T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

İZOLE LAD DARLIĞI OLAN HASTALARDA YAPILAN FFR'IN ANLAMLILIĞININ ELEKTRİKSEL AÇI-ZAMAN İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Atik Aksoy

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2024

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

İZOLE LAD DARLIĞI OLAN HASTALARDA YAPILAN FFR'IN ANLAMLILIĞININ ELEKTRİKSEL AÇI-ZAMAN İNDEKSİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Atik Aksoy

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Serkan Duyuler

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bu aşamaya gelene kadar yanımda olan, bana destek olan, bilgi ve deneyimini bana aktaran ve kendimi geliştirmemi sağlayan hocalarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin hazırlanma sürecinde bana yardımcı olan, elinden gelen desteği hiçbir zaman esirgemeyen ve hekimlik becerilerimin de artmasına katkısı olan değerli tez danışmanım Doç. Dr. Serkan Duyuler'e gönülden müteşekkirim.

Hastanedeki beş yılımda baştan beri beraber olduğumuz, yaşadığım zorluklarda bana dayanak olmaktan imtina etmeyen, iş arkadaşından öte dostum olan Dr. Ömer Faruk Tamer ve Dr. Koray Arslan'a minnettarım.

Bugünlere gelmemde sonsuz emeği olan, iyi günde kötü günde desteklerini esirgemeyen anneme, babama, ağabeylerim ve ablalarıma en içten sevgi ve saygılarımı sunar ve çok teşekkür ederim.

Fedakarlığı, sevgisi, hayat arkadaşlığıyla beni yalnız bırakmayan canım eşim Emine Yakut Aksoy'a minnet dolu sevgilerimi sunarım.

Dr. Atik Aksoy

Ankara, 2024

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……IV

KISALTMALAR ……....VIII

TABLO LİSTESİ ……....X

ŞEKİL LİSTESİ ……..XI

ÖZET ……..……...…… XII

ABSTRACT ……...…….XIV

1. GİRİŞ VE AMAÇ …….……..…..…….1

2. GENEL BİLGİLER …….…….……....3

2.1. KORONER ARTER ANATOMİSİ ……..……..…..3

2.1.1. Sol Koroner Sistem …….…..4

2.1.2. Sağ Koroner Sistem …….….5

2.1.3. Koroner Predominansı veya Dominansı …….…..6

2.2. KORONER ARTER HASTALIĞI ……..……6

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji …….……..6

2.2.2. Kardiyovasküler Risk Faktörleri …….…….9

2.3. ATEROSKLEROZ PATOFİZYOLOJİSİ ……..14

2.3.1. Aterom Plak Prekürsörü: İntimal Kalınlaşma …….14

2.3.2. Aterom Plak Oluşumu ve Progresyonu ……...15

2.3.3. Akut Koroner Sendroma Neden Olma Eğiliminde Olan Aterom Plakları ……17

2.3.4. Aterom Plakların Patogenezinde Endotelyal Hücre Aktivasyonunun Rolü ……18

2.4. KRONİK KORONER SENDROM …….18

2.4.1. Kronik Stabil Angina Pektoris Tanımı …….19

2.4.2. Angina Pektoris Oluşum Mekanizması ……19

2.4.3. Stabil Anginanın Patofizyolojisi ……...20

2.4.4. Stabil Angina Pektoris Sınıflandırması …….22

2.4.5. Kronik Koroner Sendrom Tanısal Metodoloji ……..23

2.5. FRAKSİYONEL AKIŞ REZERVİ ……..32

2.5.1. Tarihsel Boyutu ve Nedensel Önemi ……32

2.5.2. FFR'nin Hesaplanması …….32

2.5.3. Klinik Perspektif ve FFR'nin Tanısal Doğruluğu ……34

2.6. ELEKTROKARDİYOGRAFİK BAZI İSKEMİ BELİRTEÇLERİ …....36

2.6.1. Spasyal QRS-T Açısı ve Planar Frontal QRS-T Açısı …….37

2.6.2. Spasyal ve Frontal QRS-T Açılarının Risk Analizindeki Karşılaştırmalı Prognostik Değeri ……...38

2.6.3. QT Aralığı ve Düzeltilmiş QT Aralığı ……..40

2.6.4. Elektriksel Açı-Zaman İndeksi (PARLA İndeksi) ……..…….....41

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER …….……....43

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE HASTA SEÇİMİ …..…….....43

3.2. ELEKTROKARDİYOGRAFİ ÖLÇÜMLERİ ……..43

3.3. SELEKTİF KORONER ANJİYOGRAFİ …….....45

3.4. FRAKSİYONEL AKIŞ REZERVİ……45

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ…….....46

4. BULGULAR …….……...47

5. TARTIŞMA …….……62

6. SONUÇ …….70

7. KAYNAKLAR …….……...71

EK. ETİK KURUL ONAYI ……....…….84

ÖZGEÇMİŞ ……..……85

KISALTMALAR

AKS: Akut koroner sendrom

AP: Angina pektoris

ASKVH: Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık

AV: Atriyoventriküler

CFR: Koroner akış rezervi

CSA: Kronik stabil angina

DEFER: Deferral Versus Performance of PTCA in Patients Without Documented Ischemia

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

FAME: Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation

FFR: Fraksiyonel Akış Rezervi

GA: Göğüs ağrısı

HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HT: Hipertansiyon

İKA: İnvaziv koroner anjiyografi

İVS: İnterventriküler septum, ventriküler septum

KAG: Koroner anjiyografi

KAH: Koroner arter hastalığı

KKH: Koroner kalp hastalığı

KKS: Kronik koroner sendromun

KV: Kardiyovasküler

KVH: Kardiyovasküler hastalık

KY: Kalp yetersizliği

LAD: Sol ön inen arter, anterior interventriküler arter

Lcx: Sol sirkumfleks arter

LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein

Lp(a): Lipoprotein (a)

LV: Sol ventrikül

LVD: Sol ventrikül disfonksiyonu

ME: Miyokard enfarktüsü

MMP: Matriks metalloproteinaz

NO: Nitrik Oksit

OMT: Optimal medikal tedaviye

oxLDL: okside LDL

PAI-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü 1

PARLA indeksi: Prediction of Ischemia via **A**ngle of Q**R**S-T and corrected QT **L**enght **A**ssessment

PKG: Perkütan koroner girişim

RCA: Sağ koroner arter

SYNTAX: **SYN**ergy between PCI with **TAX**US and Cardiac Surgery

QRSTa: QRS-T açısı

QTc: Düzeltilmiş QT intervali

SAP: Stabil angına pektoris

SV: Sinüs valsalva

VCG: Vektör kardiyografi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: İskemiyi tetikleyen veya kötüleştiren koşullar

Tablo 2: Angina sınıflandırması ve şiddeti

Tablo 3: Egzersiz EKG kontrendikasyonları

Tablo 4: Bazal demografik ve klinik ölçümlere ait betimsel istatistiksel normal dağılım analizin sonuçları (Kontrol grubu, FFR>0.80)

Tablo 5. Bazal demografik ve klinik ölçümlere ait betimsel istatistiksel normal dağılım analizin sonuçları (Hasta grubu, FFR≤0.80)

Tablo 6: FFR gruplarına göre hastaların fiziksel özellikleri, laboratuvar sonuçları ve EKG parametreleri ölçümlerinin istatiksel analizi

Tablo 7: Demografik verilerin FFR gruplarına göre istatiksel analizi

Tablo 8: Koroner lezyonun hemodinamik fonksiyonel önemini bağımsız olarak öngören klinik,demografik, biyokimyasal ve elektrokardiyografik faktörlerin gösteren tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

Tablo 9: ROC analizine göre QTc, Frontal QRSTa ve PARLA indeksinin koroner orta derceli darlıkların iskemiyi öngörücü değerleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Koroner Arter Anatomisi

Şekil 2: Aterosklerotik plak oluşumu ve plak progresyonun gösterimi

Şekil 3: Fraksiyonel Akış Rezervi (FFR) ölçümü gösterimi

Şekil 4: Frontal ve Spasyal QRS-T açılarının vektörel gösterimi

Şekil 5: Frontal QRST açısının nasıl ölçüldüğünü gösteren bir EKG örneği.

Şekil 6: FFR ölçümünün sonuçlarının monitörize edilmesi

Şekil 7: FFR grupların cinsiyete göre dağılım grafiği

Şekil 8: FFR gruplarının sigara içme durumuna göre dağılım grafiği

Şekil 9: FFR gruplarının diyabet (DM) varlığına göre dağılım grafiği

Şekil 10: FFR gruplarının hipertansiyon (HT) varlığına göre dağılım grafiği

Şekil 11: FFR gruplarının hiperlipidemi (HL) varlığına göre dağılım grafiği

Şekil 12: FFR gruplarına göre QTc'nin dağılımını gösteren kutu-bıyık grafiği

Şekil 13: FFR gruplarına göre Frontal QRSTa'nın dağılımını gösteren kutu-bıyık grafiği

Şekil 14: FFR gruplarına göre PARLA indeksinin dağılımını gösteren kutu-bıyık grafiği

Şekil 15: Frontal QRSTa, QTc ve PARLA indeksinin ROC eğrisi grafiği

ÖZET

İzole LAD darlığı olan hastalarda yapılan FFR'ın anlamlılığının elektriksel açı-zaman indeksi ile ilişkisi

Giriş: Stabil koroner arter hastalığında iskemi varlığını saptamak, morbidite ve mortaliteyi yönetmek açısından çok önemlidir. Günümüzde, invaziv anjiyografide orta dereceli koroner darlıkların klinik açıdan anlamlı lezyon olup olmadığını belirlemek için ikinci bir invaziv ya da non-invaziv teste ihtiyaç duyulmaktadır. Miyokardiyal iskemi varlığının değerlendirilmesinde fraksiyonel akış rezervi (FFR) ölçülmesinin, non-invaziv stres testlerine göre tanısal doğruluğu, sensitivitesi ve spesifitesinin üstünlüğü önceki çalışmalarda belirtilmiştir. Frontal QRS-T açısı (QRSTa) ve QTc, miyokardiyal repolarizasyon anormalliğinin göstergeleridir ve obstrüktif koroner arter hastalığı ile ilişkileri birçok çalışmada gösterilmiştir. Ayrıca, miyokardiyal iskemi hakkında bağımsız prediktörlerdir.

Amaç: Frontal QRSTa ve QTc parametrelerinin toplamı olarak ifade ettiğimiz yeni bir belirteç olan "elektriksel açı-zaman indeksi" ile bu iki bağımsız prediktörden birinin etkilenebileceği kalp hızı, obezite gibi faktörlerin etkisini minimalize etmeyi ve sonuçta "elektriksel açı-zaman indeksi" ile "miyokardiyal iskemi" hakkındaki prediktif değerini güçlendirmeyi amaçladık. Bu çalışmanın amacı, izole orta dereceli LAD darlıklarının hemodinamik fonksiyonel değerlendirilmesinde FFR ≤0.8 değerini öngörmede "elektriksel açı-zaman indeksi"nin prediktif olup olmadığını değerlendirmektir.

Gereç ve yöntem: 7 Ocak 2019 - 31 Ocak 2024 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji kliniğinde ayaktan değerlendirilen ve koroner arter hastalığı (KAH) ön tanısı ile koroner anjiyografi (KAG) yapılan hastalar arasından izole orta dereceli LAD darlığının fonksiyonel değerlendirilmesinde FFR ölçümü yapılan olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Toplamda 241 hasta çalışmaya alınmıştır: 61 hasta düşük FFR (≤0.8-hasta grubu) ve 180 hasta normal FFR (>0.8 -kontrol grubu) olarak gruplandırılmıştır. Katılımcıların KAG öncesinde kaydedilmiş 12 derivasyonlu yüzey

elektrokardiyografileri incelenmiş ve elektriksel açı-zaman indeksi, frontal QRSTa ve düzeltilmiş QT intervali ölçülmüştür. Ayrıca, başlangıç demografik ve klinik değişkenler de değerlendirilmiştir.

Bulgular: 241 hastadan 154'ü erkek, 87'si kadındır. Hastaların yaş aralığı 31 ile 80 yıl arasında olup, ortalama yaş 58.43±9.56 olarak bulunmuştur. Bazal FFR değeri ortalaması 0.89±0.06, son FFR değeri ortalaması ise 0.85±0.07 olarak ölçülmüştür. Ortalama kalp hızı 73.97±14.12 atım/dk olarak bulunmuştur. Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, diyabet, hipertansiyon, sigara içme öyküsü ve tüm kan parametrelerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). Ancak, kontrol grubunda hiperlipidemisi olan hasta oranı %22.2 iken, hasta grubunda bu oran %47.5 olarak bulunmuş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). EKG parametrelerinden kalp hızı [71(64-78) ve 75(67-82), $p=0.045$], PARLA indeksi (418.2±26.31 ve 469.55±34.52, $p<0.001$), frontal QRSTa [16.5(6-31)° ve 30(18.5-46.5)°, $p<0.001$] ve QTc intervali (397.7±21.78 ve 432.5±22.28, $p<0.001$) düşük FFR grubunda daha yüksek bulunmuştur. Diğer EKG parametreleri, PR mesafesi, QRS aralığı süresi, QRS açısı ve T açısı için iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($p>0.05$). PARLA indeksi, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde düşük FFR değerinin bağımsız bir belirleyicisi olarak bulunmuştur (odds oranı=1.061, %95 güven aralığı=1.044-1.079, $p<0.001$). ROC eğrisinde PARLA indeksinin en yüksek birleşik duyarlılık ve özgüllük değerleri 444'te kesişmiştir (duyarlılık %80.33 ve özgüllük %84.44). ROC eğrisi analizi, PARLA indeksinin (AUC=0.897), QTc (AUC=0.873) ve frontal QRSTa'ya (AUC=0.704) kıyasla düşük FFR'ı daha iyi öngördüğünü göstermiştir.

Sonuç: Çalışmamızda, FFR ölçümünün geniş frontal QRSTa, uzun QTc intervali ve PARLA indeksi ile korele olduğunu saptandı. PARLA indeksinin, izole orta dereceli LAD darlıklarının FFR ile hemodinamik fonksiyonel değerlendirmesinde FFR ≤0.8 iskemi kesme değerini öngördüğünü bulundu. Ayrıca, PARLA indeksinin frontal QRSTa ve QTc intervali değerlerine kıyasla koroner darlığın ciddiyetini daha iyi öngördüğünü bulduk.

Anahtar kelimeler: fraksiyonel akış rezervi, frontal QRS-T açısı, izole LAD darlığı, PARLA indeksi, stabil angina pektoris

ABSTRACT

The Significance of Fractional Flow Reserve in Patients with Isolated LAD Stenosis about the PARLA Index (Prediction of Ischemia via Angle of QRS-T and corrected QT Length Assessment)

Introduction: It is essential to detect ischemia in stable coronary artery disease in order to manage morbidity and mortality effectively. Currently, determining the clinical significance of moderate coronary stenoses observed during invasive angiography requires additional invasive or non-invasive testing. Previous studies have shown that fractional flow reserve (FFR) measurement has better diagnostic accuracy, sensitivity, and specificity compared to non-invasive stress tests for assessing myocardial ischemia. The frontal QRS-T angle (QRSTa) and QTc are indicators of myocardial repolarization abnormalities and have been associated with obstructive coronary artery disease in multiple studies. Furthermore, these parameters are independent predictors of myocardial ischemia.

Aims: We aimed to develop a new marker, the "Prediction of Ischemia via Angle of QRS-T and Corrected QT Length Assessment (PARLA) index," by combining these two parameters to minimize the influence of factors such as heart rate and obesity, which could affect either predictor independently. Our objective was to enhance the predictive value of this index for myocardial ischemia. The study aims to determine if the PARLA index can predict an FFR ≤0.8 in the hemodynamic functional assessment of isolated moderate LAD stenoses.

