon yada kalp yetersizliği olması kötü prognostik olup hızlı tedavi yaklaşımı gerektirir.(58,59) Genç hastalarda özellikle kokain alımı neden olabilir ve yaygın iskemi ve miyokaridal hasarlanma ve yüksek komplikasyonla ilişkili olabilir.(60) Geliş EKG si normal olanlar t dalga değişimi olanlardan daha iyi seyir gösterir. ST depresyonu olması en k.tü prognositik EKG parametresidir. ST depresyon büyüklüğü ve deprese olan derivasyon sayısı iskemi yaygınlık ve şiddetiyle ve prognozla koreledir .(61) 2 ya da daha fazla ardışık derivasyonda>0,05 mv ST depresyonu klinik tablo da uygunsa NON ST AKS lehinedir. >1mm ST depresyonu olanlarda 1.yılda mortalite ve MI oranı yaklaşık %11 dir .>2 mm ST depresyon olması mortalite riskini 6 kat artırır.(62) Ayrıca derin simetrik T dalga inverisyonu LAD proksimal ya da LMCA Lezyonu gösterebilir. AVR de >1 mm elevasyon olması 3 damar yada ana koroner tutulumunu gösterebilir.(62) Devamlı ST segment monitorizasyonu yaklaşık %15- 30 hastada geçici ST segment değişimini ki esasen ST depresyonunun göstermiştir. Bu hastalarda artmış kardiak ölüm riski vardır.(63) Biomarkerlardan troponin I ve T 30 günlük .lüm ve MI olaylarını predikte eder.(64)

Troponinin 1 yıl ve sonrasında da prognostik değere olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sadece troponin yükselmesinin ; hem troponin hem de CKMB yükselmesinden daha düşük hastane içi mortalite oranına sahip olduğu gösterilmiştir.(65) sadece troponin tek başına asla risk parametresi olarak kullanılmamalıdır.

Çünkü ; troponin negatif bazı subgruplarda hastane içimortalite %12.7 gibi yüksek olabilmektedir.(67) Troponin dışında başka belirteçlerdeprognostik önem açısından incelenmiştir. BNP ve NTpro BNP yükselmesi mortaliteyi 3- 5 katartırır.(68) troponin negatif grupta yüksek hscrp seviyesi uzun dönem riski predikte eder.(66-69) FRISC çalışması da; yüksek hscrp nin olay yerindeanında ve sonrasında mortaliteyiartırtığını göstermiştir.(70) En yüksek risk persiste yükselmiş hscrp grubundadır.(71). Ancakhscrp AKS tanısında rol oynamaz. Geliş anında hiperglisemi olması hasta non diabetik olsabile kalp yetersizliği ve ölüm açısından güçlü bir prediktördür.(72) Geliş anında anemi varlığıda riski artırır.(73) Geliş WBC yüksek ise veya PLT sayısı düşükse kötü prognostik önemesahiptir.(74) Bozulmuş renal yetersizlik AKS hastalarında uzun dönem güçlü bir bağımsızprediktördür.(75)

RİSK SKORLARI:

Kantitatif risk skorlaması klinik olayın gidişatı ve tedavi modalitesi açısından önemlidir. Kısa ve uzun dönem iskemik olay risk tayininde GRACE (59) VE TİMİ (76) risk skorları yaygın olarak kullanılmaktadır. GRACE risk skoru hem kabul anında hem de taburculuk sonrası gü.lü bir risk stratifikasyonu sağlar. TİMİ risk skoru; 7 parametreden oluşur ve varsa 1; yoksa 0 puan üzerinden toplam puan belirlenir. Parametreler; Yaş büyük eşit 65 olması- bilinen büyük eşit 3 koroner arter hastalığı risk faktörü olması, önceden bilinen en az %50 koroner lezyon olması gelişte ST depresyonu olması, son 24 saatte 2 veya fazla anginal atak olması son 1 hafta içinde ASA kullanımı ve yükselmiş kardiyak biyomarkerlar. Timi risk skoru ilk 14 gün içindeki tüm nedenlere bağlı mortaliteyi-yeni rekürren MI –acil revaskülarizasyon gerektiren iskemiyi predikte eder. TİMİ 0- 1 ise %4.7 ve TİMİ 6- 7 ise %40.9 risk artışı bulunur. Grace risk skoru hastane içi ve taburculuk sonrası mortalite veya MI ‘ı predikte eder. (77,78) grace risk skoru parametreleri; killip sınıflaması-sistolik tansiyon, kalp hızı, yaş, kreatinin klirensi, gelişte kardiak arrest, ST segment depresyonu, yükselmiş kardiak enzimler ‘dir.

2.5. ST-SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKART İNFARKTÜSÜ

TANIM;

Tüm AKS' lerin dörtte birini ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü (STYME), geri kalanını ise ST-segment yükselmeli olmayan miyokart infarktüsü (STYzME) oluşturur. Kararsızangina pektoris (UAP) ve STYzME birbiriyle sıkı ilişkili klinik tablolardır.[79] Kararsız anginapektoris genellikle koroner arter aterotrombozundan kaynaklanan azalmış miyokart perfüzyonunasekonder gelişmektedir. Ancak bu hastalarda bozulmuş aterosklerotik plağın üzerinde oluşantıkayıcı olmayan trombüs hiçbir miyokart biyobelirtecinde artışa sebep olmaz. STYzME ilepatogenez olarak çok benzeyen UAP' ta tanıya götürecek objektif biyobelirteçlerde anlamlıdeğişiklik olmadığında bu hastalarda tanı, iyi bir anamnez temeline dayanmakta ve en subjektifAKS tanısıdır. Karasız anjina pektoris; dinlenme sırasında veya hafif egzersiz ile ortaya çıkan vegenelde 20 dakika kadar süren angina, yeni başlangıçlı ve genelde son bir ayda ortaya çıkanangina veya daha önceden tanımlanmış anginanın süresi, şiddetti ve derecesinde değişiklik olmasışeklinde tanımlanmaktadır.[80] Kararsız anjina pektoris, tanımlamasında en önemli husus olananginanın derecelendirilmesinde en sık Kanada kardiyovasküler cemiyeti angina sınıflamasıkullanılmaktadır. Bu kullanımı kolay olan sınıflama ile hastaların takiplerinde angina derecesinde olan değişiklik takip edilebilir. STYzME patogenez ve kinik açısından UAP ile benzerdir ancakiskemi daha şiddetli, daha yaygın ve daha uzun sürelidir. Tipik vasıfta anginal yakınması olan ve ST- segment yükselmesi olmayan ancak bakılan miyokart hasar belirteçlerinde anlamlı yükselmeolması durumunda STYzME tanısı koyulmaktadır. UAP ve STYzME hastalarında ST-segmentyükselmesi olmamakta ancak bu ST-segment çökmesi ve T dalga tersleşmesi olabilmektedir.STYzME olan hastalarda 30 günlük mortalite oranı yaklaşık % 5 civarındadır ve bu oran UAP'tan daha yüksek, STYME' dan ise daha düşüktür. [81] Ancak altıncı ayda STYME ile STYzMEarasında mortalite açısından anlamlı fark kalmamaktadır. Uzun süreli izlem sonuçları STYME ilekarşılaştırıldığında STYzME hastalarında ölüm oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir.Dördüncü yıllarda ölüm oranlarındaki farklılık 2 kata ulaşmıştır. Orta ve uzun dönemde bugelişme farklı hasta profillerine bağlı olabilir. Gerçekten STYzME hastaları daha yaşlı, daha fazlakomorbiditeye (özellikle diyabet ve böbrek yetmezliği) sahip olma eğilimindedir. [82] Bununyanı sıra bu karasız anjina pektoris ve STYzME'nin en yaygın nedeni önceden var olanaterosklerotik plak üzerinde tıkayıcı olmayan trombüs olmasına rağmen, akut koroner iskemiyeneden olan başka nedenler de bulunmaktadır. Prinzmetal angina (fokal spazm) endoteldisfonksiyonu ve vasküler düz kasın hiperkontraktilitesi sonucu olduğu düşünülen ve dinamik veakut iskemiye neden olabilecek

nadir görülen bir durumdur. Benzer bir şekilde kronikenfeksiyonlara bağlı oluşan inflamasyon sonucu aktive olan inflamatuvar mekanizmalar sonucuplak stabilizasyonun bozulması iskemiye yol açabilmektedir. STYME, ateroskleroz zeminindeoluşan trombüsün yol açtığı, arterin suladığı miyokart bölgesinde kan akımının tamamen kesildiği ve EKG' de ST segment yükselmesi ile seyreden, akut koroner sendromlar içinde hastane içi mortalitesi en yüksek olan formdur. STYME doğası gereği hızla fatal olabileceğinden ve tanıdageçen her dakikanın kötü sonlanım üzerinde ciddi etkisi olmasından dolayı hastaların tanımlanması için sık aralıklarla seri EKG takibi ve ağrının nedeni olacak diğer olasılıkların çokiyi sorgulanması gerekmektedir. Tanının doğru koyulması iki sebepten bu hastalarda çok önemlidir. Birinci ne kadar erken tedaviye başlanırsa o kadar iyi sonuç elde edilir. İkincisi ise, yanlış teşhis komplikasyon riski yüksek olan gereksiz mekanik ve farmakolojikrevaskülarizasyon neden olabilmektedir.

ST-Segment Yükselmeli Miyokart İnfarktüsü Klinik Tanı:

STYME tanı ve tedavi eş zamanlı ve hastayla ilk temasta yani hastane dışında başlanmalı? Her zaman ilk müdahale sırasında hekim olmayabildiğinden, hasta ilk tıbbi temasta bulunan paramediklerin veya diğer sağlık hizmeti vericilerinin STYME açısından yeterli donamına ve bilgiyesahip olmaları bu hastaların tanı ve dolaysıyla tedavisinde çok önemli yer tutmaktadır. Dünya sağlıkörgütü miyokart enfarktüsü tanısı için, klinik, EKG ve miyokart hasar belirteçlerinin birliktedeğerlendirilmesini gerektiğini belirtmektedir. Klinik olarak tipik göğüs ağrısı veya göğüs ağrısıeşdeğeri yakınmalar, Q dalga gelişimi dahil tipik EKG değişiklikleri ve miyokart hasarının göstergesiolan biyobelirteçlerin artması veya azalması varlığını değerlendirilmelidir. Bunlardan herhangiikisinin varlığı miyokart infarktüsü tanısını koydurmaktadır**.** Göğüs ağrısı;STYME tanısında en önemli basamak hastanın yakınmalarıdır. STYME' de ağrı, genelde 20 dk.veya daha uzun süren, nitrata yanıt vermeyen, ezici, yanıcı, baskıcı ve sıkıntı hissi ile birliktehastada ölüm korkusu yaratacak şekildedir. Karakter olarak tipik ağrı şeklinde tanımlanan buağrının yanında hastanın ağrısını lokalizasyonu ve beraberinde yayılımı hem tanıda hem deayırıcı tanıda çok önemlidir. STYME' de ağrı, tipik olarak sternumun arkasında, sol kola veomuza, çeneye, sırta ve daha az olmakla birlikte epigastrik bölgeye ve her iki omuza yayılan tarzaolmaktadır. Ayrıcı tanıda önemli olan ve atlanması durumunda sonuçları kötü olan pulmoneremboli ve enfarkt ile aort diseksiyonundan farklı olarak STYME' de ağrı aniden başlanmaz dahayavaş ancak şiddeti artan karakterde olur. STYME'de ağrının karakteri ve yerleşimi tanının temeltaşını oluşturmakla birlikte özellikle diyabetik, yaşlı ve kadın hastalarda yaklaşık hastaların üçte biri

tipik olamayan yakınmalar ile acil servislere başvurmaktadır. Atipik başvurular arasında ensık karşılaşılan durumlar; bulantı ve kusma, nefes darlığı, halsizlik, çarpıntı veya senkop gibiayırıcı tanıda daha geniş yelpazede olan yakınmalardır. Atipik yakınmalar ile başvuran hastalartipik ağrı ile başvuranlara göre daha geç acil servislere başvurdukları gibi tanı aşaması daha uzunsürebildiğinden tedavileri de diğer hastalara göre gecikmektedir. [83] Atipik yakınmalar ilebaşvuran hastaların oranları azımsanmayacak kadar yüksek olduğundan STYME açısından risktaşıyan ancak tipik anginal yakınması olmayan hastaların daha dikkatli değerlendirilmesi gerekirve tanının doğrulanması için ek çaba sarf edilmelidir. Bu hastalarda bir önemli ipucu hastalarınKAH öyküsünün veya KAH açısından yüksek riskli olmasıdır. STYME' nin zamanında tanınmasıbaşarılı tedavinin anahtardır.EKG izlemi, yaşamı tehdit eden aritmileri tespit etmek ve gerektiğinde hemen defibrilasyonugerçekleştirmek için, STYME'den şüphelenilen tüm hastalarda mümkün olan en kısa zamandabaşlanmalıdır. STYME sırasında EKG dalgalarındaki dinamik değişiklikleri saptayabilmek içinözellikle ilk başvuruda EKG' nin tanısal olmadığı hallerde sıklıkla seri EKG takibi yapılmalıdır.