Materials and Methods: Between January 7, 2019, and January 31, 2024, patients who were evaluated on an outpatient basis at the Cardiology Department of Ankara City Hospital and underwent coronary angiography (CAG) with a preliminary diagnosis of coronary artery disease (CAD) were included in the study. They were eligible if they had isolated moderate stenosis of the left anterior descending (LAD) artery and underwent functional assessment with fractional flow reserve (FFR) measurement. The study comprised a total of 241 patients: 61 patients with low FFR (≤0.8, patient group) and 180 patients with normal FFR (>0.8, control group). The pre-procedural 12-lead surface electrocardiograms of all participants were reviewed, and the electrical angle-time index,

frontal QRSTa, and corrected QT interval were measured. Additionally, baseline demographic and clinical variables were assessed.

Results: In a study comprising 241 patients, 154 were male and 87 were female. The age range of the patients was 31 to 80 years, with an average age of 58.43±9.56 years. The mean basal FFR value was 0.89±0.06, and the mean final FFR value was 0.85±0.07. The mean heart rate was 73.97±14.12 beats per minute. There were no statistically significant differences between the two groups in terms of age, sex, body mass index, diabetes, hypertension, smoking history, or any of the blood parameters ($p>0.05$). However, the proportion of patients with hyperlipidemia was significantly higher in the patient group (47.5%) compared to the control group (22.2%) ($p<0.001$). Among the electrocardiographic (ECG) parameters, heart rate [71(64-78) vs. 75(67-82), $p=0.045$], PARLA index (418.2±26.31 vs. 469.55±34.52, $p<0.001$), frontal QRSTa [16.5(6-31)° vs. 30(18.5-46.5)°, $p<0.001$], and QTc interval (397.7±21.78 ms vs. 432.5±22.28 ms, $p<0.001$) were significantly higher in the low FFR group. No statistically significant differences were observed between the two groups regarding the PR interval, QRS duration, QRS axis, or T axis ($p>0.05$). In multivariate logistic regression analysis, the PARLA index was identified as an independent predictor of low FFR values (odds ratio = 1.061, 95% confidence interval = 1.044-1.079, $p<0.001$). ROC (Receiver Operating Characteristic) analysis revealed that the PARLA index had the highest combined sensitivity and specificity values at a cut-off of 444 (sensitivity 80.33% and specificity 84.44%). The ROC analysis demonstrated that the PARLA index [area under the curve (AUC) = 0.897] was more predictive of low FFR compared to QTc (AUC = 0.873) and frontal QRSTa (AUC = 0.704).

Conclusion: Our study showed that FFR measurement was associated with a wider frontal QRSTa, prolonged QTc interval, and the PARLA index. We found that the PARLA index can predict the hemodynamic functional assessment of isolated moderate LAD stenosis, specifically indicating an FFR ≤0.8, which suggests ischemia. Furthermore, the PARLA index was found to be more effective in predicting the severity of coronary stenosis compared to frontal QRSTa and QTc interval values.

Keywords: fractional flow reserve, frontal QRS-T angle, isolated LAD stenosis, PARLA index, stable angina pectoris

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp Hastalıkları ve İnme İstatistikleri 2024 yılı verilerine göre, dünya genelinde en sık ölüm nedeni olarak koroner kalp hastalığı (KKH), kalp yetersizliği (KY), hipertansiyon (HT) ve inmenin de dahil edildiği kardiyovasküler hastalıklar (KVH) grubu rapor edilmiştir. Yine aynı rapora göre, KVH alt grubu olarak koroner arter hastalığı (KAH) morbidite ve mortalitenin en önde gelen nedenidir (1). Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2009-2016 yılları arasında yayınladığı veriler üzerinde yapılan bir araştırmaya göre, ülkemizde en sık ölüm nedeni KVH olarak tespit edilmiştir (2). Aterosklerotik koroner arter darlıkları, önemli miyokardiyal iskemiye neden olarak angina pektoris (AP) ile miyokard enfarktüsü (ME), ventriküler aritmiler, KY ve ani ölüm gibi ikincil olayların başlıca sebepleri arasında yer alır (3). Bu tür darlıkların hedeflenmiş bir şekilde revaskülarize edilmesi, angina semptomlarını azaltabilir ve genel klinik sonuçları iyileştirebilir (4,5). Buna karşın, klinik açıdan anlamlı bir iskemi oluşturmayan darlıklar yalnızca medikal tedavi ile güvenli ve etkili bir şekilde tedavi edilebilir (6,7). İnvaziv koroner anjiyografi (İKA), koroner darlıkları belirlemede en güvenilir yöntemdir. Bununla birlikte, anjiyografinin en zayıf noktası, özellikle orta dereceli darlıklarda, hangi darlıkların iskemiye yol açtığını ve hangilerinin revaskülarizasyon gerektirdiğini kesin bir şekilde belirleyememesidir (8,9). İnvaziv olmayan stres görüntüleme yöntemleri, iskemiye neden olan darlıkları tespit etmede benzer kısıtlamalara sahiptir (10). Fraksiyonel Akış Rezervi (FFR), epikardiyal koroner darlıkların fizyolojik önemini ölçmek için kullanılan bir koroner basınç teli tabanlı yöntemdir ve bu yöntem, non-invaziv stres testlerinin sınırlamalarını aşarak darlığın iskemi riskini doğru bir şekilde değerlendirmeye olanak tanır (11). Özellikle Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation (FAME) çalışması perkütan koroner girişim (PKG) stratejilerini yönlendirmede FFR'nin klinik yararlarını kanıtlamış ve invaziv koroner fizyoloji değerlendirmesi alanında modern bir dönemi başlatmıştır (12,13).

Göğüs ağrısı (GA) ile başvuran ve KAH'den şüphelenilen hastada ilk yapılması gereken tetkik, 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) olmalıdır. EKG, non-invaziv ve kolay ulaşılabilir bir yöntem olup, hem KAH tanısının konulmasında hem de ayırıcı tanıların ve prognozun belirlenmesinde hızlı bilgi sağlar (14,15). Son yıllarda üzerinde

birçok çalışma yapılmış olan QRS-T açısı (QRSTa) ve düzeltilmiş QT intervali (QTc), EKG'den kolaylıkla hesaplanabilen ve KAH hastalarında hem tanıda yardımcı olabilen hem de prognostik bilgi sağlayan belirteçlerdir (16–21). QRSTa, miyokardiyal repolarizasyon anormalliğinin bir belirtecidir ve obstrüktif KAH'den etkilenir. Miyokard iskemisi ventrikülün repolarizasyon heterojenliğini artırır ve QTc'yi uzatır. Miyokard iskemisi, uzamış QTc ve artmış QRSTa ile güçlü bir korelasyon göstermiştir ve birçok çalışmada iki parametrenin bağımsız olarak hem prediktif hem de prognostik değeri anlaşılmıştır (22–28).

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, GA nedeni ile ayaktan başvuran ve stabil AP (SAP) ön tanısı ile İKA yapılmış ve bunun sonucunda izole sol ön inen arter (LAD) ara lezyonu saptanan hastalara koroner ara lezyonun fizyolojik önemini anlamak için FFR uygulanmıştır. FFR değerine göre koroner darlığın hemodinamik anlamlılığının QRSTa ve QTc değeri ile ilişkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada FFR ölçümünün, noninvaziv ve kolayca ölçülebilen bir değer olan geniş QRSTa ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (29).

Miyokardiyal iskemi ile olan ilişkilerinden yola çıkılarak QRSTa ile QTc'nin mutlak değerlerinin toplamı olan değeri "elektriksel açı-zaman indeksi" (Prediction of Ischemia via Angle of QRS-T and corrected QT Lenght Assessment=PARLA indeksi) olarak tanımladık. Çalışmamızda yeni belirlediğimiz indeksin SAP ön tanısı ile koroner anjiyografi (KAG) yapılan hastalarda LAD orta dereceli darlıklarının iskemi oluşturup oluşturmadığını öngörmede tek başlarına QRSTa ve QTc'ye göre daha iyi olup olmadığını belirlemek amaçlandı. Son 20 yılda yapılan Deferral Versus Performance of PTCA in Patients Without Documented Ischemia (DEFER) ve FAME çalışmaları sonucunda FFR'nin klinikteki kullanımı ve önemi iyice artmıştır (10,30). Ancak yakın zamanlı bir çalışmada orta dereceli lezyonların değerlendirilmesinde FFR'nin %6.1 oranında kullanıldığı belirtilmiştir (31). FFR'nin pratikte az kullanılması nedeniyle çalışmamızda miyokardiyal iskeminin değerlendirilmesinde klinik karar verme sürecinde yardımcı olabilecek pratik, non-invaziv ve daha az maliyetli bir ölçüm aracının belirlenmesini amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONER ARTER ANATOMİSİ

Antonio Banchi, 1903'te yayınladığı makalede normal kalpte subepikardiyal koroner arterlerin sağ ve sol baskınlık ile dengeli dolaşımını tanımladı (32).

1960'larda Baroldi üç boyutlu kalıplarla çalıştı, Sones ise koroner arterlerin *in vivo* görüntülenmesi için koroner arteriyografi yöntemini geliştirdi. Bu çalışmalarda iskemi riski taşıyan bazı koroner arter varyantları incelendi. Koroner arterler epikardiyal kökenlidir ve aortanın sinüs valsalva (SV) kısmından çıkar. Miyokardın vaskülarizasyonu subepikardiyal ağdan sağlanır (32).

Aort kökü, çıkan aortanın başlangıç kısmını oluşturur ve üç benzer yarımay şeklindeki yaprakçık, üç yaprakçıklar arası üçgen ve üç SV'den meydana gelir (33).

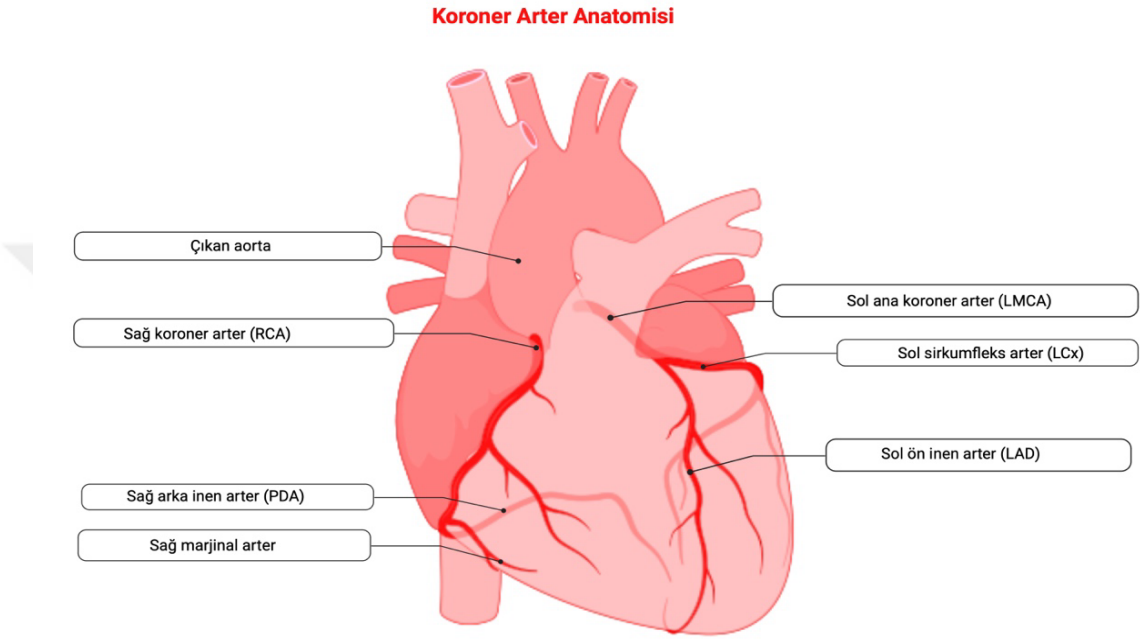
SV'nin aort sinüsleri, aort kökünün başlangıç kısmını kaplayarak aort kapakçıklarının yaprakçıklarını barındırır. Bu sinüsler, sinüsler ile tübüler aorta arasındaki birleşim yerinde aort duvarının çevresel olarak kalınlaşmış bölgesi olan sinotübüler bileşke ile sınırlanmıştır ve kökü çıkan aortadan ayırır. (32–35).

Koroner arterler, genellikle SV'nin üç aortik sinüsünden ikisinden çıkan aortanın ilk dallarıdır (34,36). Tipik olarak arterler pulmoner trunkusa en yakın olan aortik sinüslerden doğar. Vücut koordinatlarıyla ilişkili olarak, bu sinüsler vücudun ön ve sol arka kısmında yer alır. Sağ arka aortik sinüsten koroner arter çıkmadığı için, bu sinüs genellikle 'koroner olmayan' olarak adlandırılır (32–36).

Koroner arter ağızları, birçok diyagramda gösterildiği gibi aort sinüsünün merkezinde veya yaprakçıkların serbest kenarı seviyesinde değil, sinotübüler bileşkede bitişik yaprakçıkların yaklaşma bölgesine doğru yer alır. Sol arterin ağzı ön ve sol arka yaprakçıkların, sağ arterin ağzı ise ön ve sağ arka yaprakçıkların birleşim bölgesine en yakındır (33–36).

Her bir koroner arter, aort duvarından farklı bir açıyla ayrılır: sağ koroner arter (RCA) genellikle dik açıda ayrılırken, sol koroner arter biraz daha düşük bir açıyla ayrılır (35).

Koroner arterler, kalp dışında bulunan damarlardır ve bir kısmı miyokard içinde yer alabilir. Epikardiyal damarlar, sonunda miyokard içine nüfuz eder ve orada direnç veya dağıtım damarları olarak işlev görür. Bu noktada, genellikle kardiyak kapillerler vasıtasıyla venöz dolaşıma ve nadiren kardiyak boşluklara (epikardiyo-kamaral bağlantı) bağlı olan yoğun bir ağ oluştururlar (35).



Şekil 1. Koroner Arter Anatomisi

2.1.1. Sol Koroner Sistem

Sol aortik sinüs genellikle tek bir ağız barındırır; bu ağız sol ana gövdeyi oluşturur. Sol ana koroner arter, sol atriyal apendiks ile pulmoner trunkus arasında ilerleyerek kısa bir mesafe sonra anterior interventriküler arter (LAD) ve sol sirkumfleks (Lcx) artere ayrılır (**Şekil 1**). Bu ana dallar, sol ventrikül (LV), ventriküler septum (İVS) ve sol atriyumu besler. LAD İVS boyunca ilerlerken, Lcx sol atriyoventriküler (AV) oluk boyunca seyreder. LAD'den, LV'nin antero-lateral serbest duvarını besleyen diyagonal lateral arterler ve anterior İVS'yi besleyen perforan arterler çıkar. Bazı bireylerde, iki ana dal arasında bir ara arter bulunabilir ve sol ana koroner arterin trifurkasyonuna neden olur. LAD bazen posterior interventriküler oluk boyunca devam edebilir. Sol dominant

olmayan kişilerde RCA genellikle infero-septal papiller kas ve LV'nin diyafragmatik duvarını besler (32,33,35).

2.1.1.1. Anterior interventriküler arter: Aynı zamanda sol ön inen arter olarak da bilinir ve ana gövdenin doğrudan anterior devamıdır. Pulmoner trunkusun etrafında hafif bir kıvrılma yaptıktan sonra, kalbin apeksine ulaşmadan önce anterior interventriküler oluğa girer. Bu arter, genellikle apeksin etrafında dolanır ve inferiyor interventriküler sulkusta yukarı doğru crux'a doğru yükselir, her iki ventrikülün inferior duvarlarının apikal yüzeylerine dallar verir. İnferiyor interventriküler oluktaki inferiyor interventriküler arterin dallarına yakın bir yerde sonlanır. Bu arterden iki damar grubu çıkar: diyagonal arterler ve derin septal perforatörler; bu damarlar sayı ve uzanım açısından çeşitlilik gösterir (33).

Diyagonal arterler LV'nin pariyetal duvarı boyunca ilerler ve bu duvarı besler. Derin septal perforatörler, interventriküler arter ile dik açılar oluşturarak dallanır ve muskuler İVS'nin anterior üçte ikisini besler. LAD aynı zamanda infundibüler veya konal bir dal oluşturabilir ve bu dal subpulmoner infundibulum etrafında dairesel bir anastomoz yapabilir (33).

2.1.1.2. Sol sirkumfleks arter: Lcx, ana gövdeden dik bir açıyla dallanarak sol AV oluğa girer ve burada farklı uzunluklarda ilerler. Sağ dominant olan bireylerin büyük bir kısmında, Lcx arter sol obtus marginal arter olarak sonlanır. Ana dalları, LV'nin posterior ve lateral duvarlarını ve süpero-lateral papiller kası besler. AV oluk boyunca ilerlerken, aort kökünü ve oluğa bitişik ventriküler miyokardı besleyen küçük ve isimsiz dallar çıkarır. Nadir durumlarda -bireylerin yaklaşık yüzde onunda- Lcx dominanttır ve kardiyak crux'a ulaşarak AV nodal artere dallanır (33).

2.1.2. Sağ Koroner Sistem

RCA, sağ SV'den köken alarak sağ AV oluğa girer ve kalbin sağ sınırına doğru ilerler. RCA, infundibüler veya konal dal gibi birkaç dal verdikten sonra posterior ve inferior yönde ilerler. Sağ dominant paternle crux cordis'e ulaşan RCA, İVS'nin posterior

üçte birinin kan beslemesini sağlayan inen koroner arteri oluşturur (**Şekil 1**). RCA, posterior sol AV sulkusunda devam ederek LV'nin posterior serbest duvarına kan sağlayan dallar çıkarır. Bu düzenlemeye sağ koroner arteriyel dominansı denir. RCA, genellikle crux'un ötesine geçerek LV'nin diyafragmatik yüzeyine dallar verir (32,33,35).

İletim sistemi için dallar, sağ dominant koroner arterden köken alır; proksimalde sinoatriyal düğüm arteri ve distalde crux cordis'ten AV düğüm arteri çıkar. Sol dominant koroner arter durumunda ise, bu iki küçük arter Lcx'ten kaynaklanır(32).

2.1.3. Koroner Predominansı veya Dominansı

Kalbin sternokostal yüzeyi son derece tutarlı bir kan akışına sahipken, diyafragmatik yüzey Lcx veya RCA tarafından beslenir. "Sağ veya sol koroner predominansı" terimi, diyafragmatik yüzeyi hangi koroner arterin beslediğini belirtir. Bu terim, baskın koroner arterin miyokardın büyük kısmını beslediğini düşündürebilir, ancak aslında bu görev sol koroner artere aittir. Terim, sadece diyafragmatik yüzeyin kan akışını tanımlar (35).

2.2. KORONER ARTER HASTALIĞI

2.2.1. Tanım ve Epidemiyoloji

KAH dünya genelinde insanları etkileyen başlıca kardiyovasküler (KV) rahatsızlıklardan biridir. Bu hastalık, hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerdeki en önemli ölüm nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (37).

KAH, belirtisiz bireylerden akut koroner sendrom (AKS) ve ani kalp ölümüne kadar geniş bir yelpazede ortaya çıkabilir. Koroner aterosklerotik hastalık, epikardiyal koroner arterlerde plak oluşumu ve ilerlemesi ile karakterize edilen kronik, ilerleyici bir süreçtir (38–40).

2019 yılında ESC (Avrupa Kardiyoloji Derneği), kronik koroner sendromun (KKS) tanı ve yönetimine ilişkin kılavuzlarını güncelledi ve bu, KAH içinde önemli bir sınıflandırma değişikliğine neden oldu. "Stabil KAH" terimi artık "KKS" olarak anılmaya başlandı ve KAH, AKS ve KKS olarak iki ana kategoriye ayrıldı. Yenilenen kılavuzlar,

KAH'yi kronik bir süreç olarak tanımlar ve koroner arter sistemindeki aterosklerotik lezyonların dinamik bir yapıda olduğunu, geniş bir spektrumda bulunduğunu ve değişken bir doğal seyir gösterdiğini vurgular (38–40).

Şüpheli veya tanısı konmuş KKS hastalarında en sık karşılaşılan klinik durumlar şunlardır (40):

(i) Şüpheli KAH ve 'stabil' anjina belirtileri ve/veya nefes darlığı bulunan hastalar

(ii) Yeni başlangıçlı KY veya LV disfonksiyonu (LVD) olan ve KAH şüphesi taşıyan hastalar

(iii) AKS'den sonraki 1 yıl içinde semptomları stabilize olmuş asemptomatik ve semptomatik hastalar veya kısa süre önce revaskülarize edilmiş hastalar

(iv) İlk tanı veya revaskülarizasyondan 1 yıl sonra asemptomatik ve semptomatik hastalar

(v) Anjina ve şüpheli vazospastik veya mikrovasküler hastalığı olan hastalar

(vi) Tarama sırasında KAH tespit edilen semptomsuz bireyler

Aterosklerotik KVH (ASKVH), dünya genelinde önde gelen ölüm nedenidir. 1990-2010 yılları arasında küresel olarak KV mortalite azalmış, ancak yüksek gelirli ülkeler bu düşüş daha fazla olmuştur. Düşük ve orta gelirli ülkelerde yüksek vücut kitle indeksi, kan basıncı, glikoz ve kolesterol seviyeleri nedeniyle ASKVH'ye bağlı ölümler artmaktadır. Küresel olarak yaşa göre düzeltilmiş ASKVH mortalite oranları düşmesine rağmen, ASKVH ölümlerinin mutlak sayısı nüfusun büyümesi ve yaşlanması nedeniyle artmaktadır. Bu nedenle, düşük gelirli ülkelerde önlenebilir nedenlere odaklanarak ASKVH'nin artan yükünü azaltmak önemlidir (41).

Ateroskleroz, arterlerde lipid ve diğer metabolik değişikliklerle ilişkili inflamatuar bir hastalıktır ve KVH’lerin ana nedenidir. ASKVH iskemik kalp hastalığı ve serebrovasküler hastalığı (özellikle iskemik inme) içerir. İskemik kalp hastalığı ve inme, dünya çapında önde gelen ölüm nedenleri olup, 2013 yılında 100.000 kişi başına 247.9 ölüme neden olmuş ve tüm KV ölümlerin %84.5'ini, tüm nedenlere bağlı ölümlerin ise %28.2'sini temsil etmiştir. Ayrıca, ateroskleroz aortun aterosklerozu ve periferik vasküler hastalığa da yol açabilir (42,43).

Son birkaç on yılda, özellikle gelişmekte olan düşük ve orta gelirli ülkelerde KVH'ler ve diğer bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların yükünde büyük bir artış gözlemlenmiştir (44,45). Bu değişim, yaşam tarzları ve diyet alışkanlıklarındaki önemli değişikliklerle ilişkilendirilmekte ve epidemiyolojik geçiş olarak tanımlanmaktadır (46,47). Yapılan son araştırmalar, bu epidemiyolojik geçişin farklı ülkelerde farklı şekillerde ortaya çıkabileceğini öne sürmektedir (48).

KVH'ler dünya genelinde büyük bir ekonomik yük oluşturmakta ve bu hastalıkların maliyeti 2010 yılında 863 milyar ABD doları olarak tahmin edilmiştir. ABD'de bu maliyet gayrisafi yurt içi hasılanın %1-3'ü arasında değişmekte olup, bu miktarın büyük bir kısmı KKH ilişkilidir. Avrupa ve Çin'de de benzer yüksek maliyetler bulunmaktadır (41).

ASKVH büyük oranda önlenebilir bir sağlık sorunudur. Birçok ülke, bu hastalığın yükünü azaltmak için politika ve girişimler geliştirmektedir (44). Düşük ve orta gelirli ülkeler, yetersiz beslenme ve bulaşıcı hastalıkları tam olarak çözmeden, hızla artan bulaşıcı olmayan hastalık yüküyle karşı karşıya kalmaktadır (49).

1990'dan bu yana, yaşa göre standardize edilmiş KV mortalite oranları düşerken, mutlak sayılar artmaktadır. Bu durum, nüfus artışı ve yaşlanmanın yanı sıra yaşam tarzı değişiklikleri ile açıklanmaktadır. Yüksek gelirli ülkeler mortalite oranlarını önemli ölçüde azaltmışken, düşük gelirli ülkelerde bu azalma daha sınırlıdır. Yüksek gelirli ülkeler, metabolik ve yaşam tarzı risk faktörlerine bağlı olarak KKH prevalansında stabil veya azalan bir trend gösterirken, düşük ve orta gelirli ülkeler bu risk faktörlerinin artışı ile karşı karşıya kalmaktadır. Sağlık eğitimi, tarama ve erken müdahale gibi halk sağlığı politikaları, bu eğilimlerin yönetiminde önemli rol oynamaktadır (41).

Yüksek gelirli Avrupa ülkelerinde düşük doğurganlık oranları ve yaşlanan nüfus, KVH mortalitesinin yüksek kalmasına neden olmaktadır. Orta gelirli ülkelerde de yaşlanma ve artan yaşam beklentisi KVH yükünü artırmaktadır. Artan kentleşme ise kalabalık, hava kirliliği ve sosyal sorunlar gibi riskler nedeniyle KV sağlığı tehdit etmektedir. Ayrıca, yaşlı nüfusun artması, genç göçmen gruplarının iş gücüne katılımını gerektirmekte; bu gruplarda sosyoekonomik yoksunluk, HT, diyabet ve erken KKH gibi sağlık eşitsizliklerine yol açmaktadır. İşsizlik ve düşük eğitim gibi diğer yoksunluk faktörleri de sağlık sorunlarının önemli nedenleri arasında yer almaktadır (50).

2.2.2. Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Çevresel faktörler, yaşam tarzı ve klinik faktörler KVH riskinin ana belirleyicileridir. Bu faktörlerin değiştirilebilir olması, bireyler ve toplumlar için risk azaltma stratejilerinin önemini artırır (51,52). Son 50 yılda birçok yüksek gelirli ülkede KVH ölümlerindeki belirgin düşüş, risk faktörlerini hedefleyen müdahalelerle sağlanmıştır (53). Daha az gelişmiş ekonomilerde ise batılı yaşam tarzlarının benimsenmesi, KVH'nin önde gelen ölüm nedeni haline gelmesine katkıda bulunmuştur. Bu değişiklikler, KVH'nin büyük ölçüde önlenebilir olduğunu ve risk faktörlerinin kontrol edilmesinin hastalık yükünü azaltmada en etkili yol olduğunu gösterir (50).

2.2.2.1. Çevresel risk faktörleri: Hava kirliliği ve gürültü, çevresel risk faktörlerine bağlı hastalık yükünün büyük bir kısmından sorumludur (54). Dünya Sağlık Örgütü raporuna göre global olarak hava kirliliğine bağlı ölümlerin %58'i KVH'lerden kaynaklanmaktadır (55).

2.2.2.1.1. Hava kirliliği: Partikül madde ve gazlarla kirlilik, konut ve ticari enerji kullanımı, tarım, kara trafiği ve enerji üretimi gibi çeşitli kaynaklardan kaynaklanmaktadır. Bu kirlilik, dünya genelinde büyük bir sağlık tehdidi oluşturarak her yıl 6.5 milyon erken ölüme ve sağlıklı yaşam süresinin %7.6'sının kaybına neden olmaktadır (56,57). İnce partikül maddeye ($PM_{2.5}$) maruz kalma, KVH'lerle ilişkilendirilmiştir ve Avrupa Birliği bu konuda 25 μg/m3 hava kalitesi standartları belirlemiştir. Ayrıca, ozon gibi çevresel gazlar da hava kirliliğine katkıda bulunmakta ve KVH'lerle ilişkilendirilmektedir (50).

2.2.2.1.2. Çevresel gürültü kirliliği: Gürültü kirliliği, özellikle yoğun nüfuslu kentsel alanlarda yaşayan kişilerde, KVH riskini artırabilir. Avrupa'da her yıl 48.000 yeni KKH vakası ve 12.000 erken ölüm, gürültü kirliliği ile ilişkilendirilmektedir (50). Avrupa Birliği gündüz için 55 dB ve gece için 50 dB olarak izin verilen gürültü seviyelerini belirlemiştir, ancak bu sınırlar sık sık aşılmakta ve nüfusun %40'ını etkilemektedir (57). Gürültü kirliliği, stresi artırır ve uykuyu bozar, bu da KKH'ye yatkınlığı artırır. Gürültü

seviyesi 10 dB arttığında KVH riski %6 artar ve bunun dışında 65 dB'nin üzerindeki gürültü maruziyeti, kan basıncı, trigliserid ve glikozile hemoglobin düzeylerini artırarak olumsuz KV sonuçlara yol açabilir (58,59).

2.2.2.1.3. Yerleşim yeri (kalınan mahalle faktörü): Mahallelerin sosyoekonomik koşullarının KVH riskini ve ölüm oranlarını büyük ölçüde etkilediği bildirilmiştir. Dezavantajlı mahallelerde yaşayan bireylerin, daha iyi durumda olan mahallelerde yaşayanlara kıyasla daha yüksek KVH riski taşıdığını göstermektedir (60). İsveç ve İngiltere'de yapılan çalışmalar, yüksek yoksunluk seviyelerine sahip mahallelerde yaşayanların KKH, ME ve KY gibi ciddi KV sorunlar yaşama olasılığının daha fazla olduğunu ortaya koymuştur (50).

2.2.2.2. Yaşam tarzı ve kardiyovasküler risk: Şeker, yağ ve sodyum içeriği yüksek beslenme tarzları, fiziksel aktivitenin azalması, sedanter yaşam tarzı, tütün ve alkol tüketimi, kronik hastalıkların ve özellikle ASKVH'lerin başlıca değiştirilebilir nedenleridir (61–65). Bu faktörler, tüm ölümlerin yarısından fazlasından sorumludur (47).

2.2.2.2.1. Sigara kullanımı: Sigara içmenin güvenli bir seviyesi yoktur; hafif içiciler bile diğer içicilerdeki KVH riskin yarısı riske sahiptir (66). Pasif içiciler de risk altındadır ve yüksek maruziyet, hafif içmeye benzer şekilde KVH riskini artırır. Sigara içmeyi bırakmak, 5 yıl içinde KVH riskini %39 azaltabilir, ancak riski tamamen düşürmek 5-10 yıl veya daha uzun sürebilir. ME'den sonra sigarayı bırakmak ölüm riskini yarıya indirir (50,67). Elektronik sigaralar sigarayı bırakma yöntemi olarak önerilse de, bazı çalışmalar zararlı etkilerini göstermiştir ve uzun dönem veriler yetersizdir. Ayrıca, elektronik sigara kullanımı ergenler ve gençlerde sigara içme riskini artırabilir (49,50).

2.2.2.2.2. Alkol tüketimi: Alkol tüketimi için önerilen sınırlar ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir ve alkol ile KVH arasındaki ilişki belirsizdir. İki büyük çalışmaya göre, aşırı alkol tüketimi KY ve inme riskini artırırken, ME riskini azaltmaktadır (50). Ancak, tüm nedenlere bağlı ölüm riski, haftada 100 gram alkol tüketimi ile en düşük

seviyededir. Bu, birçok ülkenin önerdiği sınırların altındadır ve bu seviyeye inmek zor olabilir (70).

2.2.2.2.3. Egzersiz: Yetersiz fiziksel aktivite haftada en az 150 dakika az/orta yoğunlukta veya en az 75 dakika yüksek yoğunlukta egzersiz yapmayı ifade eder. Hareketsizlik, KKH, tip 2 diyabet ve bazı kanser türleri gibi sağlık sorunlarının riskini artırır ve dünya genelinde ölümlerin yaklaşık %10'una neden olur. Egzersiz, kan basıncını düşürür, kilo kaybını destekler, insülin duyarlılığını artırır ve sağlıklı bir plazma lipoprotein profili sağlar. Fiziksel hareketsizliğin KKH'nin %30'unun birincil nedeni olduğu belirtilirken, Dünya Sağlık Örgütü egzersizin obezite ve diğer sağlık sorunlarıyla mücadeledeki önemini vurgular (50).