Bunun için 10-15 dakika bir EKG çekilmeli veya 12 derivasyonlu EKG monitorizasyonu yapılmalıdır. STYME tanısında tipik olarak ardışık iki derivasyonda J noktasında ölçülen ST segmentinin ≥0.1 mV (V2-V3 derivasyonları dışında) yükselmesi kullanılmaktadır. ST-segmentyükselmesi V2 –V3 derivasyonlarında ise; 40 yaş altı erkeklerde ≥0.25 mV, 40 yaş üstüerkeklerde ≥0.2 mV veya kadınlarda ≥0.15 mV [sol ventrikül hipertrofisi veya sol dal bloğu(SoDB) yokken] olarak tanımlanmaktadır. [84] İnferiyor ME 'ye sıklıkla sağ ventrikül enfarktüsünü eşlik edebilmektedir. Standart 12 derivasyona ek olarak sağ göğüs derivasyonların(V3R ve V4R) kaydedilmesi önerilmektedir. Bu derivasyonlar için önerilen eşik değer ≥0,05 mVST yükselmesidir ancak 30 yaş altı erkeklerde ≥0,1 mV eşiğinin kullanılması önerilmektedir.Postero-bazal ME' de şüphelenildiğinde V1-V3 derivasyonlarında ST segment çökmesi dikkatlice değerlendirilmelidir. V1-V3 derivasyonlarında ≥0.05 mV ST segment çökmesi olan ve özellikleterminal T dalgası pozitif olan hastalarda postero-bazal (posteriyor enfarkt) ME'denşüphelenilmeli ve V7-V9 derivasyonları değerlendirilmelidir. V7-9 derivasyonlarında ≥0.05 mVbir ST yüksekliği eşik değeri önerilmektedir; ST yükselmesinde ≥0,1 mV' luk eşik değerlerdeözgüllük artar ve bu eşik değer <40 yaş erkeklerde kullanılmalıdır.[85-86-87]STYME tanısının doğrulanması ve olası sorumlu lezyonun tahmini için birbiri ile ilişkiliderivasyonların beraber değerlendirilmesi gerekmektedir. Anteriyor ME için (V1-V6), inferiyor MI için (DII,DIII,aVF), lateral / apikal ME için (DI,aVL), sağ ventrikül serbest duvarı ME için (V3R,V4R) ve infero-bazal ME için (V7-V9) derivasyonları ilişkili derivasyon olarak

değerlendirilmektedir.Yukarıdaki kriterlerin varlığında ve tipik kliniği olan hastalarda STYME tanısı koymakta zorlukyaşanmamaktadır. Ancak kalp pili veya sol dal bloğu(SoDB) olan hastalarda ST segmentdeğişikliğini yorumlamak her zaman mümkün olmayabilir**.** Ancak, acil serviste değerlendirilen veSoDB olan çoğu hastada akut koroner tıkanıklık bulunmamaktadır ve birincil PKGgerektirmemektedir. SoDB olan hastalara STYME tanımlamak için farklı algoritmalartanımlanmıştır. Bu algoritmalar içinde en çok Sgarbossa' nın tanımladığı algoritma kullanılsa daçoğu tanısal kesinliği sınırlı kalmaktadır.[88] Basitleştirilmiş hali ile SoDB varlığından klinikşüphesi olan hastalarda QRS ile aynı yönlü ST segment değişikliğinin kullanılması STYMEtanısında yardımcı olmaktadır. Benzer bir şekilde sağ dal bloğunda ST-segment değişikliğiolmaktadır ancak V1-V3 derivasyonlarında ST-segment değişikliği gizlenmiş olabilmesinerağmen STYME tanısı SoDB olanlara göre daha rahat koyulabilmektedir. Kalp pili olanhastalarda ST-segment değişikliğini yorumlamak zorlaşmakta olup tanıyı doğrulamak vetedavinin yapılması için koronerangiyografi (KAG) gerekebilir.Miyokart enfarktüsü kliniği olan bazı hastalarda, yakınmaların başladığı çok erken dönemlerdeçekilen EKG'lerde ST-segment yükselmesi olmayabilir (bu durumda, ST segment yükselmesineöncülük edebilen sivri T dalgaları aranmalıdır). EKG'nin tekrarlanması veya ST-segmentininizlenmesi önemlidir**.** Bir başka zorlukta sirkumfleks damar, ven greftleri veya sol ana koronergibi bazı damarlarda total tıkanıklık olmasında rağmen klasik tanıma uyan ST-segmentyükselmesi olmayabilir ve reperfüzyonun yapılmaması veya gecikmesinden dolayı sonlanımlarıdaha kötü olabilmektedir. Standart 12 derivasyonlu EKG'yi V7-V9 derivasyonları ile genişletmekbir seçenek olsa da, her zaman tespit etmeyebilir. Bu sebepten STYME tanısı için yüksek klinikşüphe durumunda hastalara KAG yapılması tanı ve gerektiğinde tedavi için gerekmektedir. [89]Sol ana koroner veya çok damar tıkanıklığında ilişkili derivasyonlarda ST segment elevasyonuizlenmeyebilir. V1 veya aVR'de ST yükselmesi ile birlikte sekiz veya daha fazla derivasyonunda>0.1 mV ST-çökmesi olan ve başka bir belirgin bulgusu olmayan bir EKG' de çok damar ya dasol ana koroner arter tıkanıklığından şüphe edilmelidir. [90]

2.6. STABİL ANGİNA PEKTORİS

2.6.1 Tanım

Stabil angina, tipik olarak efor veya duygusal stresle ortaya çıkan ve istirahat ya danitrogliserinle geçen, göğüs, çene, omuz, sırt ya da kollarda ağrı hissedilen bir klinik sendromdur. Daha az tipik olarak, rahatsızlık epigastrik alanda da hissedilebilir. Bu terimi,

sendromun miyokard iskemisine atfedilebildiği vakalarla sınırlandırmak olağansa da, özofagus, akciğerler ve göğüs duvarındaki hastalıklar da tümüyle aynı semptomlara neden olabilmektedir. Miyokarda iskemisinin en sık görülen nedeni aterosklerotik koroner arter hastalığıdır.

2.6.2. Epidemiyoloji

Her iki cinsiyette angina prevalansı yaşla birlikte hızla artmakta, 45-54 yaşlardaki kadınlarda %0.1-1'den, 65-74 yaşta kadınlarda %10-15'e, 45-54 yaşlarındaki erkeklerde %2-5'ten,65-74 yaşlarındaki erkeklerde %10-20'yeçıkmaktadır. Buna göre, çoğu Avrupa ülkesinde genel Nüfusun her bir milyonunda 20 000-40000 kişide angina bulunduğu hesaplanabilir.

2.6.3. Doğal Seyir ve Prognoz

Framingham Kalp Çalışması (91,92) verileri, başlangıçta kararlı angina şeklinde bir klinik tablo ortaya çıkan erkekler ve kadınlarda .lümcül olmayan MI ve koroner kalp hastalığına(KAH) bağlı ölümün 2 yıllık insidansının, erkeklerde sırasıyla %14.3 ve %5.5, kadınlarda ise %6.2 ve %3.8 olduğunu göstermektedir.Ancak kararlı angina olan hasta topluluğu içinde bir kişinin prognozunun, başlangıçtakiklinik, işlevsel ve anatomik risk faktörlerine göre 10 kata kadar değişebilmesi, dikkatle riskkatmanlandırması yapılmasının önemini vurgulamaktadır.

2.6.4. Tanı ve Değerlendirme

Angina tanısında köşe taşını dikkatli bir öykü oluşturmaktadır. Vakaların çoğunda sadece öyküye dayanılarak güvenilir bir tanı koyulabilirse de, tanıyı doğrulamak ve altta yatan hastalığın ağırlığını belirleyebilmek için fizik muayene ve nesnel testlere de gerek vardır. Miyokard iskemisiyle ilişkili rahatsızlığın (angina pektoris) özellikleri ayrıntılı bir şekilde tanımlanmıştır ve dört kategoride ele alınabilir: yeri, özelliği, süresi ve eforla ilişkisi ve ortaya çıkartan ve rahatlatan diğer faktörler. Miyokard iskemisinin yol açtığı rahatsızlık genellikle göğüste, sternum yakınında olabileceği gibi, epigastriumdan alt çene veya dişlere kadar, omuzlar arasında ya da kollarda, el bileği ve parmaklara kadar herhangi bir yerde hissedilebilir. Rahatsızlık genelliklebasınç, sıkılık ya da ağırlık, bazen boğulma, sıkışma ya da yanma şeklinde tanımlanmaktadır.Kararlı angina olan hastalar için, Kanada Kardiyovasküler Derneği Sınıflandırması'daki gibibir derecelendirme sistemi kullanılarak semptomların şiddetinin sınıflandırılması dayararlıdır(93).Semptomlara dayanılarak angina pektoristen

kuşkulanılan bütün hastalaraistirahatte 12 derivasyonlu elektrokardiyografi çekilmelidir.

Şiddetli angina bulunanhastalarda bile istirahat EKG'sinin normal bulunması nadir değildir ve iskemi tanısınıdışlamaz. Ancak İstirahat EKG'sinde geçirilmiş miyokard infartüsü veya anormalrepolarizasyon paterni gibi KAH bulguları saptanabilir. Egzersiz EKG'si miyokard iskemisinisaptamada istirahat EKG'sinden daha duyarlı ve özgüldür ve hem erişilebilirlik hem demaliyeti açısından, kararlı anginadan kuşkulanılan hastaların çoğunluğunda uyarıyla ortayaçıkarılabilen iskemiyi belirlemek için seçilecek testtir. Koroner arter hastalığı tanısındaegzersiz EKG'sinin performansına ilişkin çok sayıda bildiri ve meta-analizbulunmaktadır(94-97).Pozitif test tanımında egzersizle ST çökmesi kullanılarak, anlamlı düzeyde koroner arterhastalığı saptanması için bildirilen duyarlılık ve özgüllük sırasıyla %23-100 ve %17-100'dür.

Egzersiz testi sırasında bazı bulguların ortaya çıkışı kötü prognoz göstergesidir.

1. Düşük iş yükünde (<6 MET) veya düşük egzersiz nabzında (<120/dk) semptom ve/veya ST çökmesi
2. 2 mm'den fazla ST segment çökmesi
3. ST çökmelerinin 5'den fazla derivasyonda görülmesi
4. ST çökmelerinin dinlenme döneminde 5 dk'dan fazla sürmesi
5. Egzersiz sırasında iş yükü artarken nabız sayısında düşme
6. Egzersiz sırasında arter basıncında 10 mm veya fazla düşüş

En yerleşik stresli görüntüleme teknikleri ekokardiyografi ve perfüzyon sintigrafisidir. Her ikisi de egzersiz stres testi veya farmokolojik stresle bir arada kullanılabilir. Stresgörüntüleme tekniklerinin, geleneksel egzersiz EKG testine göre obstrüktif KAH'ı saptamada daha üstün tanısal performansı, iskemi alanlarının yerini ve miktarını belirleyebilme yeteneği, istirahat EKG'sinde anormallikler bulunduğunda veya hasta egzersiz yapamadığında tanısal bilgiler sağlama yetisini de içeren birkaç avantajı söz konusudur. İstirahatte iki boyutlu ve Doppler ekokardiyografisi, semptomların nedeni olabilecek kalp kapak hastalığı(98) ya da hipertrofik kardiyomiyopati (99) gibi başka hastalıkları dışlamak ya da saptamak veventriküler işlevi değerlendirmek için yararlıdır(100).

Koroner arteriyografi belirli bir tanı konulması ve tedavi seçeneklerinin kesinleştirilmesi amacıyla yapılan bir dizi testin parçası olarak uygulanmaktadır. İnvaziv olmayan testler, hem semptomatik hem de prognostik açıdan düşünülebilecek revaskülarizasyon için uygun olup olmamayı değerlendirememektedir.Koroner arteriyografi, kararlı angina olan hastalarda koroner lümen darlığı bulunupbulunmadığına ilişkin güvenilir

bilgiler sağlayan, terapötik seçenekleri(tıbbi tedavi veyamiyokard revaskülarizasyonuna uygunluk) tanımlayan ve prognozubelirleyen bir inceleme olarak çok önemli bir yere sahiptir.

2.7. KORONER AKIM HEMODİNAMİSİ

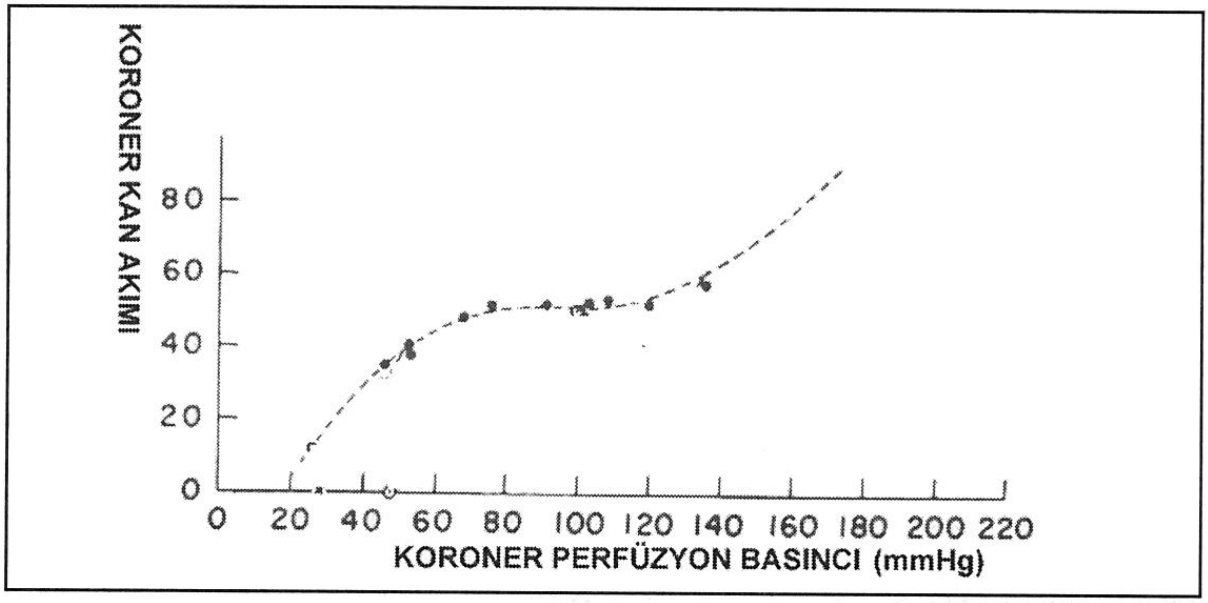
2.7.1. Koroner Kan Akımının Kontrolü

Miyokardiyal kan akımının kontrolü miyokarddaki oksijen arz-talep dengesine bağlıdır. Kalp, enerji üretimi için neredeyse tamamen gerçek zamanlı substrat oksidasyonuna bağımlı olan, aerobik bir organdır. Bu nedenle, kararlı durumda iken kalbin metabolik aktivitesi miyokardiyal oksijen tüketimi (MVO2) ile doğru bir şekilde ölçütsenlür. Diğer tüm vaskuler yataklardan farklı olarak miyokardın istirahat halindeki oksijen ekstraksiyonu maksimumdur (arteriyel oksijen içeriğinin yaklaşık %75'i). MVO2 belirleyicileri koroner kan akımı ve koroner arteriyel oksijen içeriği ile koroner sinüs oksijen içeriğinin arasındaki farktır. Miyokardın oksijen ekstraksiyonu her zaman maksimum olduğu için artmış miyokard oksijen ihtiyacı veya tüketimi sadece koroner akımının arttırılması ile karşılanabilir. Dolayısıyla MVO2 koroner kan akımına bağımlıdır ve MVO2'deki değişiklikler koroner kan akımındaki değişiklikler ile paralellik gösterir. MVO2'nin major belirleyicileri ise kalp hızı, sistolik kan basıncı (veya miyokardiyal duvar gerilimi) ve sol ventrikül kontraktilitesidir. İstirahatte 100 mg miyokard için koroner kan akımı yaklaşık 60-90 ml/dk'dır. Metabolik, otonomik ve mekanik faktörlerden etkilenir. En mühim metabolik faktörler adenozin, prostaglandinler ve endoteliyal orijinli faktörlerdir. Otonomik sinir sisteminin etkisi kısmen zayıftır. Sempatik ve parasempatik uyarılar ile koroner kan akımının değişmesi kontraktilite ve doluştaki değişikliklere sekonderdir. Mekanik faktörler ise koroner kan akımı üzerinde majör etkilere sahiptirler. Miyokardiyumun kontraskiyon ile intramiyokardiyal kapiler şebeke üzerine oluşturduğu kompresyon etkisi subendokardiyumda en fazladır. Dolayısıyla subendokardiyal bölge iskemiye en duyarlı bölgedir. Miyokardiyal kontraksiyon ile artan intramiyokardiyal basınç koroner ağacın intramiyokardiyal yerleşimli kapiler şebekesinde kompresyona yol açarak koroner arter akımının dominant olarak diyastol fazında gerçekleşmesine sebep olur. Bu durum sol ventrikülde daha belirgin olup sol koroner arter sisteminde akım paterninin dominant olarak diyastolik olmasını açıklar. Sağ ventrikül kavitesi içerinde sistolde oluşan basıncın çok daha düşük olması sağ koroner arterin distal küçük dallarının sistolik kompresyonunun az olmasına ve dolayısıyla sağ koroner arterin özelikle proksimal ve orta segmentlerinde kan akımının sistol ve diyastolde eşit olmasına sebep olur .Sol ventriküle dal veren büyük bir sağ koroner arterde ise, koroner akım baskın olarak diyastolde sağlanır.

İntraventriküler basınçla kan akımının sistolik inhibisyonu konsepti, pulmoner hipertansiyon varlığında sağ koroner arterde sistolik kan akımının bozulduğunun gösterilmesi ile desteklenmiştir (101)

2.7.2. Koroner Kan Akımının Otoregülasyonu

Perfüzyon basıncındaki değişikliklere rağmen miyokardın bölgesel kan akımını sabit seviyede tutabilme özelliğine koroner kan akımının otoregülasyonu denir (Şekil 4).



Şekil 4 : Koroner kan akımının otoregülasyonu

Deneysel çalışmalarda perfüzyon basıncının 60-130 mmHg gibi değerler arasında değişiminin koroner kan akımında herhangi bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir. Koroner kan akımının otoregülasyonundan esas sorumlu olan yapı otoregülatuar rezistansı sağlayan arterioller ve prekapiller sfinkterlerdir. Subendokardiyumun metabolik ihtiyacın ve ekstravasküler kompresssif etkinin yüksek olması nedeni ile otoregülatuar rezistans bu bölgede düşüktür. Subendokardiyal, subepikardiyal akım oranı yaklaşık 1,25: 1 kadardır. Bu şekilde subendokardiyum yüksek oksijen ihtiyacı artan kan akımı ile kompanse edilmektedir. Diğer taraftan otoregülatuar rezervin bir kısmının subendokardiyumda kullanılmış olması, kalan otoregülatuar rezervin daha az olması nedeni ile, kalbin oksijen ihtiyacını artıran durumlarda bu bölgeyi iskemiye daha duyarlı hale getirmektedir.

Koroner kan akımının otoregülasyonudan esas sorumlu olan otoregülatuar rezistansdaki değişiklikler olup, otoregülatuar rezistansı kontrol eden faktörler 4 başlık altında toplanabilir.

1. Metabolik faktörler: başta adenozin olmak üzere pO2, pCO2, PH, laktik asit, potasyum ve fosfat sayılabilir. 2. Endotelial faktörler: endotelde üretilip salınan vazoaktif maddeler bu etkiden sorumludur. Bunlardan başta geleni NO 'dur.

3. Miyojenik kontrol: intraluminal basınç değişiklikleri rezistans damarlarda değişikliklere neden olmaktadır.

4. Nörohumoral faktörler: semptatik ve parasempatik sistem reseptörler üzerinden koroner damarlarda değişiklikler yapabilmektedir.

2.7.3. KORONER DOLAŞIM VE İSKEMİ

Miyokard iskemisi miyokarda oksijen sunumu ile miyokardın oksijen gereksinimi arasındaki dengenin bozulması ile oluşan bir durumdur.

Miyokardın oksijen ihtiyacını belirleyen faktörler:

Miyokardın oksijen ihtiyacı veya tüketimi (MVO2), Fick eşitliğine göre MVO2 = KKA x (AV) O2 olarak tanımlanır. KKA (koroner kan akımı), (A-V) O2 (koroner yataktaki arteriyovenöz oksijen farkı)

Koroner arterler aracılığı ile kanlanan miyokardın venöz drenajı koroner sinüse olmaktadır. Diğer dokulardan farklı olarak istirahat halinde miyokard koroner arterlerden oksijeni maksimale yakın derecede ekstrakte etmektedir. Yani (A-V) O2 değeri istirahat halinde bile maksimuma yakındır. Koroner sinüsdeki oksijen saturasyonu %30, pO2 18-20 mmHg civarındadır. Bu nedenle miyokard oksijen ihtiyacının artışı halinde Fick eşitliğine göre sunumu artırmanın tek yolu koroner kan akımını artırmaktır.Miyokard oksijen tüketimini belirleyen faktörler sırası ile; duvar gerilimi (wall stres),kontraktilite, kalp hızı, yüke karşı kısalma (Fenn etkisi), bazal koşullarda hücre canlılığınındevamı, depolarizasyon, aktivasyon, aktif durumun devamı şeklinde sıralanabilir.

2.7.3.1. Koroner Arter Hastalığı Varlığında Koroner Dolaşım Fizyopatolojisi

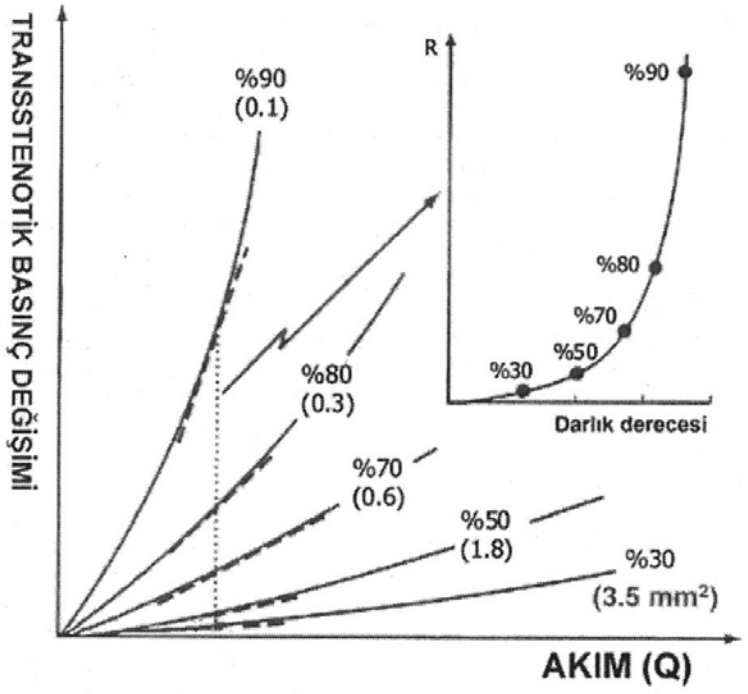
Koroner arterlere darlık olması halinde, kan akımı darlığı geçerken enerji kaybına uğrar ve darlığın distalinde basınç düşer. Darlık distalindeki basıncın düşmesinin iki ana nedeni vardır. Bunlar visköz kayıp ve seperasyon kaybıdır. Visköz kaybın derecesi lezyonun uzunluğu ve transstenotik akım ile doğru orantılı, darlığın kesit alanının karesiyle ters orantılıdır.

Seperasyon kaybının derecesi ise transstenotik akımın karesi ile doğru orantılı, lezyonun kesit alanının karesi ve darlık distalindeki normal segment kesit alanının karesiyle ters orantılıdır.

Sonuçta darlık distalinde visköz ve seperasyon kayıplarının toplamı kadar basınç düşmesi olmaktadır. Buna göre darlık sonrası basınç düşmesinde en çok sorumlu olan faktörler o bölgeden geçenakımın miktarı ve darlığın derecesidir. Lezyon uzunluğun katkısı ise daha azdır (102).Koroner kan akımının artması özellikle seperasyon kaybı nedeni ile (akımın karesiyle doğruorantılı olduğu için) distalde basıncın düşmesine neden olmaktadır. Akım artışı transstenotikbasınç farkında belirgin olarak artmaya neden olmakta ve bu artış özellikle darlık derecesiönemli olan lezyonlarda daha belirgin olmaktadır. Transtenotik basınç farkının artması darlıkdistalinde perfüzyon basıncının düşmesi demektir (Şekil 4).

Epikardiyal koroner arterlerdeki darlığa bağlı olarak oluşan perfüzyon basıncındaki azalma da darlığın derecesi ile orantılı olarak otoregülatuar rezervin kullanılmasıyla kompanze edilir.

Bu şekilde epikardiyal stenozun oluşturacağı perfüzyon basıncındaki azalmanın istirahat halinde koroner kan akımında azalmaya yol açması önlenmiş olur. Burada otoregülatuar rezervin bir kısmının istirahat halinde kullanılmış olması, kalan rezervin azalması anlamına gelir. Bu da oksijen ihtiyacının artması durumunda, koroner kan akımının yeterince artırılamamasına bağlı olarak istem-sunu dengesinin bozulmasına ve iskeminin ortaya çıkmasına neden olur.



Şekil 4: Koroner kan akımı ile darlık bölgesinden geçerken oluşan basınç düşmesi arasındaki

İlişki Dipiridamol, adenozin gibi vazodilatör ilaçlar ile egzersiz ve anemi koroner kan akımını artırmaktadır. Özellikle vazodilatör rezervin önemli ölçüde kullanıldığı ve dolayısı ile koroner perfüzyonun basınca bağımlı olduğu ciddi darlıklarda, adenozin, dipiridamol, anemi, egzersiz gibi nedenler ile total koroner kan akımının artması distal basıncı daha fazla düşürerek o bölgede perfüzyonun azalmasına ve iskemiye neden olmaktadır. Obstrüktif koroner lezyon varlığında metabolik ihtiyacın herhangi bir nedenle artması istem –sunu dengesini bozar ve iskemi oluşur. Kararlı (stable) anginaların çoğundan bu mekanizmasorumludur. Koroner vasküler tonusun artması, trombosit agregasyonu veya trombüs nedeni ile koroner akımın azalmasına bağlı oluşan iskemi ise sunu iskemisini oluşturmaktadır.

Kararsız (unstable) angina ataklarının çoğunda bu mekanizma sorumludur. Ancak genellikle iskemi oluşumundan hem istem artışı hem de sunu azalmasının ikisi birden değişik derecelerde sorumludur (103).

2.7.4. KORONER ARTER DARLIKLARININ FONKSİYONEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ

Gerek koroner anjiyografi (KAG) öncesi non-invazif stres testlerinin günlük pratikte çok fazla uygulanmaması, gerekse bu testlerin tanısal kısıtlılıkları, KAG sırasında tespit edilen koroner darlıklara tedavi yaklaşımı noktasında KAG'a yardımcı inceleme yöntemlerinin gerekliliğini ortaya koymaktadır. Koroner arter darlığının fonksiyonel önemini belirlemede kullanılan yöntemlerden birisi koroner akım rezervidir.

2.7.4.1. Koroner Akım Rezervi (KAR)

Koroner darlığın fonksiyonel önemini değerlendirmek için geliştirilmiş uygulamalardan olan KAR invazif ve noninvazif olarak ölçülebilmektedir.

İnvazif ölçümlerde doppler akım teli ve koroner termodilüsyon yöntemleri kullanılmaktadır. Koroner Akım Rezervi ölçülürken koroner darlığın distalinde hem istirahatte, hem de hiperemik ajan verildikten sonra ortalama akım hızları kaydedilir. Hiperemik ajan olarak intrakoroner papaverin ve intravenöz adenozin tercih edilmektedir.
Koroner Akım Rezervi, hiperemik ortalama akım hızının, bazal ortalama akım hızına bölünmesi ile hesaplanır. Klinik çalışmalarda kullanılan değerler değişmekle birlikte, KAR için 2-3 arası değerler normal 2'nin altındaki değerler ise anormal kabul edilmektedir Koroner akım rezervi mutlak ve göreceli olarak ölçülebilir. Mutlak KAR, darlık olan arterde maksimal hiperemi sırasındaki akım hızının aynı arterde bazal kan akım hızına oranı olarak; göreceli

KAR ise darlık olan arterdeki hiperemik akım hızının, aynı hastanın normal koroner arterindeki hiperemik akım hızına oranı olarak tanımlanır.