2.2.2.2.4. Diyet: Doymuş yağ yerine trans yağ tüketimi KVH riskini artırır. Kırmızı et tüketimi KKH riskini artırabilirken (50), doymamış yağlarla zenginleştirilmiş bir diyet bu riski %13 oranında azaltabilir. Akdeniz diyeti, bu konuda etkili bir diyet örneği olarak gösterilmiştir (71). Yüksek şeker tüketimi KVH riskini artırır. ABD'de yapılan çalışmalar, fazla şeker tüketiminin KVH ölümleriyle ilişkili olduğunu ve bu sorunun kilo artışı ve tip 2 diyabet gibi sağlık sorunlarıyla bağlantılı olduğunu ortaya koymuştur (50). Yüksek sodyum alımı, yüksek kan basıncına yol açar. Dünya Sağlık Örgütü günlük sodyum alımını 2 gram ile sınırlamayı önermektedir, ancak birçok kişi bu limitin üzerinde tuz tüketmektedir. Tuz tüketimini azaltmak kan basıncını düşürebilir ve birçok ülke bu konuda stratejiler geliştirmektedir (72,73). Yetersiz meyve ve sebze tüketimi, KVH ve diğer sağlık sorunları riskini artırır. Günlük meyve ve sebze tüketimini 200 gram artırmak KVH riskini %8-13 oranında azaltabilir. Maksimum sağlık faydası için günde beş porsiyon meyve ve sebze tüketilmesi önerilmektedir (50).

2.2.2.3. Klinik risk faktörleri: 1957'de Framingham Kalp Çalışması sigara içme, HT, diyabet ve dislipideminin KKH riskini artırdığını bularak tıpta önemli bir değişim yarattı (74,75). Bu faktörler bağımsız ve kritik riskler olarak geniş araştırmalarla desteklenmiştir (63,65,67,76,77) ve tedavileri kalp hastalığı riskini azaltmada etkili bulunmuştur (50,76,77). KKH risk faktörleri, daha yüksek seviyelerde daha büyük riskler

yaratır ve klinik müdahale sınırları bu risklerin gerçek etkilerini tam olarak yansıtmayabilir (77). Bu risk faktörlerinin yaptığı yaygın fizyolojik ve metabolik değişiklikler, ASKVH mortalitesinde artışa yol açar (78). INTERHEART (Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries) çalışması bu faktörlerin yanı sıra obezite, psikolojik faktörler ve yaşam tarzı etmenlerinin, akut ME riskinin %90'ından fazlasını oluşturduğunu göstermiştir (52). Bu risk faktörleri genellikle kontrol edilebilir, ancak EUROASPIRE V (European survey of cardiovascular disease prevention and diabetes) anketi, bu faktörlerin çoğunun yüksek riskli hastalarda bile yeterince yönetilmediğini ortaya koymuştur (50).

2.2.2.3.1. Hipertansiyon: Yükselmiş kan basıncı, küresel düzeyde KVH'nin önde gelen risk faktörüdür ve kan basıncı seviyeleri ile inme veya ME riski arasında sürekli doğrusal bir ilişki vardır. Kan basıncının düşürülmesi, özellikle vasküler hastalık, böbrek hastalığı veya diyabet gibi ek risk faktörleri olan hastalarda KV olaylara karşı önemli koruma sağlar (79). Uluslararası veriler, son kırk yılda düşük ve orta gelirli ülkelerde sistolik kan basınç oranlarının arttığını (≥140 mm Hg) ve HT'ye bağlı ölümlerin ve hastalık yükünün de arttığını göstermektedir (80). Ayrıca, Framingham çalışması, sistolik kan basıncının, KAH dahil olmak üzere KVH riskinin güçlü bir belirleyicisi olduğunu göstermiştir ve KAH tahmin modellerinde sıklıkla tercih edilen bir belirteç olarak kullanılır (67).

2.2.2.3.2. Kolesterol yüksekliği: Hiperkolesterolemi, KVH riskini azaltma programlarının ana hedefidir. Toplam kolesterolün tek başına KAH riskini belirlemede yeterli olmadığı uzun zamandır bilinmektedir; bu nedenle, plazma kolesterolü bileşenlerinin etkileri önemlidir (50,67). Yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri arterioskleroz riskini artırırken, yüksek yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyleri koruyucu etki gösterir. Ayrıca, Lipoprotein (a) [Lp(a)] gibi bazı bileşenler, KAH riskini artırabilir (67). Özellikle düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolün kümülatif maruziyeti, genç yetişkinlikten orta yaşa kadar KVH riskinin artmasına yol açar (81). Ayrıca KVH geçmişi olmayan hiperkolesterolemisi olan kişilerde birincil önleme olarak statin tedavisi ile LDL kolesterolde her 1 mmol/L azalma

için vasküler ölüm riskinde %15 azalma sağlar (82). Hiperkolesterolemi genellikle ailesel olup, her 500 kişiden birinde görülen heterozigot formu, serum kolesterol konsantrasyonlarını >8.0 mmol/L artırarak erken ME'ye yol açabilir. Ailesel hiperkolesterolemi klinik olarak teşhis edilebilir ve genetik testlerle doğrulanabilir; böyle bir vaka tespit edildiğinde tüm birinci derece akrabaların lipid veya genetik testlerle kaskad taramasının yapılması gereklidir (83).

2.2.2.3.3. Obezite: Obezite diğer risk faktörleri ile birlikte yüksek KAH riski ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Özellikle santral obezite KAH ile ilişkilidir ve dislipidemi ve insulin direnci ile ilişkilendirilebilir (67). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde aşırı kilolu ve obezite oranları artmaktadır. Bu artış, KVH'lerle ilgili ölüm oranlarını daha da yükseltme riski taşımaktadır (84). 2016 yılında yapılan bir meta-analiz aşırı kilolu ve obez bireylerde vücut kitle indeksindeki her 5 kg/m² artışın Avrupa'da ölüm riskini %39 artırdığını göstermiştir (85).

2.2.2.3.4. İnsülin direnci, hiperinsülinemi ve diyabet: Son birkaç on yılda, artan obezite kriziyle birlikte *diabetes mellitus*, en acil ve yaygın sağlık sorunlarından biri olarak ön plana çıkmıştır ve günümüzde ABD'de ve dünya genelinde yedinci en yaygın ölüm nedeni haline gelmiştir (86).

Bir dizi rapor, yüksek insülin seviyelerinin yüksek trigliserid seviyeleri, düşük HDL seviyeleri ve HT ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Prediyabetik bireylerde birden fazla KV risk faktörünün varlığı ve bu faktörlerin hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ilişkisi, insülin direncinin KV risk açısından önemini desteklemektedir. WESDR (Wisconsin Epidemiyolojik Diyabetik Retinopati Çalışması), glikozile hemoglobin seviyesindeki %1'lik bir artışın iskemik kalp hastalığı insidansını %10 artırdığını tespit etmiştir. Hiperinsülinemi ve insülin direnci, tip 2 diyabet ve KKH gelişimini öngören faktörler olarak bildirilmiştir. Tip 2 diyabet, diyabetik olmayan popülasyonlara kıyasla KKH riskini iki ila dört kat artırmaktadır (87).

Diyabetin Avrupa'da tüm yaş gruplarında hızla yayıldığı görülmektedir. Bu artış, genellikle aşırı kilo, obezite, kötü beslenme alışkanlıkları ve düşük fiziksel aktivite seviyelerinden kaynaklanmaktadır. Diyabet hastalarının ölüm riski, diyabeti olmayanlara

kıyasla iki kat daha fazladır ve bu ölümler çoğunlukla iskemik kalp hastalığı ya da inme gibi KVH'lerden kaynaklanmaktadır (50).

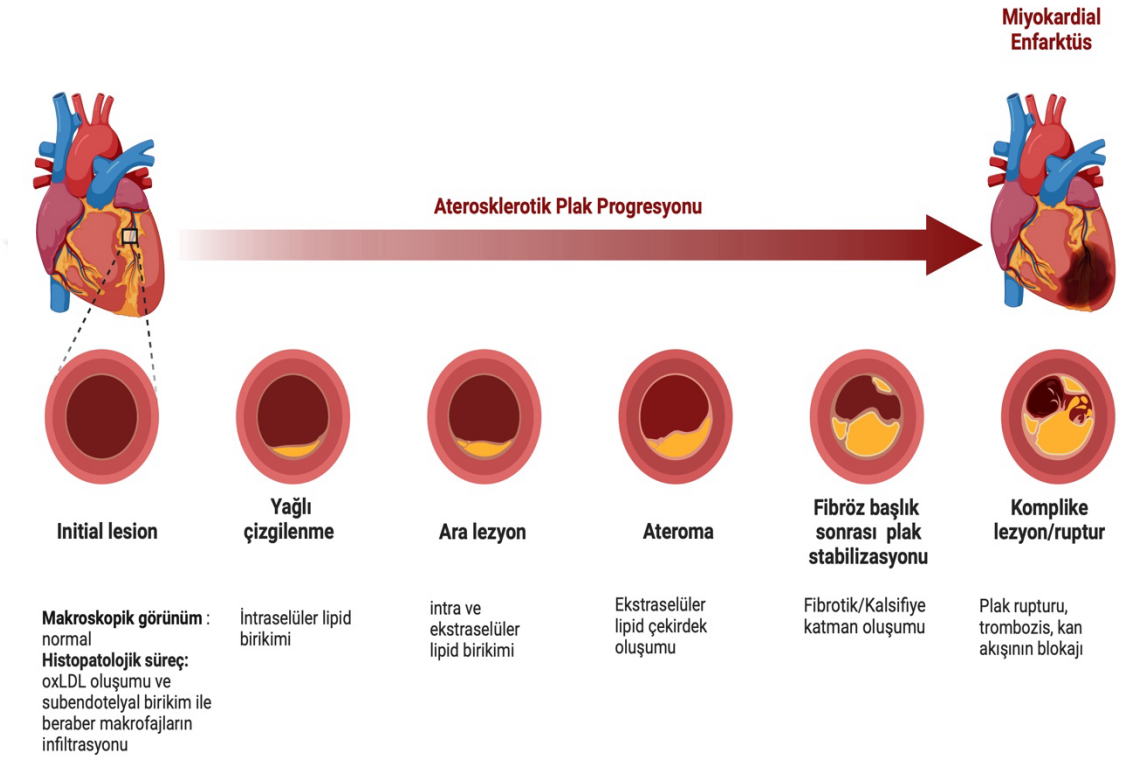
2.3. ATEROSKLEROZ PATOFİZYOLOJİSİ

Bir arter normalde tunika intima, tunika media ve tunika adventisya olarak adlandırılan üç katmandan oluşur. Tunika intima, damarların iç yüzeyini kaplayan endotelyal hücreleri ve bu hücrelerin bazal membranlarını içerir. Tunika media ise vasküler düz kas hücrelerinden meydana gelir ve bu hücreler arasında elastik lifler, tip 3 kollajen ve proteoglikanlar bulunur. Bu tabaka, tunika intimadan internal elastik membran, tunika adventisyadan ise eksternal elastik membran ile ayrılmıştır. Tunika adventisya, damar duvarını besleyen vaso vasorumlar, tip 1 kollajen bağ dokusu, elastik lifler ve çevresindeki perivasküler yağ dokusundan oluşur. Bu katman, inflamasyon ve anjiyogenez için kritik bir bölgedir (88).

Ateroskleroz, kronik enflamatuar bir hastalıktır ve ME, KY, inme gibi KVH'lerin başlıca nedenidir (89,90). Süreç genellikle karmaşık olmakla birlikte yüksek LDL kolesterol düzeyleriyle başlar; LDL, arter duvarlarında birikerek inflamasyonu tetikler ve monositlerin endotel hücrelerine göçünü sağlar. Monositler, kolesterol açısından zengin köpüksü makrofajlara dönüşerek arter duvarında plak oluşumuna neden olur. Bu plaklar rüptüre olabilir ve ölümcül trombozlara yol açabilir (90,91). Ateroskleroz genellikle orta ve büyük arterlerin intima tabakasında, damar dallanma bölgelerinde görülür. Bu bölgeler, kan akışının özelliklerinden etkilenir (shear stresi) ve endotel hücreleri aterosklerozdan koruyabilir. Ayrıca adventisya tabakasının ateroskleroz gelişiminde rol oynayabileceği ve lenfosit infiltratları ile karakterize olabileceği bilinmektedir (89,92).

2.3.1. Aterom Plak Prekürsörü: İntimal Kalınlaşma

Ateroskleroz gelişmeden önce bile, insan koroner arterlerinin intima tabakası düz kas hücreleri içerir. Bu düz kas hücrelerindeki fenotipik değişiklikler "fizyolojik" intimal kalınlaşma olarak adlandırılır. Bu fizyolojik kalınlaşma, gelecekte aterom plaklarının öncüsü olabilir (90).



Şekil 2. Aterosklerotik plak oluşumu ve plak progresyonun gösterimi

2.3.2. Aterom Plak Oluşumu ve Progresyonu

Aterosklerozda LDL'nin oksidasyonuyla oluşan okside LDL (oxLDL), kritik bir rol üstlenir. OxLDL'nin aterojenezle birlikte plak komplikasyonlarında rol oynadığı yapılan çalışmalarla anlaşılmıştır. OxLDL immünojeniktir ve endotel hücrelerini, monosit/makrofajları ve T hücrelerini aktive eder. OxLDL, endotel hücrelerinin adezyon molekülleri ve kemokinler üretmesine neden olur, bu da monositleri intima tabakasına çeker. Monositler, plak oluşumunda etkilidir ve makrofajlara dönüşerek oxLDL'yi içine alır. OxLDL, makrofajların çoğalmasını ve ateroskleroz ile ilişkili genleri aktive eder.

OxLDL, hücre kolesterol içeriğini artırdığından, makrofajlar tarafından çöpçü reseptörler aracılığıyla içeri alınır ve köpük hücreleri oluşur. Bu köpük hücreleri, plak gelişiminin ilk aşaması olan düzensiz yağlı çizgilenmeleri meydana getirir. Yüksek konsantrasyonlarda oxLDL toksiktir ve nekroptozu tetiklediği çalışmalarda belirtilmiştir. Proliferasyonun yanı sıra, yerleşmiş aterosklerotik lezyonda hücre ölümü (nekroptoz ve apoptoz dahil) aterom plağının şekillenmesinde rol alır. Lipid birikmiş makrofajların ölümü, doku faktörü gibi bazı moleküllerin ekstraselüler olarak birikmesine neden olabilir, bu da ateromun trombojenitisine katkıda bulunur. İntimadaki biriken ekstraselüler lipidler birleşebilir ve klasik, lipid açısından zengin "nekrotik" aterosklerotik plak çekirdeğini oluşturur. Lezyon ilerledikçe, kemik oluşumunda olduğu gibi benzer mekanizmalarla kalsifikasyon meydana gelebilir. Erken aterom plakta devam eden inflamatuar süreçlerin bir sonucu olarak sitokinler ve büyüme faktörlerine (TNF-a, IL-1h, M-CSF) yanıt olarak bazı plaklar, media tabakasından göç eden vasküler düz kas hücrelerini tunika intimada biriktirir. Bu hücreler proliferasyon gösterir ve zengin ve karmaşık bir ekstrasellüler matris oluşturur (89,90,92,93). Endotelyal hücreler ve monositlerle birlikte, çeşitli oksidatif, hemodinamik, inflamatuar ve otoimmün sinyallere yanıt olarak matriks metalloproteinazlarını (MMP) salgılarlar. Bu enzimler endojen doku inhibitörleriyle dengede olarak, vasküler hücrelerin aktivasyonu, proliferasyonu, göçü, hücre ölümü, yeni damar oluşumu, geometrik remodelling ile beraber arterler ve miyokardiumun ekstrasellüler matrisinin kollajen ve elastin gibi hücre dışı matriks proteinlerini sentez ve yıkımı gibi birçok fonksiyonu modüle eder (94). Düz kas hücrelerinin göçü ve çoğalması, lümenin daralmasına ve lipid çekirdeğini dolaşımdan izole eden güçlü bir fibröz başlık oluşturarak plak stabilitesinin korunmasına katkı sağlar (92)(**Şekil 2**).