Koroner Akım Rezervinin noninvazif olarak ölçümü pozitron emisyon tomografisi, transtorasik doppler ekokardiyografisi ve transözofajiyal ekokardiyografi gibi yöntemler ileyapılabilmektedir. Koroner Akım Rezervinin Kullanım Kısıtlılıkları Öncelikle invazif yöntemle KAR ölçümlerinde yeterli doppler sinyali elde edilememesi ölçümü olumsuz etkileyebilir. Kalp hızı, kan basıncı, önyük artışı gibi hemodinamik parametreler KAR ölçümünü etkiler. Taşikardi, kan basıncı yüksekliği, önyük artışı gibi durumlarda KAR yanıtı azalabilir. Aynı koroner arterdeki ardışık lezyonların KAR ile değerlendirmesi sağlıklı olmayabilir. Diğer yandan sol ventrikül hipertrofisi, diabetes mellitüs, hipertansiyon gibi nedenlere bağlı gelişen mikrovasküler disfonksiyona bağlı olarak KAR azalabilir. Bahsedilen kullanım kısıtlılıkları nedeni ile hemodinamik faktörlerden etkilenmeyen ve koroner iskemiyi daha doğru şekilde gösteren yöntemler araştırılmaya başlanmıştır.

2.7.4.2. Fraksiyonel Akım Rezervi (FAR)

Anjiyografi laboratuarında lezyon önemliliğini belirlemekte kullanılan invazif fizyolojik yöntemlerden biri intrakoroner basınç ölçümü ile elde edilen Fraksiyonel Akım Rezervi yöntemidir. Fraksiyonel Akım Rezervi lezyon ardı ve önündeki basınçların farmakolojik ajanlarla uyarılmış maksimal hiperemi sırasındaki oranı olarak tanımlanır (104).

Anjiyografi laboratuarı içinde kolayca uygulanabilen FAR ölçümü ile lezyonun önemliliğine ve revaskülarizasyon gerekip gerekmediği kararına varılabilmektedir.

2.7.4.2.1. Fraksiyonel Akım Rezervinin Kuramsal Temeli

Koroner arter lezyonu olan bir hastanın fonksiyonel durumu, ilgili miyokard alanına ulaşan maksimal kan akımı ile belirlenir. Belli bir egzersiz halinde miyokard dokusunun oksijen gereksinimini karşılamak üzere miyokard kan akımı daha fazla artırılamadığında iskemi oluşur. Miyokard iskemisini, dolayısı ile bir lezyonun fizyolojik önemini asıl belirleyen etken lezyonlu damarın sulama alanında ulaşılabilen maksimum kan akımı miktarıdır.

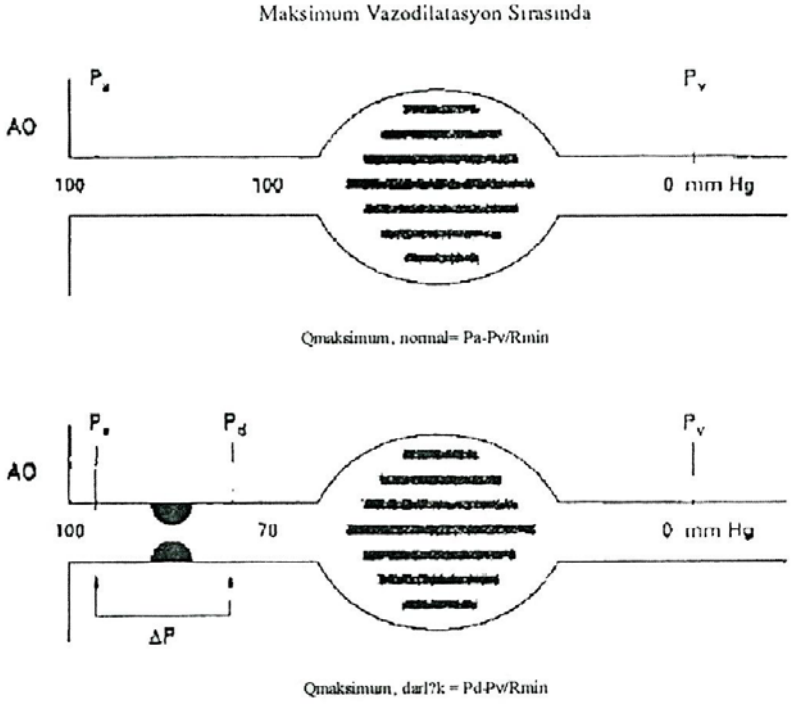
Fraksiyonel Akım Rezervi, bir koroner lezyon varlığında ulaşılabilen maksimum kan akımının, aynı koroner arterde lezyon olmadığı (damarın normal olduğu) durumda erişilebilecek maksimal kan akımına oranı olarak tanımlanabilir. Bir başka tanımla, normal maksimal koroner kan akımının koroner lezyon nedeni ile ne kadar kısıtlandığının bir

göstergesidir. Böylece bu oran, tam olarak maksimal kan akımı sırasında (maksimal efor) hastanın lezyon nedeni ile ne kadar kısıtlandığını ifade eder (104).

Sistemik direnci, koroner lezyon ve arterioler yatak oluşturur. Maksimal vazodilatasyon altında direnç minimaldir (Rmin) ve koroner lezyonun kısıtlayıcı etkisi ile lezyon distalindeki basınç düşüşü maksimaldir. Akım, basıncın dirence oranı olarak tanımlanabilir. Koroner arterde lezyon yoksa aorta basıncı ile distal koroner arter basıncı birbirine eşittir ve maksimal koroner kan akımı aorta basıncı (Pa) ile santral venöz basıncı (Pv) farkının Rmin'e oranına eşittir (Qmax, normal: Pa-Pv/Rmin).

Lezyon varlığında distal koroner basınç aorta basıncından daha düşüktür ve akımı sağlayan basınç asıl olarak lezyon distalindeki basınçtır (Pd). Bu durumda yeni maksimal koroner kan akımı; Qmax, darlık: Pd-Pv/ Rmin olur.

Fraksiyonel Akım Rezervi lezyon varlığında ulaşılabilen maksimal kan akımının normal maksimal kan akımına oranıdır. FAR= ((Pd-Pv)/Rmin) / ((Pa-Pv) / Rmin). Eşit değerde olan Rmin denklikten düşer. FAR= (Pd-Pv) / (Pa-Pv). Pv venöz basıncın artmadığı durumlarda sıfıra eşittir ve yok sayılabilir. Neticede FAR= Pd/ Pa formülü ortaya çıkar.
Özetle FAR maksimal hiperemi sırasında ölçülen lezyon distalindeki basıncın aorta basıncına oranı olarak tanımlanabilir.



Ao:aort; Pa:aort basıncı; Pd:distal basınç; Pv:venöz basınç; Q:akım; R:direnç

Şekil 5. FAR yönteminin kuramsal temeli

2.7.4.2.2. Hiperemi Oluşturulmasında Kullanılan Ajanlar

Koroner arter darlığının ciddiyeti maksimal hiperemi sırasında yapılan akım ölçümlerinde değerlendirilmelidir. Bu iş için sıklıkla kullanılan ajan adenozindir. Bulunamadığı durumlarda papaverin uygulanabilir. Adenozinin intrakoroner enjeksiyonla verilmesi sonrası oluşan maksimal etki ile hiperemikcevabın toplam süresi papaverine göre oldukça kısadır ve yan etki profili daha iyidir. Hafifhipotansiyon, bradikardi, kızarıklık, göğüs ağrısı, baş ağrısı ve AV blok görülebilir. Ancakyan etkileri çok nadir ve kısa sürelidir. Intrakoroner papaverin kullanımında hiperemik cevabın piki 30-60 saniye sonra meydana gelir. En önemli yan etkisi QT segment uzaması sonucu gelişen malign ventrüküler aritmilerdir. Ancak bu yan etki çok nadir görülür. Hiperemi oluşturulmasında kullanılan ajanların incelendiği çalışmada kullanılan ajan ve dozları şu şekildedir; adenozin (20 ve 40 mikrogram intrakoroner), papaverin (20 mg intrakoroner), adenozin 5 trifosfat (ATP) (20 ve 40 mikrogram intrakoroner), iohexol (6 ml intrakoroner), adenozin ve ATP periferik venden infüzyon şeklinde (140-180 mikrogram /kg / dk). Çalışma sonuçları incelendiğinde maksimal hiperemi oluşturmak için kontrast madde dışındaki diğer ajanların etkilerinin benzer olduğu tespit edilmiştir, diğer yandan diffüz lezyonlarda geri çekiş yapabilmek için ılımlı hiperemi oluşturmada inravenözadenozin, intrakoroner papaverin ve intravenöz ATP kullanımı uygun bulunmuştur

2.7.4.2.3. Fraksiyonel Akım Rezervi Ölçüm Tekniği ve Pratik İpuçları

İşlemin deneyimli bir ekip tarafından uygun teknik kullanılarak gerçekleştirilmesi sonuçların güvenilirliği açısından son derece önemlidir. İşleme başlamadan önce basınç transdüserinin hastanın kalbi ile aynı seviyede olduğu (sternum hizasının yaklaşık 5 cm altı) ve basınç sistemine ilişkin yeterli yıkama işlemlerinin yapıldığı kontrol edilmelidir. Hasta işlem öncesinde anjiyoplasti işleminde önerilen dozlarda heparinize edilmelidir. Tanısal katater içinden FAR ölçümü yapmak mümkün olsa da, daha iyi bir basınç trasesi elde edilmesi, tel manipülasyonunun daha kolay olması ve ciddi darlık saptanması durumunda katater değiştirmeye gerek kalmadan girişimsel işlemin sürdürülebilmesi gibi avantajları nedeni ile kılavuz katater kullanılmalıdır. Yan delik içeren kılavuz kataterlerden FAR ölçümü yapılmamalıdır. Basınç teli, standart girişimlerde kullanılan kılavuz tellerde olduğu gibi 0,014 inç çapındadır. Uç 3 cm'lik kısmı radyoopaktır ve basınç sensörü bu 3 cm'in bitiminde yer almaktadır. Basınç teli kılavuz kataterden çıktıktan ve ilgili damara yönlendikten sonra, basınç sensörü kataterin ostiyumunda iken basınç eşitlemesi (normalizasyon) yapılmalı, yani Pd/Pa oranının 1'e eşit olduğu görülmelidir. Basınç eşitlemesi ve FAR ölçümü yapılırken

uzun iğne geri alınmalıdır. Fraksiyonel Akım Rezervi ölçüm işleminden en az 30 saniye önce intrakoroner nitrat bolus olarak en az 200 mikrogram dozunda verilmelidir. Basınç telindeki sensörün lezyonun en az 1-2 cm distaline geçtiğinden emin olunmalıdır. Fraksiyonel Akım Rezervi ölçümündeki en önemli noktalardan biri de ölçüm sırasındamaksimal hipereminin sağlanmasıdır. Intrakoroner bolus adenozin uygulamasında önerilendoz 60-150 mikrogram arasındadır. Ölçüm yapılan damarın büyüklüğü ve beslediği alanadenozin dozunu belirlemede önemlidir. Sağ koroner için genellikle 60 mikrogram yeterliolsa da şüphe durumunda 100 mikrogram dozuna çıkılabilir. Sol sistem için genellikle tekdoz 100 mikrogram yeterlidir, yine şüphe varsa ikinci kez 150 mikrogram uygulanabilir. Eğer ikinci ölçüm için tekrar intrakoroner adenozin verilmesi planlandıysa, iki ölçümarasında 30 sn beklenmelidir. Önemli olan, hacmi fazla (en az 10 ml) serum fizyolojik ilesulandırılmış adenozinin çok hızlı bir şekilde koroner darlığa ulaştırılmasıdır. Adenoziniçeren enjektörün içeriği hızlı bir şekilde enjekte edilir edilmez, yıkama amaçlı benzerhacimde serum fizyolojik de intarkoroner olarak verilmeli, hemen basınca dönülmeli ve üçsistoli takiben ölçüm başlatılmalıdır. İntravenöz adenozin dozu 140 mikrogram/ kg / dk olup,1-2 dakikalık infüzyon maksimal hiperemi için yeterlidir. Burada önemli olan adenoziningeniş bir santral venden verilmesidir.

Osteal lezyonlarda, sol ana koroner lezyonlarda, diffüz hastalık varlığında veya aynı damar üzerinde çoklu darlıklar söz konusu ise intrakoroner bolus adenozin ile ölçüm yapılmamalı, mutlaka intravenöz adenozin infüzyonu kullanılmalıdır.İntrakoroner papaverin dozu olarak sol koroner için 15 mg, sağ koroner için 10 mgönerilmektedir.Fraksiyonel Akım Rezervi ölçümü alındıktan sonra, basınç teli kılavuz kataterin ostiyumunageri çekilmeli ve Pd/ Pa oranının 1 olduğu kontrol edilerek işlem sağlaması yapılmalıdır(105).

2.7.4.2.4. Fraksiyonel Akım Rezervinin Klinik Kullanımı

Klinikte en önemli kullanım endikasyonu, koroner arter darlığının fizyolojik öneminin belirlenmesidir. Elde edilen değerle koroner arter darlığının revaskülarize edilip edilmeyeceğine karar verilebilir.

Fraksiyonel Akım Rezervi kullanım endikasyonları şu şekilde sıralanabilir;

1. Çoklu damar hastalığında iskemiden sorumlu damarın veya lezyonun belirlenmesi
2. Anjiyografik olarak kritik darlık yaratabileceğinden şüphelenilen lezyonların değerlendirlmesi.
3. Perkütan koroner girişim yapılması veya ertelenmesine karar verilmesi.
4. Optimal perkütan koroner girişim için rehber olarak kullanılması.
5. Restenozların fonksiyonel olarak değerlendirilmesi.

Fraksiyonel Akım Rezervinin kullanıma girdiği dönemlerde yapılan güvenlik ve sınır değer saptama çalışmasında lezyona PTCA yapılmadan önce ve sonra non-invazif stres testi ile iskemi araştırılmış ve FAR < 0,75 değerler iskemi gösterme ölçütü olarak anlamlı kabul edilmiştir. Elde edilen veriler FAR < 0,75 değerinin iskemiyi %95 tanısal doğrulukla ayırabildiğini ortaya koymuştur (106).Fraksiyonel Akım Rezervi ile non-invazif stres testlerini (egzersiz EKG, dobutamin ile stresekokardiyografi, talyum sintigrafisi) indüklenebilir miyokardiyal iskemi korelasyonunuinceleyen küçük çaplı çalışmada FAR <0.75 değerlerin indüklenebilir miyokardiyal iskeminigöstermede duyarlılığının %88, özgüllüğünün %100, pozitif prediktif değerinin %100 negatifprediktif değerinin %88 olduğu tespit edilmiştir (107).Son dönemde elde edilen veriler ise koroner lezyonlarda FAR ≤0,80 değerlerin iskemiindüklenilebilirliğini %90 doğrulukla belirlediğini ortaya koymuştur (106-108).Fraksiyonel Akım Rezervi değeri 0,75-0,80 arası olan koroner lezyonlarda PKGertelenmesinin revaskülarizasyona göre daha kötü sonlanıma neden olabileceğine ilişkinveriler (109), günümüzde FAR ≤0,80 değerlerinin eşik değer olarak kabul edilmesinisağlamıştır.

Fraksiyonel Akım Rezervi uygulamalarının çeşitli hasta gruplarında incelendiği çok sayıdaçalışma mevcuttur.Gerek stabil koroner arter hastalığında gerekse çoklu damar hastalığında FAR sonucu iletedavi kararı vermenin kısa ve uzun dönem sonuçlarının güvenilir olduğu saptanmıştır (110-113). Birçok çalışmada darlık derecesi anjiyografik olarak ≥%50 olan lezyonlara FAR uygulanmasının yanı sıra ≥ %70 darlık saptanan lezyonlarda bile FAR sonucu ile tedavi kararının verilmesinin maliyet açısından avantajlı olduğu tespit edilmiştir (114).İlaç kaplı stentlerin yaygın kullanıldığı günümüzde, ilaç kaplı stentler ile planlananrevaskülarizasyon işlemleri için FAR'ın rehber seçilmesinin kısa ve uzun dönem sonuçlarıyüz güldürücüdür (115,116).Unstabil angina ve ST elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsünde FAR güvenle kullanılabilmektedir (117).Anjiyografik olarak tespit edilen darlıklara tedavi kararında vizüel değerlendirme ve FARuygulamalarının ilişkisi inceleyen çalışmalarda, operatör tarafından revaskülazirasyondüşünülen lezyonlara FAR rehberliğinde tedavi kararı vermenin, tek başına vizüeldeğerlendirmeye göre daha iyi olduğu tespit edilmiştir (118,119).

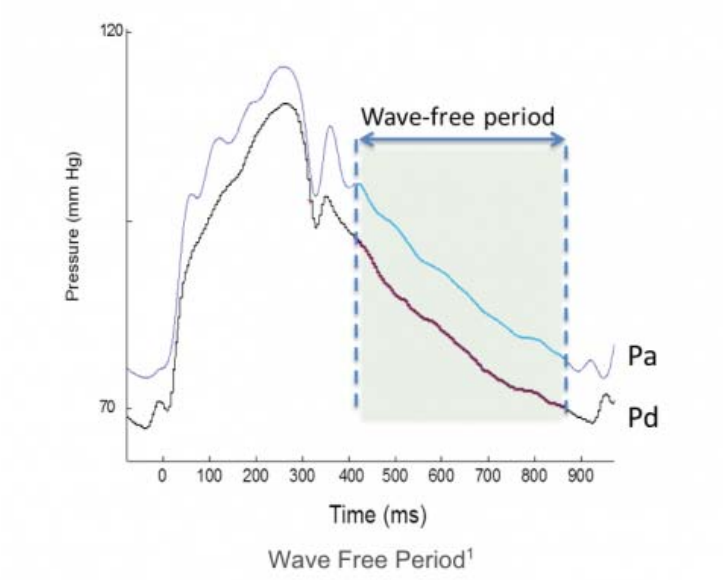
2.7.4.3.Instantenous Wave Free Ratio (IFR)

Fraksiyonel akım rezervi kateter laboratuvarında iskemi tespiti için kolay uygulanabilir bir yöntem olmasınarağmen tüm perkütan koroner girişimlerin sadece %6'sında kullanılmaktadır. (120) Klinikpratikte far kullanımıkısıtlayan en önemli neden ise hemen daima adenozin kullanım gerekliliğidir. Adenozinkullanımındaki bu kısıtlığınen önemli nedenlerinde biri sistemik kullanım gerekliliği ve sistemik yanetkileridir. Ancak bu durum, intrakoroneradenozin verilerek yönetilmeye çalışılmaktadır. Buna ek olarak verilmesi gerekenadenozin dozu ve infüzyon hızını belirlemek için gereken ek çaba büyük sıkıntıyaratmaktadır. İkinci olarak astım, koah, hipotansiyon ve bradikardisi olan hastalarda adenozin kullanımının kısıtlılığından ve bazı hastalarınadenozine bağlı oluşanetkileri tolere edememesinden söz edilebilir.Son olarak da, adenozine ilk yanıt bazı hastalarda yetersiz olabilirve bunu önceden güvenilir bir şekilde tahmin etmek mümkün olmamaktadır. Sen S. veark. bu amaçla yakınzamanda ifr'yi tanımlamışlardır (121).

Ifr ; istirahat halinde diyastolün seçilmiş birdönemindeki (dalga formundaki hareketsiz dönem (WFP-wave free period)) ortalama distalkoroner basıncın ortalama aort basıncına oranı olarak tanınmlanmıştır.Far'de tüm kalpdöngüsü boyunca alınan basınç ortalamalarının aksine ,ifr'de diyastolün seçilmiş birdönemindeki basınç oranları alınır.Bu seçilmiş dönem,orijinal tanımında ‘'wave free period ‘'olarak isimlendirilmiş olup,basınç dalga formundakş en hareketsiz dönemi ifade etmeyeçalışmıştır.

Dalga formundaki hareketsiz dönemde (WFP),koroner rezistansın tıpkı adenozinile sağlanan maksimum hiperemideki gibi sürekli ve minimal olduğu varsayılmaktadır. Basınçtrasesinde diyastol evresi, dikrotik çentiğin oluşması ile baş lar,bir sonraki sistolik dalganınbaşladığı noktada ise sona erer.Dalga formundaki hareketsiz dönem,diyastolün %25'indensonraki bir kısmı ile bir sonraki sistolik dalganın oluşmasından 5 msn önceki periyoda kadargeçen dönem olarak tanımlanmıştır.Ifr degeri,dalga formundaki hareketsiz dönemde ortlamadistal koroner basıncın, ortalama aort basıncına oranı olarak tanımlanır.

Başlangıçta İfr'nin hiperemiden bağımsız olduğu ve ölçüm için adenozine gerek duyulmadığı belirtilmiştir.(122) Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda Ifr'nin de hiperemiden etkilendiği ve adenozinsonrası Ifr'nin istirahat ifr'sine göre özgüllük ve duyarlılığının daha yüksek olduğubelirtilmiştir.(123,124)



Şekil 6 : Wave free period (diyastolün başlangıcının %252inden sonra sistolden 5 msn öncesi Ifr'nin bir diğer avantajı ise kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncından bağımsız olmasıdır. Ifr'de dalga formundaki hareketsiz dönemde (WFP) atımdan atıma ortalama aort ve distal aort basınç ları karşılaştırıldığı için,aritmi durumlarında ve kan basıncı farklılıkları ne olursa olsun doğruluk oranı daha yüksektir.Aynı zamanda solunumsal değişikliği olan hastalarda da daha stabil olduğu bulunmuştur.(121) Başlan gıçta yapılan çalışmalarda ifr'nin hiperemiden bağımsız olduğu ve far ile güçlü korelasyon gösterdiğinin saptanmış olması bu konuya olan ilgiyi artırmış ve bu alanda yeni çalışmaların yapılmasına öncülük etmiştir.Yine bu çalışmalarda ıfr < 0.84 alt sınır değerinin far'de <0.81 alt sınır değeri ile yakın korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.Yakın dönemde yapılan çalışmalarda ifr ile ilgili çeşitli kuşkular ileri sürül üştür.İlk olarak istirahatte diyastolik dalga formundaki hareketsiz dönemde (wfp) maksimum hiperemi esnasındaki gibi koroner direncin minimal olmadığı yönündedir. Ifr'nin Far ile korelasyonu ve hiperemiden bağımsız olup olmadığı VERIFY (VERification of Instantaneous Wave-free ratio and Fractional Flow Reserve for the Assessment of Coronary Artery Stenosis Severity in EverydaY Practice) çalışmasında test edilmiştir. Bu çalışmada Ifr'nin hiperemiden bağımsız olduğunu değerlendirmek için adenozin infüzyonu sırasında ek bir parametre olarak 'Hiperemik IFR' değerlendirilmiştir. Ifr< 0.84 alt sınır değerinin tanısal doğruluğu %68 olarak saptanmış ve far korelasyonu zayıf bulunmuştur. Hiperemik ifr'nin ise bazal istirahat ifr'sine göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ve tanısal doğruluğunun daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.(35) Ifr'nin hiperemiden etkilenen bir parametre olduğunun tespit edilmesi ve buna bağlı olarak bazı durumlarda ifr'nin yaklaşık far'yi kesin doğrulukla öngörememesi nedeniyle son zamanlarda ifr ve far'nin kombine kullanımı ile ilgili klinik

çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda ifr'nin 0.82-0.96 aralığındaki değerlerinde doğruluk oranının %96 olduğu ve adenozin kullanımı ile doğruluk oranının %99'a kadar yükseltilebildiği gösterilmiştir.(124)Yine bu çalışmalarda kusursuz sayılabilecek bir sınır ifr değerinin bulunmadığı da belirtilmektedir. ADVISE 2(Adenosin Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) çalışmasında ifr ve far değerleri hastaların tedavilerini belirlemede kombine olarak kullanılmışlardır.Bu çalışmada 0.85 ve 0.94 aralığında ki ifr değerleri %88.2 doğruluk oranı ile lezyonları uygun şekilde sınıflandırmıştır.Far'in 0.80 ve altı olduğu lezyonları sınıflandırmada ifr'nin en iyi sınır değeri 0.89 olarak bulunmuştur.(% 87.5 özgüllük %72.2 duyarlılık) Bu çalışmada ifr için kritik sınır değer 0.85 ve altı olarak değerlendirilmiştir.Gri zon olarak 0.86-0.93 aralıkta, adenozin uygulmasının doğruluk oranının artırdığı içinbu zon adenozin zonu olarak adlandırılmıştır.Ifr değeri 0.94 ve üstü olması durumunda ise ekbir teste gereksinim olmaksızın fonksiyonel olarak kritik olmayan lezyon olarak değerlendirilmiştir.Her ikiparametrenin birliktekullanımı (ifr/far oranı) ile özgüllük ve duyarlılık oranı belirgin olarak artmıştır.(sırasıyla%94.8 ve %86.1) Ifa ve far'nin kombine kullanımının lezyonların fonksiyonel olarak değerlendirilmesinde pozitif öngördürücüdeğeri %92'lere kadar yükselmektedir.Buna ek olarak ifr ve far'nin kombine olarak kullanılması hastaların yaklaşık%70'inde adenozin kullanılması gerekliliğini ortadan kaldırmıştır.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Hasta Populasyonu ve Çalışma Protokolü

Çalışmamızın hasta grubu; Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran akut koroner sendrom(aks) ve stabil angina pektoris(sap) tanısı saptanarak koroner anjiografi (KAG) yapılan 48 hastadan (Erkek:43, aks grubu:16 sap grubu:32) ara lezyon saptananlara fraksiyonel akım rezervi ve instantaneous wave free ratio (ifr) değerlerine bakıldı.

3.2.Fraksiyonel Akım Rezervi (FAR) ve Instantaneous wave free ratio (IFR) Ölçüm Teknikleri

Tüm hastalara Volcano s5(Volcano Corporation, Rancho Cordova, CA) cihazı ile fraksiyonel akım rezervi (far) ve instantaneous wave free ratio(ifr) ölçümleri yapıldı. Akut koroner sendrom hastalarında akut faz (48-72 saat) geçtikten sonra ölçüm yapıldı.Bazal far değerleri ve ifr değerleri ölçüldü.Hiperemik ajan olarakadenozin kullanıldı.Intrakoroner doz olarak 150 µg ,hiperemi olmazsa ek doz 150 µg daha yapıldı.Intravenöz doz olarak da 140 µg/kg/dk yaklaşık 2-3 dakikada infüzyon şeklimde uygulandı.Hiperemi sonrası far ölçüm değerleri hesaplandı.İşleme başlamadan önce basınç transdüserininhastanın kalbi ile aynı seviyede olduğu (sternum hizasının yaklaşık 5 cm altı) ve basınçsistemine ilişkin yeterli yıkama işlemlerinin yapıldığı kontrol edildi. Hasta işlem öncesindeheparinize edildi. Yan delik içeren kılavuz kataterlerden FAR ölçümü yapılmadı. Basınç telistandart girişimlerde kullanılan kılavuz tellerde olduğu gibi0,014 inç çapındadır. Uç 3 cm'lik kısmı radyoopaktır ve basınç sensörü bu 3 cm'in bitimindeyer almaktadır. Basınç teli kılavuz kataterden çıktıktan ve ilgili damara yönlendikten sonra, basınç sensörü kataterin ostiyumunda iken basınç eşitlemesi (normalizasyon) yapıldı, yaniPd/Pa oranının 1'e eşit olduğu görüldü. Basınç telindekisensörün lezyonun en az 1-2 cm distaline geçildi.

Fraksiyonel Akım Rezervi ölçümleri sırasındamaksimal hipereminin sağlandığından emin olundu. Adenoziniçeren enjektörün içeriği hızlı bir şekilde enjekte edilir edilmez, yıkama amaçlı benzerhacimde serum fizyolojik de intrakoroner olarak verildi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmada hesaplamalar hazır istatistik yazılımı ile yapıldı (SPSS 15 Statistics, IBM, Armonk, NY). Kullanılan kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki-

Kare testi kullanıldı. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) ile ifade edildi. Sürekli değişkenler normal dağılım gösterme durumları ve birim sayıları dikkate alınarak; karşılaştırılacak grup sayısı iki olması durumunda bağımsız iki örneklem t testi veya Mann-Whitney U analizi ile karşılaştırıldı. Sürekli değişkenler aritmetik ortalama ± standart sapma biçiminde ifade edildi. Değişkenler p değerleri 0.05'in altında hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri tablo 1 ‘degösterilmiştir. Her iki grup arasında yaş (55,84 ± 9.657,58,9 ±10.4, p=0.330), hipertansiyonoranları((%56.3 ,%37,5 p:0,177), diyabet oranları (%43,7,%15,6 p=0,041), sigara kullanımı (%56,3,%28,1 p=0,058) , hiperlipidemi (%18,8 %12,5 p:0,429),aile öyküsü (%56,3 %15,6 p,050)bulunmuştur. Demografik özelliklerden diyabet ve aile öyküsü anlamlı bulunmuştur.