Aterosklerozun başlangıç aşamalarında, adezyon moleküllerinin ifade edilmesi ile aktive olan endotel, monositler ve T hücreleri gibi mononükleer lökositlerin endotele bağlanmasını ve intima tabakasına girmesini kolaylaştırır. Bu hücreler kadar sık rastlanmamakla birlikte, lezyonlarda dentritik hücreler, mast hücreleri ve az sayıda nötrofil ve B hücreleri de bulunabilir. Ayrıca, lezyonlarda fenotip değiştirerek sentetik düz kas hücrelerine dönüşen ve medyadan intima tabakasına göç eden düz kas hücreleri de mevcuttur. Aterosklerozun inflamatuar bir hastalık olarak kabul edilmesinin nedeni, bu lezyonlarda bol miktarda immün yetkin hücrelerin bulunması ve bu hücrelerin özellikle pro-inflamatuar sitokinler olmak üzere çeşitli sitokinler üretmesidir (89).

2.3.3. Akut Koroner Sendroma Neden Olma Eğiliminde Olan Aterom Plakları

Aterom plağının kararsızlığı ve trombojenikliği çeşitli faktörlere bağlıdır. Büyük bir lipid havuzu içeren aterosklerotik plaklarda, fiziksel bozulma ve tromboz riski daha yüksektir. Bu tür "vulnerable" plaklar genellikle kronik inflamatuar hastalıkların ana aktörleri olan makrofajların belirgin birikimini içerir (90,95,96). Kararsız aterom plaklar (vulnerable), yani AKS'ye neden olma eğiliminde olan aterosklerotik plaklar, genellikle makrofaj açısından zengin lipid çekirdeği üzerinde bulunan, kollajen bakımından fakir, ince fibröz bir başlığa sahiptir. Bu fibröz başlıklar yaklaşık 60–70 μm kalınlığındadır, ancak yırtılma noktasına yakın ölçümler 25 μm kadar az olabilir (90). Ekstraselüler matriks içeriği ve özellikle tip 1 kollajen, genellikle arterler de dahil olmak üzere dokuların stabilitesini ve dayanıklılığını belirler. Kollajen, elastinden çok daha fazla gerilme stresine dayanır. Aterom plağındaki makrofajlar, MMP ailesinin üyeleri de dahil olmak üzere çeşitli proteinazları aşırı üretir. Makrofajlardan salgılanan proinflamatuar sitokinler, düz kas hücrelerinde MMP-1/kollajenaz-1 üretimini indükler. Kollajenazlar tarafından inceltilmiş kollajen bakımından fakir fibröz kapak, bozulmuş gerilme dayanımına sahip olup, yırtılma ve dolayısıyla tromboz olasılığı daha yüksektir. Ateromlardaki makrofajlar ayrıca doku faktörü ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) oluşturur. Doku faktörü, kan pıhtılaşma kaskadını güçlü bir şekilde başlatır ve PAI-1 fibrinolizi inhibe eder. Fibröz kapak genellikle trombojenik makrofajları kan dolaşımındaki pıhtılaşma faktörlerinden ayırır. Ancak fibröz başlık fiziksel olarak bozulduğunda, çeşitli pıhtılaşma faktörleri içeren kanın ve makrofaj kaynaklı doku faktörünün doğrudan teması trombüs oluşumunu hızlandırabilir ve antifibrinolitik PAI-1 pıhtıyı stabilize ederek koroner arterlerde sürekli ve tıkayıcı trombozu destekleyebilir (90,93).

Lp(a) evrimsel süreçte yakın dönemde ortaya çıkmış bir molekül olarak düşünülmektedir. Ateroskleroz bağlamında Lp(a), tromboz, inflamasyon, ateromlara kolesterol taşınması ve düz kas hücre proliferasyonunu artırarak dört kat zararlı ve destabilize edici etkiye sahiptir. Çeşitli çalışmalar beklenildiği gibi Lp(a) düzeylerini hassas plak fenotipi ile ilişkilendirmiştir (92).

2.3.4. Aterom Plakların Patogenezinde Endotelyal Hücre Aktivasyonunun Rolü

Endotelyal hücre aktivasyonu inflamatuar yanıtlarla ortaya çıkan moleküller aracılığıyla başlar ve aterosklerotik plakların oluşumu ile ilerlemesinde önemli bir rol oluşturur (97). Yapılan çalışmalarda oksidatif stres sonucu oluşan ve ilk olarak subendotelyal matrikste biriken oxLDL'nin endotelyal hücre üzerinden NF-κB transkripsiyon faktörünün aktivasyonunu tetikler. NF-κB, endotelyal hücrelerde hücre adezyon moleküllerinin ve kemokinlerin gen düzeyinde ekspresyonunu artırır [damar hücresi adezyon molekülü 1 (VCAM-1) ve monosit kemotaktik protein 1 (MCP-1) gibi]; bu durum lökositlerin tunika intima tabakasına göçünde önemli görev yapar (98).

Nitrik Oksit (NO), endotelyal hücrelerde VCAM-1 ve MCP-1 ifadesini baskılayarak veya monositlerin endotelyal hücrelere yapışmasını inhibe ederek anti-aterojenik etkiler gösterir. Normal endotelyal hücreler, L-argininden NO üreten endotelyal NO sentazı (eNOS) sürekli oluşturur. Ancak, aterom plakta eNOS oluşumu azalmıştır. Oksidatif stres de eNOS oluşumu ve biyoyararlanımını azaltır (99,100).

Endotelyal hücreler akut trombotik komplikasyonların başlangıcına da katkıda bulunur. OxLDL, MMP-2 aktivatörü olan membran tipi 1-MMP ekspresyonunu endotelyal hücrelerde arttırır. MMP-2 subendotelyal matriks bileşeni olan tip 4 kollajeni yıkar. Bu durum da plak erozyonuna katkıda bulunur (101). Aktifleşen endotelyal hücreler PAI-1 üretimini arttırarak pıhtı stabilizasyonuna katkıda bulunur (102).

2.4. KRONİK KORONER SENDROM

Klinik kılavuzlarda, "stabil angina pektoris" veya "stabil iskemik koroner arter hastalığı" yerine "Kronik Koroner Sendrom" (KKS) terimi kullanılmaktadır. Bu değişiklik, koroner arter hastalığının (KAH) klinik sunumlarının akut koroner sendrom veya KKS olarak sınıflandırılabileceği gerçeğini vurgular. KAH, yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik tedaviler ve revaskülarizasyon gibi faktörlerle etkilenebilen, aterosklerotik plak birikimi ve koroner dolaşımda fonksiyonel değişikliklerden oluşan dinamik bir süreçtir. Bu süreç, hastalığın stabilizasyonuna veya gerilemesine yol açabilir (103).

Bu bağlamda, kılavuzların odak noktası, stabil KAH yerine KKS olarak revize edilmiştir. Bu değişiklik, hastalığın daha doğru ve kapsamlı bir şekilde ele alınmasını sağlayarak klinik yönetim stratejilerinin güncellenmesini ve iyileştirilmesini hedefler.

Kronik KKH miyokarda yetersiz kan akışıyla ilişkili olarak miyokard oksijen talebi ve arzı arasındaki geri dönüşümlü uyumsuzluk epizodlarından oluşan klinik bir sendromdur (104–107).

2.4.1. Kronik Stabil Angina Pektoris Tanımı

Kronik AP, egzersiz veya duygusal stres sırasında meydana gelen ve sol kola, çeneye veya epigastriuma yayılabilen, tekrarlanabilir retrosternal GA, rahatsızlık veya sıkışma olarak tanımlanmıştır (107–109). SAP terimi, anemi, ateş, aritmiler, tirotoksikoz, kontrol edilemeyen HT veya hipoksemi gibi durumlar olmaksızın, 1 ila 4 ay süresince sabit kalan AP olarak tanımlanmıştır (107,108). Son zamanlarda, egzersiz sırasında nefes darlığı veya aşırı yorgunluk, angina eşdeğerleri olarak kabul edilmekte ve özellikle yaşlılarda, kadınlarda ve diyabetik hastalarda yaygın görülmektedir. Bu belirtiler, fiziksel aktivite veya duygusal stresle tetiklenebilir. Özellikle ağır bir öğünden sonra veya soğuk hava koşullarında egzersiz sırasında erken başlangıçlı angina sıkça görülür ve tirotoksikoz, taşikardi, aort darlığı, kötü kontrol edilen HT veya ciddi anemi gibi durumlarla birlikte semptomlar daha şiddetli olabilir (107). Angina dinlenme veya dil altı nitrogliserin ile hafifler (106).

2.4.2. Angina Pektoris Oluşum Mekanizması

İskemi, adenosin trifosfat üretimini azaltarak asidoza ve kimyasal maddelerin salınmasına neden olur. Bu maddeler, kalp kası liflerindeki ve koroner damarların çevresindeki sinir hücrelerinin reseptörlerini uyarır. Salınan maddeler arasında laktat, serotonin, bradikinin, histamin, reaktif oksijen türleri ve adenozin bulunur. Adenozin, A1 adenozin reseptörünü uyararak anginanın birincil aracısı olarak işlev görür. İskemiye yanıt olarak venodilatasyon da bu reseptörleri aktive edebilir. Sinir lifleri, kalpten sempatik afferent yollar boyunca ilerleyerek alt servikal ve üst torasik omurilikteki gangliyonlara girer, ardından talamus ve serebral kortekse iletilir (105,110). Angina,

kalbe giden afferent sinirlerin (C7-T4) karşılık geldiği dermatomlara yansır. Bu nedenle angina ağrısı, üst karın, omuzlar, kollar, bilek, parmaklar, boyun ve boğaz, alt çene ve dişler gibi vücudun diğer bölgelerine yayılabilir. Hastalar, miyokardın hangi bölgesi iskemik olursa olsun, benzer bölgelerde angina yaşar (105,111). Angina, gün içindeki sempatik tonus artışı nedeniyle sabahları daha yaygın olarak görülür. Sempatik aktivitenin yükselmesi, kalp atış hızında, kan basıncında, damar tonusu ve direncinde, ve trombosit aktivitesinde artışa yol açar (105,112).

2.4.3. Stabil Anginanın Patofizyolojisi

Kronik stabil angina (CSA) hastalarının çoğunda, bir veya daha fazla koroner arterde (%70 veya daha fazla) ciddi aterosklerotik daralma bulunur (107,113). Koroner arterlerdeki ateroskleroz ilerledikçe, arterlerin içindeki boşluktan dışarıya doğru plak birikimi oluşur. Bu plaklar eksantrik bir şekilde genişleyebilir ve arterin iç lümenini kısıtlamadan büyüyebilirler (105). Bu durum, stres testi veya anjiyografi gibi testlerle önemli ateroskleroz varlığında bile koroner hastalığı belirlemeyi zorlaştırabilir. Ateroskleroz ilerledikçe, plak kütlesinin arter lümenine doğru ilerlemesi, hemodinamik tıkanıklığa ve anginaya yol açabilir. Angina hastalarında, koroner arterlerin endotel vazomotor fonksiyonunda bozulma sık görülür; bu durum çeşitli uyarıcılara, özellikle egzersize yanıt olarak damar genişlemesinin azalmasına veya kasılmasına neden olabilir (105–107). Miyokard iskemisine bağlı olarak gelişen anginanın genellikle temel nedeni, miyokardın oksijen talebi ile sağlanan oksijen arzı arasındaki dengesizliktir (105,106). Angina patofizyolojisinin anlaşılması, öncelikle oksijen talebi ve arzının belirleyicilerinin kısa bir gözden geçirilmesini gerektirir (**Tablo 1**) (105).

2.4.3.1. Miyokard oksijen talebi: Miyokard oksijen talebini belirleyen dört ana faktör şunlardır:

1. Artan kalp hızı,

2. Artmış sistolik kan basıncı ile artan afterload,

3. Ventriküler diyastol sonu hacmi veya preload artışı ve miyokard kas kütlesi ile artan miyokard duvar gerilimi,

4. Miyokard kontraktilitesinde artış.

Tablo 1. İskemiyi tetikleyen veya kötüleştiren koşullar – Jawad E.'den

Artan Oksijen Talebi	Azalan Oksijen Arzı
Non-Kardiyak:	
▪ Hipertermi ▪ Hipertiroidizm ▪ Sempatomimetik toksisite, örn: kokain kullanımı ▪ HT ▪ Anksiyete ▪ Arteriyovenöz fistüller	▪ Anemi ▪ Hipoksemi, pnömoni, astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ▪ Pulmoner hipertansiyon ▪ İnterstisyel pulmoner fibrozis ▪ Obstrüktif uyku apnesi ▪ Orak hücreli anemi ▪ Sempatomimetik toksisite, örn. Kokain kullanımı ▪ Hiperviskozite ▪ Polisitemi ▪ Lösemi ▪ Trombositoz ▪ Hipergammaglobulinemi
Kardiyak:	
▪ Hipertrofik kardiyomiyopati ▪ Aort darlığı ▪ Dilate kardiyomiyopati ▪ Taşikardi ▪ Ventriküler ▪ Supraventriküler	▪ Aort darlığı ▪ Hipertrofik kardiyomiyopati

Oksijen talebinde artışa yol açan klinik durumlar bu faktörlerden bir veya daha fazlasını etkiler. Örneğin, yoğun egzersiz veya mental stresle artan katekolaminler, herhangi bir etiyolojideki taşikardi, HT ve LV hipertrofisi bu durumlara örnektir. Miyokard kontraktilitesi ve duvar gerilimi klinik olarak doğrudan ölçülemez; bu nedenle miyokard oksijen talebi klinik olarak genellikle kalp hızı ile sistolik kan basıncının çarpımı ile tahmin edilir (105,106).

2.4.3.2. Miyokard oksijen arzı: Miyokard oksijen arzının temel belirleyicileri şunlardır:

1. Kanın oksijen taşıma kapasitesi (oksijen satürasyonu ve hemoglobin konsantrasyonu gibi çeşitli faktörlerden etkilenir),

2. Hemoglobin üzerinden dokulara oksijen taşıma kapasitesi (2,3-difosfogliserat seviyeleri ile ilişkilidir),

3. Koroner arterlerdeki kan akışı (koroner arter çapı, kolateral kan akımı ve perfüzyon basıncından etkilenir).

Bu faktörler, aortadan koroner arterlere olan basınç gradyanları tarafından belirlenir ve koroner arterlerden endokardiyal kapillere doğru akışla ilgilidir. Endokardiyum içindeki kan akışı ise LV'nin diyastol sonu basıncına bağlı olarak belirlenir. Kalp hızı, sistolik ve diyastolik dönemlerin süresini olumsuz yönde etkileyebilir (105). Miyokard oksijen arzını azaltan durumlar, iskemi ve anginaya yol açabilir. En yaygın neden koroner aterosklerozdur; diğer nedenler arasında koroner arter spazmı, fibrozis ve embolizm yer alır. Yemek borusunun asitle uyarılması da koroner arterlerde vazokonstriksiyon ve kan akışında azalmaya neden olabilir. Yemek sonrası angina, kan akışının ciddi şekilde daralmış arterlerden daha sağlıklı arterlere yeniden dağıtılması nedeniyle ortaya çıkar ve bu, yiyecek alımıyla tetiklenen sempatik aktivasyon ve norepinefrin kaynaklı vazokonstriksiyonla ilişkilidir (105,114).

2.4.4. Stabil Angina Pektoris Sınıflandırması

Stabil anginanın klinik sınıflandırılması, bu hastaların ilk değerlendirmesinin önemli bir bileşenidir (15). 1976'da önerilen CCSC (Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti sınıflandırması), günümüzde stabil anginanın sınıflandırılması için kabul görmüş tek standart yöntemdir (**Tablo 2**) (115). GA'yı derecelendirmek teşhis koymak veya riski tahmin etmek için daha az yararlı olsa da, tedavinin etkilerini değerlendirmek için önemlidir. Yönetim kararları bu sınıflandırmaya göre alınmaktadır (15,115).

Tablo 2. Angina sınıflandırması ve şiddeti -Sangareddi V.'den

Sınıf I Günlük fiziksel aktivitelerin (örneğin yürüyüş veya merdiven çıkma) anginaya neden olmayıp, yoğun, hızlı veya uzun süreli efor sırasında angina belirtilerini ortaya çıkarır.
Sınıf II Olağan (günlük) aktivitelerde hafif bir sınırlamayı ifade eder. Örneğin; hızlı yürüme veya merdiven çıkma, yokuş yukarı yürüme, yemekten sonra yürüme veya merdiven çıkma, soğuk hava koşulları, rüzgarlı hava şartlarında veya duygusal stres altında angina semptomları yaşayabilir.
Sınıf III Günlük fiziksel aktivitelerde belirgin kısıtlamalar mevcuttur.
Sınıf IV: Göğüs rahatsızlığı olmadan hiçbir fiziksel aktivite yapılamaz. Angina istirahat halindeyken ortaya çıkar.