	Akut Koroner Sendrom	Stabil Angina Pektoris	P değeri
YAŞ	55,84 ± 9.6	58,9 ±10.4	0,330
CİNSİYET(ERKEK)	14(%87.5)	29(%90.6)	0,546
DM	7(%43.7)	5(%15.6)	0,041
HT	9(%56.3)	12(%37.5)	0,177
HL	3(%18.8)	4(%12.5)	0,429
SİGARA	9(%56.3)	9(%28.1)	0,058
AÖ	9(%56.3)	5(%15.6)	0,050

Tablo 1: Demografik Özellikler

Dm: Diyabedes Mellitus, Ht: Hipertansiyon, Hl: Hiperlipidemi, Aö:aile öyküsü

Tablo 2’de hedef damar ve hiperemik ajanın veriliş yolu yüzdeleri verilmiştir.

	Akut Koroner Sendrom	Stabil Angina Pektoris
Lad	14(%87.5)	28(%87.5)
Cx	0	2(%6.3)
Rca	2(%12.5)	2(%6.3)
Intrakoroner	0	26(%81.3)
Intravenöz	16(%100)	6(%18.7)

Tablo 2 : Lad:Sol ön inen arter, Cx:sirkumfleks arter ,Rca:Sağ koroner arter

Tablo 3'te her iki grubun sistolik kan basıncı (124,6±20,4 mmhg 143,38 ± 26,38 mmhg p:0,015),diyastolik kan basıncı (74,1±11,2 mmhg 84,4±13,9 mmhg p:0,014),ortalama kan basıncı (90,96±13,5 mmhg 104,06±10,7 mmhg p:0,006), nabız basıncı (50,5±13,2 58,9±18,4 p:0,076),ejeksiyon fraksiyonu (%56,4±9,4 %60,8±7,5 p:0,069), sol ventrikül end diyastolik basıncı(8,2±8 mmhg 10,7±4,5 p:0,371) saptandı. Her iki grup arasında sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, ortalama kan basıncı anlamlı uyumluluk saptanmıştır.

Tablo 3 :Hemodinamik Parametreler ve Ejeksiyon Fraksiyonu

	Akut Koroner Sendrom	Stabil Angina Pektoris	P değeri
SKB(mmHg)	124,6±20,4	143,38±26.38	0,015
DKB(mmHg)	74,1±11,2	84,4±13,9	0,014
OKB(mmHg)	90.96±13,5	104,06±10,7	0,006
NB(mmHg)	50,5±13,2	58,92±18,4	0,076
EF	%56±9,4	%60,8±7,5	0,069
LVEDP(mmHg)	8,2±8	10,7±4,5	0,371

Skb: Sistolik kan basıncı, Dkb: Diyastolik Kan Basıncı, Okb:Ortalama Kan Basıncı ,Nb:Nabız Basıncı, Ef:ejeksiyon Fraksiyonu, Lvedp:sol ventrikül end diyastolik basıncı

Tablo 4,5,6'datüm grup IFR ve FAR sonuçları arasında anlamlı (kappa:0,292 p:0,039) uyum mevcuttur. Duyarlılık %62,1, özgüllük %68,4, pozitif prediktif değeri %54,2, negatif prediktif değeri %75'idi.

Akut koroner sendrom IFR ve FAR sonuçları arasında anlamlı (kappa:0,429 p:0,037) uyummevcuttur. Duyarlılık %100, pozitif prediktif değeri %50, özgüllük %54,5, negatif prediktifdeğeri %100 idi.Stabil angina pektoris IFR ve FFR sonuçları arasında anlamlı (kappa:0,238 p:0,178) uyum bulunamamıştır.Duyarlılık %57,1 , pozitif prediktif değeri %57,1 ,özgüllük %66,7 ,negatif prediktifdeğeri %66,7 idi.

		IFR kritik	IFR non kritik	Duyarlılık:%62,1
Tüm Hastalar	FAR kritik	13(n) %54,2	11(n) %45,8	Özgüllük:%68,4 PPD:%54,2
	FAR non-kritik	6(n) %25	18(n) %75	NPD:%75 P değeri:0,039

Tablo 4

		IFR kritik	IFR nonkritik	Duyarlılık:%100
Akut Koroner Sendrom	FAR kritik	5(n) %50	5(n) %50	Özgüllük:%54,5 PPD:%50
	FAR non-kritik	0(n) %0	6(n) %100	NPD:%100 P değeri:0,037

Tablo 5

		IFR kritik	IFR nonkritik	Duyarlılık:%57,1
Stabil Anjina pektoris	FAR kritik	8(n) %57,1	6(n) %42,9	Özgüllük:%66,7 PPD:%57,1
	FAR non-kritik	6(n) %33,3	12(n) %66,7	NPD:%66,7 P değeri:0,178

Tablo 6

PPD:Pozitif prediktif değer NPD:Negatif prediktif değer

5. TARTIŞMA

Geçmişten günümüze geleneksel olarak koroner lezyonların klinik olarak öneminin saptanması ve iskeminin kanıtlanması için efor testi ile miyokard perfüzyon sintigrafisi gibi invaziv olmayan yöntemler kullanılmıştır. Ancak özellikle akut koroner sendrom ile başvuran ve hedef lezyon dışındaki koroner arterlerde saptanan sınırda koroner lezyonların fonksiyonel olarak değerlendirilmesinde bu testlerin kullanımı kısıtlıdır. Randomize prospektif COURAGE(Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evolution) çalışması perkutan koroner girişim (PKG) ile revaskülarizasyonun optimal medikal tedaviye eklendiğinde stabil KAH hastalarında yaşam ömrünü azaltmadığı gösterilmişir (125). Miyokard iskemisi varlığı KAH'lı hastalarda advers klinik sonuçlar için risk faktörü olup PKG'nin eş zamanlı stres testi pozitif olan COURAGE popülasyonunun alt grubunda major advers olayları azalttığı gösterilmiştir.(126) Bu stabil KAH ile başvuran hastalardaki pkg faydasızlığının nedeni koroner anjiyografide saptanan koroner darlığın derecesinin iskemi derecesi ve koroner darlığın hemodinamik önemi ile uyumsuzluğudur(127). STEMI ile başvuran hastalar miyokard enfarktüsünden sorumlu olmayan bir çok koroner stenozla başvurabilir ancak bu koroner lezyonların revaskülarize edilmesinin gelecek kardiyak olayları önlemesi tam olarak bilinmemektedir (128) Bazı klinisyenler sadece sorumlu lezyonun revaskülarize edilmesinin olumsuz kardiyak olaylara sebep olacağı görüşünü savunmaktadır (128-133).Diğerleri de antiplatelet, lipid düşürücü ve kan basıncı düşürücü medikal tedavilerin, tam revasküliraziyona göre daha faydalı olduğu görüşünü savunmaktadır.(134-138) STEMI ile başvuran hastaların yaklaşık %40-50 kadarı çok damar hastasıdır. Tek damar hastalarına göre çok damar hastaları daha yüksek mortaliteye sahiptir.Bunun altındaki neden infarkt ile ilişkisi olmayan arterin plak instabilitesi,bozulmuş miyokard perfüzyonu olabilir (139-141).Tam revaskülarizasyon infarkt alanını sınırlayabilir ve tekrarlayan iskemiyi azaltabilir.Diğer taraftan da uzamış primer perkutan koroner girişim kontrast kullanımını ve STEMI'daki pro-inflamatuar ve pro-trombotik durumun non külprit lezyon stent trombozlarını da artırabilir. PRAMI (Randomized Trial of Preventive Angioplasty in Myocardial Infarction) çalışmasında non kulprit lezyonun revaskülarize edilmesinin kardiyak nedenlere bağlı ölümü azalttığı saptanmıştır ($p<0,001$).(142) CvLPRIT (Randomized trail of complete versus lesion-only revascularization in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention for STEMI and Multivessel disease) çalışmasında rekürren miyokard enfarktüsü, tüm nedenlere bağlı ölümde anlamlı fark saptanmamıştır fakat mace (major

adverse cardiac events) azalışı anlamlı bulunmuştur. (143) Bu çalışmada mace azalışının anlamlı olması kollateral akımın artarak miyokard enfarktüs alanını sınırlaması olarak yorumlanmıştır. DANAMI-3-PRIMULTI çalışmasında da STEMI ile başvuran 627 hasta (tam revaskülarizasyon n: 314, sadece kulprit revaskülarizasyon n:313) tam revaskülarizasyon ve sadece sorumlu lezyon revaskülarizasyon karşılaştırmasında iskemiye bağlı revaskülarizasyonda azalma sağlanmış ancak tüm nedenlere bağlı ölümde anlamlı fark saptanmamıştır.(144) Bir metaanalizde, sadece külprit lezyona perkutan girişim ve tam revaskülarizasyon karşılaştırmasında mace, yeniden mi geçirme , tekrar revaskülarizasyon azalıyorken kardiyovasküler ölüm farkı saptanmıyor. (sırasıyla p:0,04 , p:0,01, p:0,008 , p:0,11) (145) Başka bir metaanalizde de ,sadece külprit lezyona perkutan girişim ve tam revaskülarizasyon karşılaştırmasında tüm nedenlere bağlı ölüm ve tekrar revaskülarizasyonda anlamlı azalma saptanmıştır.(146) ACC/AHA kılavuzunda 2013'te non külprit lezyona girişim önerilmezken, 2015'te klass 2b olarak önerilmiştir. 2014 Avrupa kardiyoloji derneği (ESC) miyokardial revaskülarizasyon kılavuzunda seçilmiş hastalarda, külprit dışı lezyonun revaskülarizasyonunun külprit lezyona yönelik birincil pkg ile aynı seasta gerçekleştirilmesi klass 2b olarak önerilmiştir. FAR, dar arterdeki maksimum kan akımının normal maksimal oranı olarak tanımlanır.(147) FAR değerinin 0.80 altı olması %90 doğrululukla koroner iskemi açısından anlamlıdır.(148) Fraksiyonel akım rezervi katater laboratuvarında iskemi tespiti için kolay uygulanabilir bir yöntem olmasına rağmen tüm perkutan koroner girişimlerin sadece %6'sında kullanılmaktadır (149) FAME(Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) çalışmasında lezyonların %35'inde fraksiyonel akım rezervi ölçümleri sonrası tedavi stratejisinde değişiklik yapılmıştır.1 yıllık ölüm,Mi ve tekrarlayan revaskülarizasyondan oluşan kombine primer sonlanım noktaları far eşliğindeki pkg grubunda anjiyografi eşliğinde yapılan pkg'ye göre daha düşük saptandı(%13,2 vs. %18,3 p:00,2) .(150) FAME çalışmasında far eşliğinde yapılan pkg'nin 2 yıllık takipte de yararlı etkileri gözlendi.(151) Avrupa kardiyoloji derneği kılavuzlarına göre çok damar hastalığında revaskülarize edilecek lezyonu seçmede far kullanılması sınıf Ia endikasyon almıştır.Far'nin kullanılmasının uygun olmadığı durumların başında St segment yükselmeli miyokard enfarktüslü hastaların akut fazı gelmektedir.Gerek maksimum hipereminin sağlanmasında zorluklar,gerekse de trombüs embolizasyonu,stunning nedeniyle far önerilmemektedir.(108) Koroner lezyonların fonksiyonel olarak değerlendirilmesinde IVUS (intravasküler ultrasonografi) ve optik koherens tomografi (OCT) gibi yöntemler de kullanılmaktadır. IVUS ile minimum 3-4 mm2 lümen çapı nativ koroner arter için far'da ciddi azalma ile korele iken; minimum çap 6-7.5 mm2 olduğunda ise sol ana koronerde ciddi lezyona işaret etmektedir

(152)Ancak basınç teli ile osteal darlıkların değerlendirilmesi ivus'a göre daha üstündür.(153) Far'daki kısıtlılıklardan dolayı hiperemik ajanın gerekmediği ifr klinik kullanıma girmiştir. 2012'de ifr; istirahat halinde diyasyolün seçilmiş bir dönemindeki ortalama distal koroner basıncın aort basıncına oranı olarak tanımlanmıştır.(Pd/Pa) IFR, diyastolde dinlenme direncinin en düşük ve stabil olduğu anda ölçülen hemodinamik parametredir. (154,155) ADVISE II (Adenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) çalışmasında ifr ve far değerleri hastaların tedavilerini belirlemede kombine olarak kullanılmışlardır. Bu çalışmada 0,85 ve 0,94 aralığındaki ifr değerleri %88,2 doğruluk oranı ile lezyonları uygun şekilde sınıflandırmıştır. Far'in 0,80 altı olduğu lezyonları sınıflandırmada ifr'nin en iyi sınır değeri 0,89 olarak saptanmıştır.(%87,5 özgüllük,%72,2 duyarlılık).Bizim çalışmamızda tüm hastalarda duyarlılık %62,1,özgüllük %68,4 saptandı. Akut koroner sendrom hastalarında duyarlılık %100 saptandı. Bu çalışmadan ifr için kritik değer 0,85 ve altı olarak değerlendirilmiştir.0,86 ve 0,93 gri zon olarak değerlendirilmiştir. Bu aralığa adenozin uygulanmasının doğruluk oranını artırdığı için gri zon yada adenozin zonu olarak değerlendirilmiştir.(156)Biz de çalışmamızda ifr'nin 0,86 altı değerini kritik değer olarak değerlendirdik. iFR-SWEDEHEART çalışmasında 2000 hastada (akut koroner sendrom non kulprit lezyon (n:%60),stabil angina pektoris ara lezyon (n%40) hastalarını içeren) ifr ve far değerleri uyumlu saptanmıştır. Far için cut-off değer 0,80,ifr için 0,89 idi.(157) Bir çalışmada akut koroner sendromlu hastalarda non-culprit lezyonun ve stabil kah hastalarının değerlerildiği 123 hastada ifr/far korelasyonu uyumlu saptanmıştır. Duyarlılık %90,özgüllük %88,p< 0,001 saptandı.(158).Bizim çalışmamızda akut koroner sendrom hastlarında p değeri:0,039 saptandı, negatif prediktif değer %100 idi . Son zamanlarda yayınlanan non hiperemik göstergeleri önermeyen The VERIFY 2 (A Comparative Study of Resting Coronary Pressure Gradient, Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve in an Unselected Population Referred for Invasive Angiography) çalışmasında ortalama derecesi %50 olan 257 stenozlu 197 hastada ikili cut-off değerleri için beş hastadan birinde far/ifr uyumsuzluğu(p;0,85) saptandı, hibrit yaklaşımda ise on hastadan birinde uyumsuzluk(p;0,55) saptandı.(far için kritik değer 0,8 altı, ifr için kritik değer 0,9 altı.hibrit yaklaşım için ifr değeri 0,86-0,93 zonu alındı,hiperemik ifr ölçümü yapıldı) Bizim çalışmada hiperemik ifr ölçümleri yapımadı.iFR, 0,86 altı kritik 0,93 üzeri nonkritik değerlendirildi. Stenoz ciddiyetinin değerlendirilmesinde non hiperemik göstergelerin kullanılmaması tavsiye edildi.(159) Akut koroner sendromlu hastalarda tam revaskülarizasyon hala çok tartışmalıdır. Tekrarlayan revaskülarizasyon azalışı klinik yarar sağlarken, kanama oranlarının artması,hastanın kontrast

madde alımının artması gibi durumlarda dezavantaj göstergesidir.Bunun ile ilgili yapılan çalışmalar küçük ölçeklidir.

6. LİMİTASYONLAR

FAR ve IFR korelasyonunu az hasta sayısıyla değerlendirilmiştir. Hastaların uzun dönem izlenmesi, mortalite ve morbiditelerin değerlendirilmesiyle daha doğru sonuçlar elde edilebilir.

7. SONUÇ

Bizim çalışmamızda FAR ve IFR değerleri akut koroner sendromlu hastalarda uyumlu saptanmıştır. Özellikle son zamanlarda akut koroner sendromlu hastalarda non külprit lezyonun da revaskülarize edilmesinde kardiyak nedenlere bağlı ölümü azalttığını destekleyen çalışmalar yayınlanmıştır. Ifr, akut koroner sendromlu hastalarda güvenle çalışılabilir olmasından dolayı non külprit lezyonun akut fazda revaskülarize edilmesinde kullanılabilir. Fakat bununla ilgili çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

8. KAYNAKLAR

1. World Health Organization (internet) Geneva,Switzerland Available from ‘’http://who.iny/en/ ‘’
2. Onat A,Murat SN,Cicek G,Ayhan E,Ornek E,Kaya H,et al.(Regional distribution of all cause mortality and coronary disease incidence in Turkey,findings of Turkish Adult Risk Factor survey 2010) Turk Kardiyol Dern As.2011 jun:39 (4):263-8
3. Williams KJ, Tabas I: Lipoprotein retention—and clues for atheroma regression. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25:1536.)
4. .Heinecke JW: Oxidative stress: new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. Am J Cardiol 2003; 91:12A.
5. Cybulsky MI, Won D, Haidari M: Leukocyte recruitment to ath- erosclerotic lesions. Can J Cardiol 2004; 20(Suppl B):24B.)
6. K: The role of selectins in inflammation and disease. Trends Mol Med 2003; 9:263
7. Isner JM, Pieczek A, Schainfeld R, Blair R, Haley L, Asahara T et al. Clinical evidence of angiogenesis after arterial gene transfer of phVEGF165 in patient with iscaemic limb. Lancet, 1996; 348, 370–4.
8. Tacke F, Alvarez D, Kaplan TJ, Jakubzick C, Spanbroek R, Llodra J, et al: Monocyte subsets differentially employ CCR2, CCR5, and CX3CR1 to accumulate within atherosclerotic plaques. J Clin In- vest 2007; 117:185
9. Charo IF, Ransohoff RM: The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. N Engl J Med 2006; 354:610
10. Braunwald’s Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia, PA 19103- 2899; ISBN 978- 0- 8089- 2436- 4.
11- Libby P: Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002; 420:868.
12. Parmar KM, Larman HB, Dai G, et al: Integration of flow- dependent endothelial phenotypes by Kruppel- like factor 2. J Clin Invest 2006; 116:49.
13. .Libby P, Aikawa M, Jain MK: Vascular endothelium and atherosclerosis. Handb Exp Pharmacol 2006; 285:
14. Schoenhagen P, Stone GW, Nissen SE, et al: Coronary plaque morphology and frequency of ulceration distant from culprit lesions in patients with unstable and stable presentation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23:1895.

15. Virmani R, Burke AP, Farb A, et al: Pathology of the vulnerable plaque. J Am Coll Cardiol 2006; 47:C13
16. Libby P, Aikawa M: Stabilization of atherosclerotic plaques: New mechanisms and clinical targets. Nat Med 2002; 8:1257. 48
17. Aikawa M: Lipid lowering therapy in atherosclerosis. Semin Vasc Med 2004; 4:357
18. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. Circ Res 2002;91:281–291.
19. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrentmural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. Circulation 1985;71:699708. 20- Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. Circulation 1986;73:418–427.
21. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, Arakawa K, Shibuya T, Arai T, Kurita A, Nakamura H, Ambrose JA. Angioscopic evaluation of coronary- artery thrombi in acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992;326: 287–291
22. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Coppola R, Bramucci E, Mannucci PM. Tissuefactor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. Lancet 1997;349:769–771. 23- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long- term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2000;343:1139–1147
24. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. Circulation 2006;114:1863–1872
25. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. Lancet 2008;372(9638):570- 84.
26. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001;104(3):365- 72.
27. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. Mayo Clin Proc 2009;84(10):917- 38.
28. Hamm CW, Möllmann, H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute Coronary Syndrom. In: Camm AJ, Lücher TF, Serruys PW, editors. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. 2nd ed. New York: Oxford Universty Press; 2009. P 535- 97.
29. Thygesen K, Albert JS, Whide HD.Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28(20):2525- 38.

30. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, et al. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. Circulation. 2000;102:1101–1106.
31. Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, Reeder GS, Jaffe AS. Timing of peak troponin T and creatine kinase- MB elevations after percutaneous coronary intervention. Chest 2004;25:275–280.
32. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, Slater JN, Mancini GB, Feit F, Pena- Sing I, Axel L, Attubato MJ, Yatskar L, Kalhorn RT, Wood DA, Lobach IV, Hochman JS. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. Circulation 2011;124:1414–1425.
33. Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, Asseman P, Berzin B, Libersa C, Laurent JM. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. Circulation 1982;65:1299–1306.
34. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study on women with chest pain and normal angiograms. Circulation 2004;109:2518–2523.
35. Harris BM, Nageh T, Marsden JT, Thomas MR, Sherwood RA. Comparison of cardiac troponin T and I and CK- MB for the detection of minor myocardial damage during
36. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. N Engl J Med 2010; 362:2155–2165. 37- Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA 1999;281:707–713.
38. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Eur Heart J 2006;27:2285–2293 50
39. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST- elevation vs. non- ST- elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. Eur Heart J 2005;26:18–

26. 40- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z,

41. Van Domburg RT, van Miltenburg- van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long- term outcome after a complicated early course. J Am Coll Cardiol 1998;31:1534–1539

42. Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, Hasdai D. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. Am J Cardiol 2003;91:224–227

43. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, et al.Universal defi- nition of myocardial infarction. Circulation 2007;116:2634–2653

44. Van deWerf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom- Lundqvist C,et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST- segment elevation: the Task Force on the Management of ST- Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2008;29:2909–2945

45. Okamatsu K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, Mizuno K. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non- ST- elevation acute coronary syndromes. Circulation 2004;109:465–470.

46. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, et alSensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. N Engl J Med 2009;361:868–877.

47. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. N Engl J Med 2009;361:858–867.

48. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA. High- sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non- ST- segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. Clin Chem 2010;56:642–650.

49. Weber M, Bazzino O, Estrada JJN, Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, Liebetrau C, Woelken M, Moellmann H, Nef H, Hamm C. Improved diagnostic and prognostic 51 performance of a new high- sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. Am Heart J 2011;162:81–88

50. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, et al.ACC/AHA/ASE 2003 guideline

update for the clinical application of echocardiography Circulation 2003;108:1146–1162.

51. Nucifora G, Badano LP, Sarraf- Zadegan N, Karavidas A, Trocino G, Scaffidi G, Pettinati G, Astarita C, Vysniauskas V, Gregori D, Ilerigelen B, Marinigh R, Fioretti PM. Comparison of early dobutamine stress echocardiography and exercise electrocardiographic testing for management of patients presenting to the emergency department with chest pain. Am J Cardiol 2007;100:1068–1073.
52. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegler EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. JAMA 2002;288:2693–2700.
53. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, Truong QA, Cury RC, Abbara S, Shapiro MD, Moloo J, Butler J, Ferencik M, Lee H, Jang IK, Parry BA, Brown DF, Udelson JE, Achenbach S, Brady TJ, Nagurney JT. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: the ROMICAT (Rule Out Myocardial Infarction using Computer Assisted Tomography) trial. J Am Coll Cardiol 2009;53: 1642–1650. ESC Guidelines Page 47 of 56
54. Chang SA, Choi SI, Choi EK, Kim HK, Jung JW, Chun EJ, Kim KS, Cho YS, Chung WY, Youn TJ, Chae IH, Choi DJ, Chang HJ. Usefulness of 64- slice multidetector computed tomography as an initial diagnostic approach in patients with acute chest pain. Am Heart J 2008;156:375–383.
55. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non- Q- wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. Circulation 1994;89:1545–1556. 56- Invasive compared with non- invasive treatment in unstable coronary- artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Lancet 1999;354:708–715.
57. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. 52 Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2009;360:213–224.
58. Jolly SS, Yusuf S, Cairns J, Niemela K, Xavier D, Widimsky P, Budaj A, Niemela M,Valentin V, Lewis BS, Avezum A, Steg PG, Rao SV, Gao P, Afzal R, Joyner CD,

Chrolavicius S, Mehta SR. Radial versus femoral access for coronary angiography and intervention in patients with acute coronary syndromes (RIVAL). Lancet 2011;377:1409– 1420.

59. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). BMJ 2006;333:1091.
60. Carrillo X, Curos A, Muga R, Serra J, Sanvisens A, Bayes- Genis A. Acute coronary syndrome and cocaine use: 8- year prevalence and inhospital outcomes. Eur Heart J 2011;32:1244–1250.
61. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment.J Am Coll Cardiol 2003;41:905–915.
62. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes J Am Coll Cardiol 2001;38:64–71.
63. Scirica BM, Morrow DA, Budaj A, Dalby AJ, et al.Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome J Am Coll Cardiol 2009;53:1411–1421. 64- Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, et al Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996;335:1342–1349
65. Kontos MC, de Lemos JA, Ou FS, Wiviott SD, Foody JM, Newby LK, Chen A, Roe MT. Troponin- positive, MB- negative patients with non- ST- elevation myocardial infarction: an undertreated but high- risk patient group. Am Heart J 2010;160:819–825.
66. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N- terminal pro- brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial 53 infarction in patients with unstable coronary artery disease Circulation 2003;108:275– 281.61. 67- Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST- segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. Am J Med 2009;122: 107–108.

68. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of Creactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. J Am Coll Cardiol 2000; 35:1535–1542.

69. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long- term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2000;343:1139–1147.

70. Currie CJ, Poole CD, Conway P. Evaluation of the association between the first observation and the longitudinal change in C- reactive protein, and all- cause mortality. Heart 2008;94:457–462.

71. Aronson D, Hammerman H, Suleiman M, Markiewicz W. Usefulness of changes in fasting glucose during hospitalization to predict long- term mortality in patients with acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2009;104:1013–1017.

72. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, Gibson CM, Braunwald E. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. Circulation 2005;111:2042–2049.

73. Mahaffey KW, Yang Q, Pieper KS, Antman EM, White HD, Goodman SG, Cohen M, Kleiman NS, Langer A, Aylward PE, Col JJ, Reist C, Ferguson JJ, Prediction of one-year survival in high- risk patients with acute coronary syndromes: J Gen Intern Med 2008;23: 310–316

74. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR Jr. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. Circulation 2002; 106:974–980

75. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non- ST

76. Eggers KM, Jaffe AS, Venge P, et al. Clinical implications of the change of cardiac troponin I levels in patients with acute chest pain - an evaluation with respect to the Universal Definition of Myocardial Infarction. Clin Chim Acta. 2011;412:91- 7.

77. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, et al. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. Am Heart J. 2004;148:574- 81

78. Abbas, M.A., et al., Microbial risk factors of cardiovascular and cerebrovascular diseases: potential therapeutical options. The open neurology journal, 2008. 2: p. 20.

79. Fox, K., et al., The ENACT study: a pan-European survey of acute coronary syndromes. European heart journal, 2000. 21(17): p. 1440-1449.
80. Betriu, A., et al., Unstable angina: outcome according to clinical presentation. Journal of the American College of Cardiology, 1992. 19(7): p. 1659-1663.
81. Polonski, L., et al., A comparison of ST elevation versus non-ST elevation myocardial infarction outcomes in a large registry database: are non-ST myocardial infarctions associated with worse longterm prognoses? International journal of cardiology, 2011. 152(1): p. 70-77. 82. Thygesen, K., J.S. Alpert, and H.D. White, Universal definition of myocardial infarction. Journal of the American College of Cardiology, 2007. 50(22): p. 2173-2195.
83. Brieger, D., et al., Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. 2004. 2009.
84. Luepker, R.V., et al., Effect of a community intervention on patient delay and emergency medical service use in acute coronary heart disease: The Rapid Early Action for Coronary Treatment (REACT) Trial. Jama, 2000. 284(1): p. 60-67.
85. Horáček, B.M. and G.S. Wagner, Electrocardiographic ST-segment changes during acute myocardial ischemia. Cardiac electrophysiology review, 2002. 6(3): p. 196-203.
86. Lopez-Sendon, J., et al., Electrocardiographic findings in acute right ventricular infarction: sensitivity and specificity of electrocardiographic alterations in right precordial leads V4R, V3R, V1, V2 and V3. Journal of the American College of Cardiology, 1985. 6(6): p. 1273-1279.
87. de Luna, A.B., et al., A New Terminology for Left Ventricular Walls and Location of Myocardial Infarcts That Present Q Wave Based on the Standard of Cardiac Magnetic Resonance Imaging A Statement for Healthcare Professionals From a Committee Appointed by the International Society for Holter and Noninvasive Electrocardiography. Circulation, 2006. 114(16): p. 1755-1760.
88. Sgarbossa, E.B., et al., Electrocardiographic diagnosis of evolving acute myocardial infarction in the presence of left bundle-branch block. New England Journal of Medicine, 1996. 334(8): p. 481-487.
89. Hamm, C.W., et al., ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without

persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). European heart journal, 2011. 32(23): p. 2999-3054.