Bu angina sınıfı, KAH'nin anjiyografik yaygınlığı ile doğrusal bir ilişki göstermez. Klinik olarak, hafif angina varlığı hafif KAH'yi göstermez ve şiddetli angina varlığı da şiddetli KAH'yi göstermez (105,106,115).

2.4.5. Kronik Koroner Sendrom Tanısal Metodoloji

Şüpheli stabil iskemik koroner arter hastalığı (Kronik Koroner Sendrom) olan hastalar için tanı ve yönetim süreci aşağıdaki altı aşamayı içerir (103):

1. Adım: Bu aşamada hastanın semptom ve bulguları değerlendirerek instabil angina veya diğer akut koroner sendrom türlerini belirleme işlemi yapılır.

2. Adım: İnstabil angina veya diğer AKS formlarının olmadığının tespit edilmesinin ardından, hastanın genel sağlık durumu ve yaşam kalitesini etkileyen komorbiditeler gözden geçirilir ve semptomların olası diğer nedenleri araştırılır.

3. Adım: Bu aşama, temel testlerin yapılmasını ve sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesini kapsar.

4. Adım: Test sonuçlarına dayanarak, obstrüktif koroner arter hastalığının klinik olasılığı hesaplanır.

5. Adım: Obstrüktif koroner arter hastalığı tanısı kesinleştirildiğinde, tanıyı doğrulamak için uygun tanısal testler yapılır.

6. Adım: KAH tanısı belirlendikten sonra, hastanın kardiyovasküler olay riski değerlendirilir. Bu risk analizi, tedavi kararlarını etkileyen önemli bir faktördür.

Bu aşamalar tamamlandığında, hastanın tedavi süreci başlatılır. Tedavi, yaşam tarzı değişikliklerini, tıbbi tedaviyi ve gerektiğinde revaskülarizasyonu içermelidir (103).

2.4.5.1. Klinik öykü: Angina teşhisinde en önemli adım ayrıntılı bir hasta öyküsüdür. Öyküye dayalı olarak angina tanısı koymak yüksek doğrulukla mümkün olsa da, tanıyı doğrulamak, alternatif hastalıkları dışlamak ve altta yatan hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için genellikle fiziksel muayene ve objektif testler yapılması gerekir (103). Öykü alırken, kardiyovasküler hastalık ve risk faktörlerinin varlığına özel bir dikkat gösterilmelidir. Angina'nın klinik tanısının, KKH varlığını %90 doğrulukla öngörme kapasitesi vardır (105). Angina, KAH'nin en yaygın ve önemli 'subjektif' belirtisidir. Bu göğüs rahatsızlığı KAH hastalarının çoğunun tıbbi yardım aramasına yol açar ve yönetimde risk değerlendirmesinin temelini oluşturur (115). GA, klasik veya tipik angina olarak; anginanın bazı özelliklerine sahip olan ancak hepsini barındırmayan semptomları içeren atipik angina olarak ve anginanın hiçbir özelliğine sahip olmayan non-anginal GA olarak sınıflandırılır (106). Klasik (tipik) angina, genellikle göğüste sıkma ya da doluluk, ağırlık, basınç, daralma, boğulma, yanma hissiyle bazen de göğsün ortasında bir düğüm, boğazda bir yumru, ağrı, göğüste ağır bir yük veya diş ağrısı olarak kendini gösteren bir rahatsızlıktır. Bu tür ağrılar omuza, boyuna, çeneye, iç kola ve bazen epigastriyuma yayılabilir (105,106). Angina hastalarında ağrının stabilitesi değerlendirilmelidir. Kararsız angina, yakın zamanda başlayan, kolay tetiklenen veya sıklığı, şiddeti ya da süresi artan ağrıyı ifade eder. Yüksek riskli kararsız angina hastalarının 30 gün içinde ölme olasılığı %1.7, orta riskli olanların ise %1.2'dir. Dinlenme sırasında ağrı, gece ağrısı, KY belirtileri veya EKG'de yeni iskemik değişiklikler olan hastalar hastanede değerlendirilmelidir. Ancak, ağrısı en az 2 haftadır devam eden ve

ciddi klinik belirtileri olmayan kararsız angina hastaları ayakta tedavi edilebilir. Ayrıca, öyküde sigara, hiperlipidemi, diyabet, HT ve erken yaşta KAH aile öyküsü gibi risk faktörleri sorgulanmalıdır (15).

Angina ağrısı, yavaş başlangıçlı olup, birkaç dakika içinde şiddeti artar ve tipik olarak 3 ila 15 dakika sürer. Angina belirtileri genellikle belirli bir stres durumu ortadan kalktığında veya nitrogliserin gibi ilaçlar alındığında hafifler. Angina rahatsızlığı, solunum veya pozisyonla değişmeyen sabit bir rahatsızlıktır ve hastalar tekrarlayan iskemik epizodlarda aynı tür göğüs rahatsızlığını yaşarlar (15,105,106). Bazı hastalar, rahatsızlığın doğasını tam olarak tanımlayamaz, ancak göğüslerinin ortasına yumruklarını koyarlar, bu da "Levine işareti" olarak bilinir (105). Ayrıca aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati veya kontrolsüz HT gibi başka KV sorunları olan hastalarda da anjina görülebilir. Anjinayı taklit eden belirtiler, göğüs duvarı, yemek borusu veya akciğeri etkileyen kardiyak olmayan rahatsızlıklarda da ortaya çıkabilir (15).

Atipik ve non-kardiyak GA ise genellikle plöretik, keskin, iğne batar gibi, bıçak saplanır hissi gibi tarif edilen bir ağrı türüdür. Göğüs duvarını kapsayabilir; pozisyona bağlı olabilir, palpe edildiğinde hassas olabilir ve bazen meme altı bölgesinde hissedilebilir. Ağrı, çok çeşitli yayılma paternleri gösterebilir (105,106). Ani başlangıçlı olabilir ve saniyelerden, dakikalara, saatlere veya tüm gün boyunca sürebilir. Nitrogliserin gibi ilaçlara değişken bir yanıt verir (106). Atipik angina, tipik anginanın üç özelliğinden ikisine sahipken, kardiyak olmayan GA tipik anginanın hiçbir özelliğine sahip değildir veya birini taşıyabilir. Kardiyak olmayan GA terimi, KAH olasılığının düşük olduğunu ifade eder (15). Anginanın atipik belirtileri kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. Kadınlarda GA yaygındır ancak genellikle KAH ile ilişkili değildir. Veriler, angina semptomları olan birçok kadının tetiklenebilir iskemi ve azalmış koroner akış rezervine (CFR) sahip olduğunu, ancak KAG'de belirgin bir tıkanıklık olmadığını göstermektedir (15,105,106). Yaşlı hastalarda ve diyabetli hastalarda atipik angina belirtileri daha yaygındır; bu gruplarda koroner hastalık şüphesi yüksek olmalıdır (105,106).

2.4.5.2. Fizik muayene: SAP hastalarında fizik muayene bulguları genellikle normaldir. Ancak ağrı anında nadir de olsa S4 veya S3 galop, mitral yetersizlik üfürümü,

paradoksal şekilde bölünmüş S2, bibaziler raller veya göğüs duvarında kabarıklık görülebilir. Bu bulguların her biri, ağrı geçtiğinde kayboluyorsa KAH ihtimalini artırır. Karotis üfürümü, zayıflamış pedal nabızları veya abdominal anevrizma gibi koroner dışı aterosklerotik hastalık işaretleri KAH olasılığını artırır. Yüksek tansiyon, ksantomlar ve retinal eksudatlar ise KAH risk faktörlerini gösterir(15).

İskemi miyokard fonksiyonunda bozulmaya neden olabilir ve fiziksel muayenede, iskemi sonucunda şu bulgular ortaya çıkabilir (105,106):

-*Taşikardi:* Taşikardi, vücudun rahatsızlığa verdiği yanıt olarak sempatik sinir sisteminin refleks olarak aktive olması sonucunda ortaya çıkar. LAD yakınındaki bir kemoreseptörün uyarılması, bu aktive olmayı tetikler. Bu reseptör, özellikle trombositlerin agregasyonu sırasında salınan serotonin gibi vazoaktif aminlere tepki gösterir. Trombositler, ateromun olduğu bölgede kendiliğinden toplanarak kan akışını daha da engeller ve bu durum ek iskemiye neden olabilir.

-*HT*: Kan basıncının yükselmesi, hem yanıt olarak refleks sempatik aktivasyon hem de LAD kemoreseptörünün uyarılması tarafından tetiklenir.

-*Yeni kalp sesleri*: İkinci kalp sesi, LV'nin miyokardiyal gevşemesinde gecikme, uzamış LV ejeksiyon süresi veya aort kapağının geç kapanması gibi nedenlerle paradoksal olarak ayrışabilir. Üçüncü veya dördüncü kalp sesleri de duyulabilir. Miyokardiyal disfonksiyona bağlı olarak yeni üfürümler oluşabilir.

2.4.5.3. EKG: 12 derivasyonlu istirahat EKG'si yapılmalıdır, ancak CSA hastalarının %50'sinde bu test normal sonuç vermektedir. Dolayısıyla, normal bir istirahat EKG sonucu KAH'yi ekarte etmez. LV hipertrofisi veya miyokard iskemisi ile uyumlu ST-T dalga değişikliklerinin EKG'de görülmesi, anjina tanısını destekler. Atriyal fibrilasyon veya ventriküler taşiaritmiler gibi aritmilerin varlığı KAH olasılığını artırır, ancak bu aritmiler sıklıkla diğer kardiyak hastalıklardan da kaynaklanabilir. Geçirilmiş ME'yi gösteren Q dalgaları KAH'yi büyük ölçüde olası kılar, ancak III derivasyonundaki izole Q dalgası veya V1 ve V2'deki QS paterni genellikle spesifik değildir. AV blok çoklu damar KAH'yi işaret edebilir, ancak bu da spesifik olmayan bir bulgudur (15,103,116).

2.4.5.4. Göğüs radyografisi: GA olan hastaların değerlendirilmesinde göğüs röntgeni sıklıkla kullanılmaktadır. SAP hastalarında göğüs radyografisi genellikle normaldir ve rutin bir test olarak ne kadar faydalı olduğu tam olarak belirlenmemiştir (15).

2.4.5.5. Ek tanı testleri: Düşük KAH olasılığı olan hastalarda ek testler, GA'nın non-koroner nedenlerini teşhis etmeye odaklanmalıdır. Orta ve yüksek riskli olanlar başlangıçta stres testlerine odaklanan test planına dahil edilmelidir. İlk stres testi, egzersiz EKG'si veya stres görüntüleme testi olabilir. Stres görüntülemede egzersiz veya farmakolojik stres uygulanabilir ve bu, ekokardiyografi (EKO) veya miyokard perfüzyon çalışması ile görüntülenebilir. İlk stres testinin seçimi, hastanın istirahat EKG sonuçları, digoksin kullanımı ve egzersiz yapabilme yeteneği gibi faktörlere dayanmalıdır; digoksin kullanımı ve bazı istirahat EKG anormallikleri, egzersiz EKG'sinin yorumlanmasını zorlaştırır ve egzersiz yapamayan hastalar farmakolojik stres sırasında görüntüleme testine girebilir (117).

Egzersiz EKG'si, ST-segment değişikliklerinin stres sırasında değerlendirilmesini engelleyen EKG anormallikleri (örneğin LBBB, pace ritmi, Wolff-Parkinson-White sendromu, ≥0.1 mV ST-segment depresyonu veya digoksin tedavisi görenler) bulunan hastalarda tanısal değer taşımaz (103).

2.4.5.5.1. Egzersiz EKG testi: GA'nın değerlendirilmesinde önemli bir testtir ve genelde güvenli kabul edilmesine rağmen, test esnasında veya hemen sonrasında nadiren ME veya ölüm gibi komplikasyonlar gelişebilir (118). Bu testin kontrendike olduğu durumlar **Tablo 3**'te verilmiştir (119).

Ayakta tedavi gören düşük riskli kararsız anjina hastalarında egzersiz ve farmakolojik testler güvenli kabul edilir. Hastanede yatan kararsız anjina hastalarında ise ME ekarte edilmiş, konjestif KY bulunmayan ve düşük veya orta risk taşıyan hastalarda bu testler güvenle uygulanabilir (119). Hastanın 6 ila 12 dakika boyunca egzersiz yapabilmesini sağlayacak özelleştirilmiş bir protokol uygulanması idealdir. Test sonuçlarını değerlendiren kişi, hastanın semptomatik tepkilerini, MET cinsinden egzersiz kapasitesini, sistolik kan basıncını, kalp atış hızını ve elektrokardiyografik yanıtı rapor

etmelidir. Özellikle testin sonlandırılmasına neden olan angina ile uyumlu iskemik GA önemli bir bulgudur. Egzersiz testinde pozitif sonuç genellikle QRS kompleksinin bitiminden sonra en az 60-80 milisaniye süresince 1 mm veya daha fazla yatay veya aşağı eğimli ST segment depresyonu ya da ST segment elevasyonu olarak kabul edilir (15,120).

Tablo 3. Egzersiz EKG kontrendikasyonları – Gibbons R.'den

Mutlak
▪ Akut ME (son 2 gün içinde), ▪ Semptomatik veya hemodinamik bozulmaya neden olan kardiyak aritmiler, ▪ Semptomatik veya ciddi aort stenozu ve ▪ Semptomatik KY
Göreceli
▪ Sol ana koroner arter stenozu, ▪ Elektrolit dengesizlikleri, ▪ Sistolik KB > 200 mmHg ve/veya Diyastolik KB > 110 mmHg ▪ Aritmiler, ▪ Hipertrofik kardiyomiyopati ve diğer çıkış traktı obstrüksiyonları, ▪ Yüksek derece AV bloklar

Egzersiz EKG testinin sonuçlarının güvenilirliği, genellikle klinik pratikte düşünüldüğünden daha düşük olabilir (103). Test yalnızca ME geçirmemiş hastalarda yapıldığında duyarlılık ve özgüllük genellikle daha düşüktür. Pozitif test sonuçları olan hastalar, negatif sonuçları olan hastalardan daha fazla anjiyografi yaptırma eğilimindedir, bu nedenle test performans ölçümleri bu ön yargıyı içerebilir. Bu önyargılardan kaçınan çalışmalarda, duyarlılık %45-50, özgüllük ise %85-90 olarak belirlenmiştir. Bu sebeple, egzersiz EKG'sinin gerçek tanısal değeri yüksek özgüllüğünde yatmaktadır (15).

KAH'nin teşhisindeki rolünün yanı sıra, egzersiz EKG'si hastanın prognozu hakkında da bilgi sağlar. Bu bilgi, hastanın ölüm riskini tahmin eden Duke koşu bandı skoru adı verilen bir yöntemle özetlenir (121,122).

Duke koşu bandı skoru: egzersiz süresi (dakika) - [5 × ST segment değişimi (mm)] - [4 × angina indeksi]

Angina indeksi: 0: angina yok. 4: angina var. 8: angina testi sonlandıracak kadar şiddetli.

Risk grupları, düşük (≥5), orta (-10 ile 4 arası) ve yüksek (<-10) olarak sınıflandırılmıştır. KAH şüphesi olan ayaktan hastalar arasında, düşük risk skoru olan hastaların yıllık ortalama ölüm oranı %0.25 iken, yüksek risk skoru olan hastaların yıllık ölüm oranı %5'tir. Egzersiz EKG'si sonrası orta riskli hastalarda kardiyak stres görüntülemesi, daha ileri risk değerlendirmesi için faydalı olabilir, ancak düşük riskli hastalarda rutin görüntülemenin maliyeti, ek risk stratifikasyonu gerekliliğini sorgulatabilir ve bu konuda daha fazla araştırma yapılmalıdır (123).