90. Yan, A.T., et al., Relationship of ST elevation in lead aVR with angiographic findings and outcome in non–ST elevation acute coronary syndromes. American heart journal, 2007. 154(1): p. 71-78.
91. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. An J Cardiol 1972;29:154-163
92. Murabito JM, Evans JC, Larson MG, Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease. An investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation. Circulation 1993;88:2548-2555.
93. Campeau L. Letter:grading of angina pectoris. Circulation 1976;54:522-523.
94. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, McArthur D, Froelicher V. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. Ameta-analysis. Circulation 1989;80:87-98.
95. Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R.Meta-analysis of ehercise testing to detect coronary artery disease in women. Am J Cardiol 1999;83:660-666
96. Gibson SR. The diagnostic and prognostic value of exercise electrocardiography in asymptomatic subjects and stable symptomatic patients. Curr Opin Cardiol 1991;6:536-546 97. Ashley EA, Myers J, Froelicher V.Exercise testing in clinical medicine. Lancet 2000;356:1592-1597.
98. Xu M,McHAFFİE dj. Nonspecific systolic murmurs:an audit of the clinical value of echocardiography. N Z Med J 1993;106:54-56
99. Nagueh SF, Bachinski LL, Meyer D, Hill R, Zoghbi WA, Tam JW, Ouinones MA, Roberts R, Marian AJ, Tissue Doppler imaging consistently detects myocardial abnormalities in patients with hypertrohic cardiomyopathy and provides a novel means for an early diagnosis before and independently of hypertrophy. Circulation 2001;104:128-130.
100. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davidson TW, Davis JL, Douglas PS, Gillam LD, Lewis RP, Pearlman AS, Philbrick JT, Shah PM, Williams RG, Ritchie JL, Eagle KA, Gardner TJ, Garsn A, Gibbons RJ, O'Rourke RA, Ryan TJ. ACC/AHA guidelines fort he clinical application of echocardiograpy:executive summary. Areport of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee

on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collabaration with the American Society of Echocardiography. Am Coll Cardiol 1997;29:862-879.

101. Lowensohn HS, Khouri EM, Gregg DE, Pyle RL, Patterson RE. Phasic right coronary artery flow in conscious dogs with normal and elevated right ventricular pressures. Circ Res 1976;39:760-766

102. Ganz P, Braunwald E. Coronary Blood Flow and myocardial ischemia. In: Heart Disease a textbook of Cardiovaskular Medicine. 5th edition, Ed: Braunwald E: WB Saunders Comp, 1997. Chapter 5, pp: 1161-1183.

103. Candan İ, Oral D. Koroner kalp hastalıkları. Kardiyoloji. Ed: Candan İ, Oral D. Antıp A.Ş. yayınları, Ankara, 2002. Bölüm 7, ss: 630-646.

104. Caymaz O, Oktay A. Girişimsel kardiyolojide yeni bir kavram: Fraksiyonel Akım Rezervi. Türk Kardiyol Dern Arş 2000;28:321-326.

105. Yıldırır A. Nasıl yapalım? / girişimsel kardiyoloji / fraksiyonel akım yedeği (FFR) ölçümüne ilişkin pratik ipuçları. Türk kardiyol Dern Arş 2011;39:433-435.

106. Pijls NHJ, Van Gelder B, Van der Voort P, et al. Fractional flow reserve: A useful index to evaluate the ınfluence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. Circulation. 1995;92:3183-3193.

107. Pijls NHL, De Bruyne B, Peels K, et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses. N Engl J Med 1996;334:1703-8.

108. De Bruyne B, Pijls NH, Bartunek J, et al. Fractional flow reserve in patients with prior myocardial infarction. Circulation 2001;104:157-62.

109. Legalery P, Schiele F, Seronde MF et al. One-year outcome of patients submitted to routine fractional flow reserve assessment to determine the need for angioplasty. Eur Heart J 2005;26:2623-9.

110. Pijls NHJ, Van Schaardenburgh P, Manoharan G, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis, 5-year follow-up of the DEFER study. J Am Coll Cardiol 2007;49:2105-11.

111. Berger A, Botman KJ, MacCarthy PA, et al. Long-term clinical outcome after fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease. J Am Coll Cardiol 2005;46:438-42.

112. Bech GJW, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis / a randomized trial. Circulation. 2001;103:2928-2934.

113. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medikal therapy in stabil coronary disease. N Engl J med 2012; 367: 991-1001.

114. Wongpraparut N, Yalamanchili V, Pasnoori V, et al. Thirty-month outcome after fraktional flow reserve-guided versus conventional multivessel percutaneous coronary intervention. Am J cardiol 2005;96:877-884.

115. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. N Engl J Med 2009;360:213-24.

116. Pijls NHJ, Fearson WF, Tonino PAL, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patinets with multivessel coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2010; 56:177-84.

117. Sels JWEM, Tonino PAL, Siebert U, et al. Fractional flow reserve in unstable angina and non-st segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol Intv 2011;4:1183-9. 47 118. Tonino PAL, Fearon WF, De Bruyne B, et al. Angiographic versus functional severity of coronary artery stenoses in the FAME study. J Am Coll Cardiol 2010;55:2816-21.

119. Van Belle E, Riouful G, Pouillot C, et al. Outcome impact of coronary

120. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al.Guidelines on Myocardial revascularization:The task force on Myocardial Revaskularization of the european Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-thoracic Surgery(EACTS).Eur.Heart J. 2010;31:2501-55 121.Sen S, Escaped J, Malik IS et al. Development and validation of a new adenosineindependent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis:results of the advise study.J am Coll Cardio.2012 Apr 10;59(15):1392-402

122. Sen S, Asrress KN, Nijjer S, et al. Diagnostic classification of the instantaneous wavefree ratio is equivalent to fractional flow reserve and is not improved with adenosine administration .Result of Clarify Study J am Coll Cardio.2013 april 2 ;61 (13):1409-20 123.Berry C,van't Veer M, Witt N et al. VERIFY study:a multi center study in consecutive patients.J Am Coll Cardiol.2013 april 2;61(13):1421-7

124. Johson NP, Kirkeedie RL,Asrress KN, et al. Does the instantaneous wave-free ratio approximate the fractional flow reserve J Am Coll Cardiol 2013 Apr. 2;61 (13):1428-35

125. Biden WE, O'RourkeRa,TeoKK,et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease.N Eng J Med.2007; 356:1503-1516

126. Shaw Lj,Berman DS, Maron Dj, et al. Optimal medical therapy with or without pci to reduce ischemic burden:results from the clinical outcomes utilizing Revascularization

and Aggressive Drug Evalution(COURAGE) trial nuclear subsidy.Circulation 2008;117:1283-1291.

127. Topol Ej, Nissem SE.Our preoccupation with coronary luminology.The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease.Circulation. 1995;92:2333-2342

128. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. N Engl J Med 2000;343:915-22.

129. Politi L, Sgura F, Rossi R, et al. A randomised trial of target-vessel versus multi-vessel revascularisation in ST-elevation myocardial infarction: major adverse cardiac events during long-term followup. Heart 2010;96:662-7.

130. Kong JA, Chou ET, Minutello RM, Wong SC, Hong MK. Safety of single versus multivessel angioplasty for patients with acute myocardial infarction and multi-vessel coronary artery disease: report from the New York State Angioplasty Registry. Coron Artery Dis 2006;17:71-5.

131. Khattab AA, Abdel-Wahab M, R.ther C, et al. Multi-vessel stenting during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: a singlecenter experience. Clin Res Cardiol 2008; 97:32-8.

132. Qarawani D, Nahir M, Abboud M, Hazanov Y, Hasin Y. Culprit only versus complete coronary revascularization during primary PCI. Int J Cardiol 2008;123:288- 92.

133. Chen LY, Lennon RJ, Grantham JA, et al. In-hospital and long-term outcomes of multivessel percutaneous coronary revascularization after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2005;95:349-54. 12. Varani E, Balducelli M, Aquilina M, et al. Single or multivessel percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction patients. Catheter Cardiovasc Interv 2008;72:927-33.

134. Corpus RA, House JA, Marso SP, et al. Multivessel percutaneous coronary intervention in patients with multivessel disease and acute myocardial infarction. Am Heart J 2004;148:493-500.

135. Roe MT, Cura FA, Joski PS, et al. Initial experience with multivessel percutaneous coronary intervention during mechanical reperfusion for acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2001;88:170-3, A6.

136. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation

myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). Am J Cardiol 2009;104:507-13.

137. Hannan EL, Samadashvili Z, Walford G, et al. Culprit vessel percutaneous coronary intervention versus multivessel and staged percutaneous coronary intervention for STsegment elevation myocardial infarction patients with multivessel disease. JACC Cardiovasc Interv 2010;3:22-31.

138. Toma M, Buller CE, Westerhout CM, et al. Non-culprit coronary artery percutaneous coronary intervention during acute ST-segment elevation myocardial infarction: insights from the APEX-AMI trial. Eur Heart J 2010;31:1701-7.

139. van der Schaaf RJ, Timmer JR, Ottervanger JP, Hoorntje JC, de Boer MJ, Suryapranata H, Zijlstra F, Dambrink JH. Long-term impact of multivessel disease on cause-specific mortality after ST elevation myocardial infarction treated with reperfusion therapy. Heart. 2006;92:1760–1763.

140. Muller DW, Topol EJ, Ellis SG, Sigmon KN, Lee K, Califf RM. Multivessel coronary artery disease: A key predictor of short-term prognosis after reperfusion therapy for acute myocardial infarction. Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) study group. Am Heart J. 1991;121:1042–1049.

141. Sorajja P, Gersh BJ, Cox DA, McLaughlin MG, Zimetbaum P, Costantini C, Stuckey T, Tcheng JE, Mehran R, Lansky AJ, Grines CL, Stone GW. Impact of multivessel disease on reperfusion success and clinical outcomes in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction. Eur Heart J. 2007;28:1709–1716. 142.Wald DS et al. N Engl J Med 2013;369:1115-1123

143. Gershclick AH, et al. J Am Coll Cardiol 2015;65:963–72

144. Engstrom T, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. Lancet 2015 Aug 15;386(9994):665-71

145.Mariusz Kowalewski et al. Complete revascularisation in ST-elevation myocardial infarction and multivessel disease: meta-analysis of randomised controlled trials. Heart. 2015 Aug;101(16):1309-17.

146. Georges E. El-Hayek, MDa, Anthony H. Gershlick, BScMeta-analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Multi-vessel vs Culprit Only Revascularization for Patients with ST Elevation Infarction and Multi-vessel Disease Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention Am J Cardiol 2015 Jun 1;115(11):1481-6

147. Pijls NH,De Bruyne B,Peels K ,et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenosis .N Eng J Med. 1996;334:1703-1708

148. Pijls NH, Fearon WF, Tonino Pa, et al. 2-year follow-up- of the FAME study J Am Coll Cardiol, 2006;47:2405-2412.

149. Wings W,Kohl P,DanchinN,et al. Guidelines myocardial revascularization:The task force on myocardial revascularization of the european society of cardiology (ESC).Eur Heart J 2010;31:2501-55.

150. Pijls NH,Van Gelder B,Van der Voort P, et al. ffr.A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow.Circulation: 1995;92:3183-3193

151. Tonino PA,De Bruyne P,Pijls NH,et al;FAME Study Investigators.Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous intervention.N Eng J Med.2009 Jan 15;360 (3): 213-24F

152. Fassa AA, Wagatsuma K,Higano ST, et al. Intravascular ultrasound-guided treatment for angiographically indeterminate left main coronary artery disease :a long term follow up study. J Am Coll Cardiol.2005;45:204-211)

153. Puri R,Kapadi SR, Nicholls SJ, et al. Optimizing outcomes during left main percutaneous coronary intervention with intravascular ultrasound and fractional flow reserve: the current state of evidence.JACC Cardiovascular intervention.2012 Jul;5(7):697-707

154. Sen S, Escaned J, Malik IS, et al. Development and validation of a new adenosineindependent index of stenosis severity from coronary waveintensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. J Am Coll Cardiol 2012; 59:1392–1402.

155. Petraco R, Escaned J, Sen S, et al. Classification performance of instantaneous wavefree ratio (iFR) and fractional flow reserve in a clinical population of intermediate coronary stenoses: results of the ADVISE registry. EuroIntervention 2013; 9:91–101.

156. J A C C : CARDIO VASCULAR INTERVENTIONS V O L . 8 , N O . 6 , 2 0 1 5 Escaned et al. MA Y 2 0 1 5 : 8 2 4 – 3 3

157. Matthias Götberg, MD, PhD, a Evald H. Christiansen et.al Instantaneous Wave-Free Ratio versus Fractional Flow Reserve guided intervention (iFR-SWEDEHEART): Rationale and design of a multicenter, prospective, registry-based randomized clinical trialAm Heart J 2015;170:945-50.)

158. Ciro Indolfi , Annalisa Mongiardo , Carmen Spaccarotella et. al. The instantaneous wave-free ratio (iFR) for evaluation of non-culprit lesions in patients with acute coronary syndrome and multivessel disease .International Journal of Cardiology 178 (2015) 46–54
159. The VERIFY 2 Study (A Comparative Study of Resting Coronary Pressure Gradient, Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve in an Unselected Population Referred for Invasive Angiography Circ Cardiovasc Interv. 2016;9:e004016