Egzersiz EKG test sonuçlarını etkileyen faktörler (15):

-Digoksin: Sağlıklı görünen bireylerin %25 ila %40'ında egzersiz sırasında ST segment depresyonuna yol açabilir ve bu durum özellikle yaşlılarda daha sık görülür.

-ß-blokerler (ve diğer anti-iskemik ilaçlar): Düşük riskli hastalarda yanlış negatif sonuçlar verebilir, bu nedenle egzersiz stres testi öncesinde mümkünse dört ila beş yarı ömür süresince (yaklaşık 48 saat) kullanılmamalıdır.

-Antihipertansif ilaçlar ve vazodilatörler: Hemodinamik yanıtları değiştirebilir.

-Nitrat: Anginayı ve ST segment depresyonunu azaltabilir.

Egzersiz sırasında ST segment depresyonu genellikle sol dal bloğu ile ilişkilidir ve ön göğüs derivasyonlarında (V1–3) egzersizle ST segment depresyonu genellikle sağ dal bloğu ile ilişkilidir ve bu iki durum iskemiyi göstermez (124,125). Ancak sol göğüs derivasyonları (V5, 6) veya inferior derivasyonlar (II, aVF) ST segment depresyonu iskemiyi gösterebilir. Dinlenme EKG'sinde ST segment depresyonu 1 mm veya daha az olan hastalarda, egzersiz sırasında ST segment depresyonu genellikle KAH'nin duyarlı

bir göstergesidir. Egzersiz EKG'si kadınlarda ve yaşlı hastalarda bazı özel zorluklar içerir; kadınlarda yanlış pozitif sonuç oranı yüksek olabilir ve yaşlı hastalarda egzersiz testi sırasında performans düşüklüğü ve aritmiler daha sık görülür (15).

2.4.5.5.2. Kardiyak stres görüntüleme**:** Kardiyak stres görüntüleme, genellikle EKO veya miyokard perfüzyon görüntüleme teknikleriyle gerçekleştirilir. Bu yöntemler, hem dinlenme hem de stres anında görüntü almayı içerir ve KAH'nin yaygınlığını değerlendirmek için kullanılır. Stres EKO, bölgesel kalp duvarı hareketlerini analiz ederek KAH'yi değerlendirir. Buna karşın stres miyokard perfüzyon görüntülemesi bölgesel kan akışını ölçerek aynı amaca hizmet eder (126). Egzersiz yapamayan hastalar için farmakolojik ajanlar kullanılarak stres testi yapılabilir. Dobutamin, kalp üzerinde pozitif inotropik ve kronotropik etkiler oluşturarak tıkalı arterlere bağlı bölgesel duvar anormalliklerini ortaya çıkarır. Dipiridamol ve adenozin ise normal arterleri genişleterek tıkalı arterlerden gelen kan akışındaki farkları belirgin hale getirir. Egzersiz testi, egzersizin prognostik bilgi sağlaması nedeniyle genellikle daha fazla bilgi sunar ve bu nedenle farmakolojik stres testlere tercih edilir (120,127,128).

Miyokard perfüzyon görüntülemesinde en sık ^{201}-talyum ve ^{99m}-teknesyum kullanılır; ayrıca, sestamibi de teknesyum ile işaretlenmiş bir ajan olarak tercih edilir. Görüntüleme ya üç düzlemde geleneksel görüntüler ya da SPECT (tek-foton emisyon bilgisayarlı tomografi) yöntemiyle üç düzlemde tomografik dilimler ile yapılır (15). Pozitif test sonuçları olan hastalar, negatif sonuçlara sahip olanlardan daha sık KAG için yönlendirilir, bu da duyarlılık ve özgüllük değerlerini etkiler (129). Stres görüntüleme testlerinin düzeltilmemiş duyarlılık ve özgüllük değerleri daha yüksek görünse de (sırasıyla %71 ve %78), gerçek (düzeltilmiş) duyarlılık ve özgüllük değerleri daha düşüktür (sırasıyla %45 ve %68) . SPECT görüntülemesinin duyarlılığı yüksek ancak özgüllüğü düşüktür (sırasıyla %82 ve %59) (130–133). Farmakolojik stres testleri, dipiridamol veya adenozin kullanılarak yapılan miyokard perfüzyon görüntülemelerinde egzersiz testlerine benzer doğruluk sağlar. Özellikle SPECT görüntülemesi, düzlemsel görüntülemeye göre daha yüksek özgüllük sunabilir (134–136). Stres EKO için düzeltilmiş duyarlılık değerleri %32 ile %42 arasında, özgüllük değerleri ise %83 ile %86 arasında değişmektedir (137). Stres miyokard perfüzyon görüntülemesi sonrası normal

bir sonuç, hastaların yıllık kardiyak ölüm ve ME riskinin çok düşük (%1 den az) olduğunu gösterir ve bu durumda takip eden kardiyak kateterizasyon, yalnızca egzersiz EKG testi sonrası yüksek riskli Duke skoru olan hastalarda risk değerlendirmesi için faydalı olabilir (138,139). Sol dal bloğu, obezite, göğüs deformiteleri veya akciğer hastalıkları gibi özel durumlarda, farmakolojik miyokard perfüzyon görüntülemesi tercih edilir ve sestamibi, talyumdan daha iyi sonuçlar verir. Kadınlarda, meme artefaktı nedeniyle özellikle talyum kullanıldığında testin duyarlılığı daha düşüktür (15).

2.4.5.6. İnvaziv selektif koroner anjiyografi

Tanısal amaçlarla invaziv koroner anjiyografi (KAG), genellikle non-invaziv testlerin sonuç vermediği hastalarda veya belirli meslek gruplarındaki düzenleyici gereklilikler nedeniyle yapılır. Ayrıca, non-invaziv değerlendirme yüksek bir olay riski öngörüyorsa, revaskülarizasyon seçeneklerini belirlemek için KAG önerilebilir. Yüksek klinik olasılığa sahip bir hastada, medikal tedaviye yanıt vermeyen semptomlar varsa veya düşük egzersiz seviyelerinde tipik anjina gözlemleniyorsa ve ilk klinik değerlendirme yüksek olay riskini işaret ediyorsa, non-invaziv risk stratifikasyonu yapılmadan doğrudan KAG yapılması, potansiyel lezyonları belirlemek için uygun bir seçenek olabilir(103). Yaşlı hastalarda ise iskemik semptomlar yaşla birlikte azalabilir ve non-invaziv testlerin uygulanması zorlaşabilir; bu nedenle, yaşlılarda tanısal KAG genç hastalardan daha sık tercih edilebilir (140).

KAH saptanan hastalar için KAG, hastalığın yaygınlığı ve LVD ile uzun dönem prognozu belirlemek için gereklidir (141). Hastalar genellikle tek damar, iki damar, üç damar veya sol ana koroner-LAD hastalığı olanlar olarak gruplandırılır. Ayrıca, ek damar hastalığı ve LVD sağkalımı azaltır (142).

Revaskülarizasyon için aday olan hastalar, anatomik uygunluğu belirlemek amacıyla KAG gerektirir. Bu hastalar angina ve KY belirtileri gösteren veya ani ölüm ya da ciddi aritmi geçirmiş kişilerdir. Kronik koroner sendrom hastalarının çoğu bu sınıflandırmalara uymadığı için, tedavi stratejisi belirlenirken yıllık kardiyak mortalite oranı dikkate alınmalıdır. Yıllık mortalite oranı %1'in altında ise tıbbi tedavi uygulanabilir, %3'ün üstünde ise kateterizasyon gerekebilir. Bu oran %1 ila %3 arasında

olan hastalara ise ya kardiyak kateterizasyon ya da stres görüntüleme çalışması yapılmalıdır. LVD olan hastalar ise kardiyak kateterizasyon yapılmalıdır (15,103).

Fonksiyonel değerlendirme, özellikle %50-90 stenozu olan veya çoklu damar hastalığı bulunan hastalarda, invaziv koroner anjiyografi (KAG) ile birlikte yapılmalıdır (103,105,106). Çünkü anjiyografik ve hemodinamik stenoz şiddetleri genellikle uyumsuz olabilir. Fraksiyonel akış rezervi (FFR) ile KAG'nin sistematik entegrasyonu, elektif KAG geçiren hastaların %30-50'sinde yönetim stratejilerinde değişiklikler sağlanmıştır (103).

2.5. FRAKSİYONEL AKIŞ REZERVİ

2.5.1. Tarihsel Boyutu ve Nedensel Önemi

İKA, koroner darlıkların tespitinde en güvenilir yöntem olarak görülmektedir. Ancak, özellikle %40-70 aralığındaki orta dereceli tıkanıklıkların 32skemiğe neden olup olmadığını belirlemede sınırlamaları vardır (143). Basınç ölçen tellerle yapılan invaziv değerlendirmeler, lümen daralmasının yanı sıra lezyonun uzunluğu, kollateral akış ve miyokard yatağının sağlığı gibi faktörleri dikkate alarak daha doğru klinik kararlar alınmasına olanak tanır (10,144).

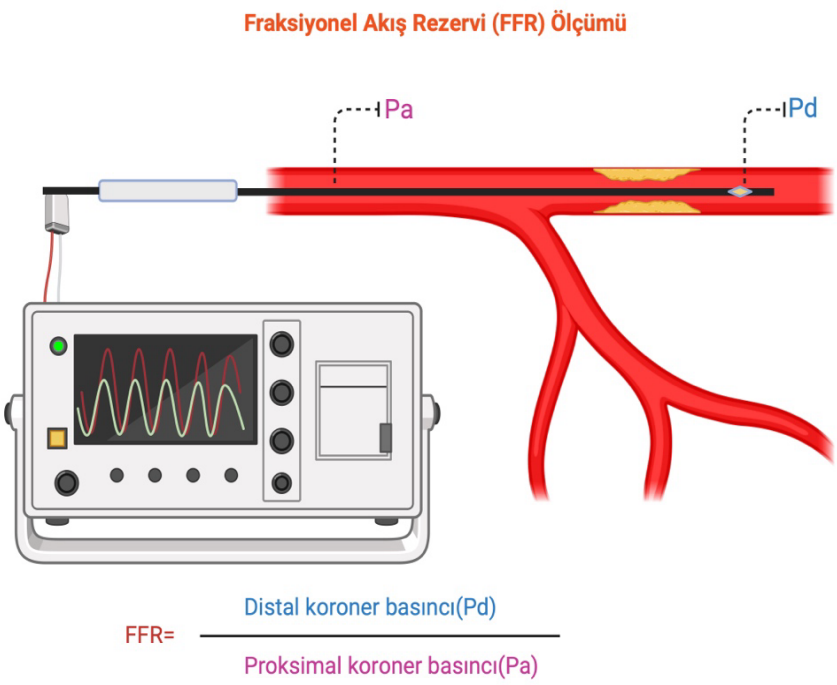
Gould ve arkadaşlarının 1974 yılında tanıttığı mutlak CFR kavramı, hiperemik ve dinlenme halindeki akımların oranını ölçerek koroner kan akışını incelemiştir (145). Ancak CFR'nin klinik uygulamada zorlukları, hemodinamik faktörler ve kalp hızından kaynaklanan normal değer değişkenlikleri nedeniyle sınırlıdır. Göreceli CFR, darlıklı bir arterdeki hiperemik akımın normal bir referans arterdeki hiperemik akıma oranını kullanarak basınç değişikliklerinden bağımsız ölçüm yapar; fakat bu yöntem normal bir referans arter gerektirir ve kolateral akımı hesaba katmaz (146). Bu eksiklikleri gidermek için FFR kavramı geliştirilmiştir (147).

2.5.2. FFR'nin Hesaplanması

FFR, darlıklı bölgede elde edilebilecek maksimum akımı, aynı bölgedeki normal bir arterdeki maksimum akıma bölerek epikardiyal darlığın etkilerini daha doğru bir

şekilde yansıtır. FFR, farmakolojik vazodilatasyon sırasında ortalama arteriyel basınç (P_a), distal koroner basınç (P_d) ve santral venöz basınç (P_v) ölçülerek hesaplanır ve epikardiyal koroner darlığın miyokardiyal perfüzyon üzerindeki etkisini değerlendirir. FFR'nin değeri normal koşullarda 1.0 olduğunu ve büyük koroner arterlerin sağlıklı durumda çok az direnç gösterdiğini deneysel olarak doğrulandı, azalmış FFR değeri normal referans dağılımına ihtiyaç duymadan değerlendirilebilir (10,147)(**Şekil 3**).

FFR, bir epikardiyal stenozun distal kısmındaki maksimum miyokardiyal kan akışının, stenoz mevcut olmasaydı bu değerin oranı olarak tanımlanır. Başka bir deyişle, FFR, epikardiyal lezyonun mevcut olduğu durumlarda normal maksimum akışın ne kadarının korunabildiğini gösterir (147).



Şekil 3. Fraksiyonel Akış Rezervi (FFR) ölçümü gösterimi

Bir koroner arterin ve ona bağlı miyokardın FFR hesaplamaları şu şekilde yapılır: $FFR=(P_d-P_v)/(P_a-P_v)$ Burada P_a, P_d ve P_v maksimum vazodilatasyon sırasında alınırken, FFR tanısal işlemler sırasında da hesaplanabilir. FFR, antegrad ve kolateral katkıları maksimum miyokardiyal perfüzyona yansıttığı için klinik açıdan önemli bir

akım indeksidir. Hesaplama, miyokard akışının koroner basınçla doğru orantılı olduğunu ve venöz basıncın ihmal edilebilir olduğunu, ayrıca epikardiyal ve mikrodamar dirençlerinin sırasıyla nitrat ve adenozinle en aza indirildiğini varsayar (10,147). Bu nedenle klinik pratikte P_v hesaplanması ihmal edilerek $FFR=(P_d)/(P_a)$ olarak hesaplanır (147).

2.5.3. Klinik Perspektif ve FFR'nin Tanısal Doğruluğu

Koroner stenozların revaskülarizasyonuna yönelik kararların sadece anjiyografik bulgulara değil, aynı zamanda geri dönüşümlü miyokard iskemisini gösteren non-invaziv veya invaziv kanıtlara dayandırılması gerektiği iyi bilinmektedir (148–150).

KAG'de tespit edilen orta dereceli koroner darlıkların hemodinamik önemini belirlemek için FFR önemli bir girişimsel tanı aracıdır. İşlemin, sonuçların güvenilirliği açısından deneyimli bir ekip tarafından uygun tekniklerle yapılması son derece önemlidir (10,147,151).

Fonksiyonel açıdan önemsiz bir lezyonun FFR'nin ölçümüne dayalı olarak revaskülarizasyonunun ertelenmesinin, özellikle uzun vadede güvenli olup olmadığı tartışılmıştır. Bu tartışmada, gelecekte plak rüptürü olasılığına dair kaygılar önemli bir yer tutmuştur (30,152). Asemptomatik 60 yaşındaki erkeklerin rasgele bir popülasyonunda koroner arter darlığı prevalansı %20 olduğundan, bazı hastalarda noninvaziv stres testlerin negatif sonuçlarına rağmen anatomik nedenlerle PKG uygulanması, koroner lezyonun tesadüfi bulunması ve PKG'nın gereksiz yapılması durumunu oluşturur (10,147).

DEFER çalışması, FFR'nin koroner girişimlerde yol gösterici olarak uygunluğunu araştıran ilk randomize kontrollü çalışmaydı. 2001'de yayımlanan DEFER çalışması, FFR değeri 0.75 ve üzeri olan darlıklarda revaskülarizasyonun ertelenmesinin güvenli olduğunu (7) ve 15 yıllık verilerde geç dönemde olumsuz bir değişim olmadığını gösterdi (30). FAME çalışması, FFR rehberliğinde yapılan PKG'nin, çoklu damar hastalığı olan stabil iskemik kalp hastalığı hastalarında, anjiyografi rehberliğinde yapılan PKG'ye göre 1 yıllık ölüm, ME veya revaskülarizasyon oranlarını önemli ölçüde azalttığını gösterdi (10). FAME-2 çalışması ise, stabil iskemik koroner hastalığı olan hastalarda, FFR-aracılı

PKG'nin optimal medikal tedaviye (OMT) kıyasla ölüm, ME veya acil revaskülarizasyon oranlarını belirgin şekilde iyileştirdiğini ve bu iyileşmenin büyük oranda acil revaskülarizasyondaki azalmadan kaynaklandığını ortaya koymuştur (10,153). FAME-2 çalışmasında uzun dönem sonuçlarına bakıldığında; 5 yıl sonunda, MI ve ölüm oranları FFR-aracılı PKG ve OMT gruplarında benzerken, FFR rehberliğinde PKG grubunda toplam MI ve spontan MI oranları OMT grubundan daha düşüktür. 3 yıl sonunda, FFR-aracılı PKG angina semptomlarını daha iyi hafifletmiş ancak 5 yıl sonunda bu fark azalmış ve OMT grubunun %51'i revaskülarizasyon geçirmiştir (10). FAME-2'de OMT ile tedavi edilen hastalar arasında FFR değerlerine göre stratifiye edilmiştir. FFR değerleri düştükçe, iskemi derecesi artmakta ve MACE (major adverse cardiovascular events) oranları yükselmektedir (10). FAME ve FAME-2 çalışmaları sonucunda FFR rehberliğinde PKG stratejisinin klinik etkinliğini, güvenliğini ve maliyet-etkinliğini kanıtlamıştır (10). FFR aracılı revaskülarizasyon, önde gelen kılavuzlar tarafından stabil iskemik koroner hastaları için önerilmekte olup, hem stabil iskemik koroner hastalık hem de AKS (non-külprit darlıklar) için uygun kullanım kriterleri tarafından desteklenmektedir (10,154). DEFER çalışmasının sonuçlarıyla birleştirildiğinde, FAME çalışmaları son on yıl içinde koroner fizyoloji rehberliğinde revaskülarizasyon için yeni bir çağın başlamasına öncülük etmiştir (10).

FAME çalışmalarındaki FFR eşik değeri tartışmalıdır. Eleştirmenler, DEFER çalışmasındaki <0.75 eşik değerinin daha doğru olduğunu savunurken, FAME araştırmacıları ≤0.80 değerini seçerek daha fazla iskemi üreten darlığı tedavi etmeyi hedeflemiştir. Ayrıca, iskemik eşiğin 0.75'ten 0.80'e çıkarılmasının duyarlılığı artırırken özgüllüğü önemli ölçüde etkilemediği bulunmuştur (10). FFR değeri 0.75 iskemik testlerle doğrulanmış, 0.80 ise klinik kararlar için kabul edilen bir sınır değeri olmuştur. Ancak, 0.76 ile 0.80 arasındaki değerler için revaskülarizasyon kararı hala tartışmalı olduğundan gri alan olarak belirlenmiştir (154).

2016 yılında yayınlanan bir çalışma, 0.76 ile 0.80 arasındaki gri bölgede FFR değeri olan izole koroner stenozlu hastaların tedavi stratejilerini ve sonuçlarını değerlendirmiştir. Gri bölgede FFR'ye sahip tek damar hastalığı olan hastalar, sadece medikal tedavi ile tedavi edildiklerinde, ölüm veya ME riskinin iki katına çıktığı belirlenmiştir. FFR değeri arttıkça majör KV olay riski azalmakta ve gri bölge hastaları FFR >0.80 olanlara kıyasla daha yüksek risk taşımaktadır. Artan risk sadece proksimal

koroner stenozlarda gözlemlenmiştir. Bu veriler, 0.80 FFR eşik değerinin önemini ve FFR ≤0.80 olan stenozların revaskülarizasyon stratejisini desteklemektedir (154).

İskemi tanısı için güvenilir bir non-invaziv stres testi bulunmadığından, 1996'da Pijls ve ekibi %95'in üzerinde tanısal doğruluğa sahip bir referans standart oluşturmak için bisiklet egzersiz testi, stres EKO ve tallium sintigrafisini birleştirdiler (147). Bu referans ile karşılaştırıldığında, FFR eşiğinin 0.75'in altında olması iskemiyi %93 doğrulukla tespit etmiştir (duyarlılık %88, özgüllük %100) (10).

Koroner fizyolojiye dayalı PKG klinik uygulamada yeterince kullanılmamaktadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, PKG yapılan orta şiddetteki koroner lezyonların yalnızca %6.1'inde FFR kullanılmıştır (31). Bu yetersiz kullanımın nedenleri arasında maliyet, prosedür süresine olumsuz etkisi olduğu algısı, adenosin kaynaklı hipereminin olumsuz etkisi ve teknolojiyi anlama eksikliği yer almaktadır. Ancak FAME çalışması FFR'nin gereksiz PKG'yi önleyerek işlem sürelerini kısaltabileceğini göstermiştir. Ayrıca, nonhiperemik basınç oranlarının kullanımı, hiperemiyi bir engel olmaktan çıkarmıştır (144).

2.6. ELEKTROKARDİYOGRAFİK BAZI İSKEMİ BELİRTEÇLERİ

Kardiyak riskleri değerlendirmede kullanılan çeşitli araçlar mevcuttur. EKG, farklı kardiyak morbidite risklerini ve genel mortaliteyi etkili bir şekilde sınıflandırmak için kanıtlanmış bir yöntemdir; çünkü EKG hem düşük maliyetli hem de non-invaziv bir testtir, hızlıca uygulanabilir ve sonuçlar hemen elde edilebilir (27). Stabil KAH ve normal LV fonksiyonu olan hastalarda, EKG ile KAH'nın varlığı ve derecesi belirlenebilir (155). Vektör kardiyografi (VCG) ise, dijital EKG teknolojisinin gelişmesiyle yeniden önem kazanan eski bir analiz yöntemidir. VCG, kalbin elektriksel vektörlerinin kardiyak döngü boyunca nasıl hareket ettiğini döngüler halinde görselleştirir. Bu yöntemle, QRS döngüsü depolarizasyonu, T döngüsü ise repolarizasyonu temsil eder (27).

Normalde elektriksel aktivite ve iyileşmenin dengeli bir şekilde düzenlenmesi, ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon eksenlerinin aynı yönde olmasını sağlar ve bu da keskin bir QRS ekseni ile sonuçlanır. Kronik iskemik miyokard, lokal purkinje liflerinde iletim gecikmesine ve ventrikülün kısmi depolarizasyon ve repolarizasyonuna yol açarak miyokardın yavaş aktivasyonuna neden olur. Bu yavaş aktivasyon,

depolarizasyon ve repolarizasyon homojenliğinin instabilitesinin başlıca sebeplerinden biridir. Sonuç olarak, iskeminin neden olduğu hasarlı veya heterojen miyokard bölgeleri anormal ventriküler repolarizasyona yol açar ve genişlemiş bir QRSTa meydana gelir (29).

VCG, 1920'lerde Mann tarafından geliştirilen bir yöntemdir ve kalp vektörlerini döngülerle görselleştirir. Einthoven'un vektör konsepti temel alınarak Frank sistemi gibi çeşitli ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir. 1934'te Wilson, spasyal QRSTa'yı "ventriküler gradyan" olarak tanımlayarak bu açının repolarizasyon anormalliklerini ve kardiyak hastalıkları değerlendirmede önemli bir araç olduğunu ortaya koymuştur. QRSTa, ventriküler gradyanı tamamlayarak hem birincil hem de ikincil repolarizasyon anormalliklerini incelemekte kullanılabilir (27).

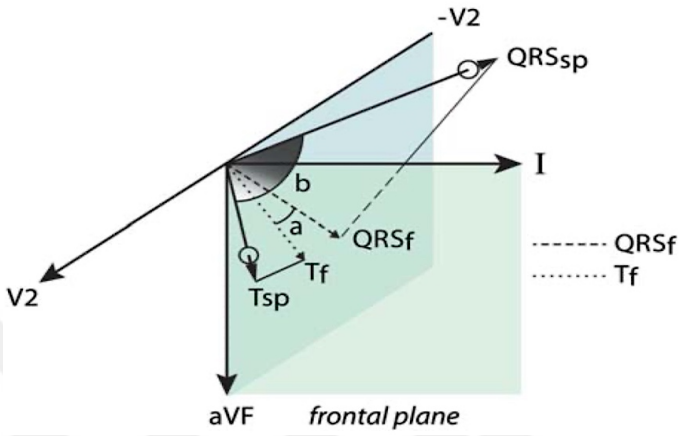
QRSTa'nın genişliği, çeşitli popülasyonlarda ani aritmik ölüm, KY nedeniyle hastaneye yatış ve genel mortalite gibi olumsuz kardiyak olaylarla ilişkilidir. Geniş QRSTa, klinik olarak anlamlı koroner ateroskleroz ve hemodinamik olarak önemli koroner tıkanıklık ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (27,29,156,157).

2.6.1. Spasyal QRS-T Açısı ve Planar Frontal QRS-T Açısı

Spasyal QRSTa, VCG'nin manipülasyonlarıyla türetilebilen bir parametredir. Kısaca, VCG ya ortogonal Frank elektrotları ile oluşturulur ya da dijital 12 derivasyonlu EKG'den dönüştürülür. Bu açı, spasyal "zirve" QRS-T (SP QRS-T) açısı olarak doğrudan ölçülme ya da spasyal "ortalama" QRS-T (SM QRS-T) açısı olarak hesaplanma şeklinde iki farklı yöntemle elde edilebilir. XYZ lead'lerinin doğrudan erişilemediği durumlarda, spasyal QRSTa'yı hesaplamak için aVF, V2, V5 ve V6 lead'lerini kullanan basit bir yöntem geliştirilmiştir (27).

Üç boyutlu spasyal QRS ve T vektörlerinin frontal düzleme projeksiyonu, sırasıyla frontal QRS ve T vektörlerini üretir. Frontal QRS ve T vektörleri arasındaki açı, frontal QRSTa olarak adlandırılır (**Şekil 4**). Frontal QRSTa, standart 12-kanal EKG'den frontal düzlemdeki QRS ekseni ile T ekseni arasındaki farkın mutlak değeri olarak kolayca hesaplanabilir. Eğer bu fark 180 dereceyi aşarsa, frontal QRSTa, 360°'den frontal düzlem QRS ekseni ile T ekseni arasındaki farkın mutlak değerinin çıkarılması ile bulunur. Sağlıklı bireylerde QRSTa'nın cinsiyet ve yaşa göre değiştiği belirtilmektedir.

Kadınlar genellikle daha küçük bir başlangıç açısına sahipken, yaş ilerledikçe her iki cinsiyette de bu açı genişlemektedir. Normal spasyal QRSTa'ları genellikle frontal açılardan daha büyük olup, ölçüm yöntemine ve popülasyona göre farklılık göstermektedir (27).



Şekil 4. Frontal ve Spasyal QRS-T açılarının vektörel gösterimi - Macfarlane P.W.'den **QRS_{sp}**: spasyal QRS vektörü, **T_{sp}**: spasyal T vektörü, **a**:QRS_f-T_f vektörleri arasındaki açı, **b**:QRS_{sp} -T_{sp} vektörleri arasındaki açı, **QRS_f**: spasyal QRS vektörünün frontal planar projeksiyonuyla oluşan vektör, **T_f**: spasyal T vektörünün frontal planar projeksiyonuyla oluşan vektör,

2.6.2. Spasyal ve Frontal QRS-T Açılarının Risk Analizindeki Karşılaştırmalı Prognostik Değeri

QRSTa, miyokardiyal depolarizasyon ile repolarizasyon heterojenliğini gösteren yeni bir belirteç olarak sunulmuştur. Geçici iskemik epizodlarla bağlantılı olarak obstrüktif koroner arter stenozunun ventriküler eksen değişikliklerine yol açtığı gösterilmiştir (29).

Frontal QRSTa, spasyal QRSTa'ya eşdeğer bir prediktör olarak, genel popülasyonda mortaliteyi, kadınlarda KVH riskini ve LV fonksiyonu azalmış hastalarda aritmik olayları tahmin etmede kullanılır (157). 2011 yılında yapılan çalışmada, spasyal QRSTa'nın frontal QRSTa'ya kıyasla kardiyak hastalıkları daha iyi öngördüğü ve bu nedenle spasyal QRSTa'nın daha güvenilir bir tanısal yöntem olduğu bulunmuştur (17).

Prognostik değerle ile ilgili yapılan çalışmalarda spasyal QRSTa'nın ventriküler taşiaritmiler ve kardiyak ölüm riskini öngörmede frontal açıdan daha güçlü bir öngörücü

olduğu belirtilmiştir. Ayrıca, spasyal QRSTa'nın kadınlarda daha yüksek ölüm ve yeni KKH riskini öngördüğü gösterilmiştir. Ancak 2012 yılında yapılan bir başka çalışmada frontal QRSTa'nın sadece erkek popülasyonda öngörücü olduğu bulunmuştur. Bu sonuç bu açının sadece kadın popülasyonda anlamlılığını gösteren ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) çalışması ile uyumsuzdur. Farklı çalışmaların sonuçları arasındaki uyumsuzlukların, normal değerler için kullanılan farklı aralıklardan kaynaklandığı vurgulanmıştır (27). Daha büyük bir QRSTa, depolarizasyon ve repolarizasyon arasındaki uyumsuzluğun ve dolayısıyla anormal ve heterojen ventriküler repolarizasyonun göstergesidir. Bu repolarizasyon anormallikleri, hasarlı veya homojen olmayan miyokard bölgelerinden kaynaklanır ve daha ağır hastalığı olan kişileri belirler. Sonuç olarak, bu anormallikler hastaları artan ventriküler aritmiler ve KV olaylar riski altına sokar (157).

Frontal QRSTa'nın, belirgin EKG değişiklikleri ortaya çıkmadan önce repolarizasyon anormalliklerini tespit etmede etkili olduğu kanıtlanmıştır (29).

İzole LAD arter stenozu olan hastalarda, düşük FFR değerinin mevcut olduğu durumlarda frontal QRSTa'nın anlamlı derecede genişlediği ve bu grupta QT aralığının, normal FFR değerine sahip hastalara göre daha uzun olduğu tespit edilmiştir (29).

QRSTa'yı diğer EKG parametreleriyle risk tahmini açısından karşılaştıran çalışmalarda QRS aralığı ile QTc aralığının da risk değerlendirmesinde önemli olduğu bulunmuştur. Ancak, QRSTa diğer parametreler eklenmiş olsa bile güçlü bir tahmin edici olarak öne çıkmıştır ve normal QRS ve QTc aralığına sahip hastalarda bile prognostik bilgi sağladığı belirlenmiştir (157).

FFR ölçümü, iskeminin derecesini ve önemini belirlemek için kritik bir parametredir. Yapılan bir çalışmada, adenosinden sonraki FFR değerinin QRSTa ile negatif korelasyon gösterdiği ortaya konmuştur. Bu, geniş QRSTa'nın iskeminin artmasıyla daha belirgin hale geldiğini göstermiştir (29).

Dikkate değer bir şekilde, QRSTa kötü prognozun diğer geleneksel EKG göstergeleri (ST depresyonu, T dalgası inversiyonu, EKG kriterlerine göre LV hipertrofisi, anormal T dalga ekseni ve uzamış QTc) arasında en yüksek risk oranını taşımıştır (158).

ST yükselmesi olmayan ME hastalarını içeren bir araştırmada, QRSTa'nın KAH yoğunluğunu öngörmede bağımsız bir gösterge olduğu sonucuna varılmıştır (18).

2.6.3. QT Aralığı ve Düzeltilmiş QT Aralığı

EKG, kardiyak GA'nın değerlendirilmesinde ilk, basit, maliyet etkin ve evrensel bir "başucu" aracıdır. EKG'nin çeşitli parametreleri arasında QTc aralığı kolaylıkla hesaplanabilir (103).

QT intervali, QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar uzanan süredir. Bu süre, ventriküllerin hem depolarizasyon hem de repolarizasyon sürelerinin toplamıdır. U dalgaları sol göğüs derivasyonlarında belirgin, D2 derivasyonunda ise daha az belirgindir. QT intervali genellikle D2 derivasyonunda ölçülür. QT intervali cinsiyet, yaş ve kalp hızına göre farklılık gösterir. Bu nedenle, QT intervalinin düzeltilmiş hali olan QTc hesaplamasında genellikle Bazett formülü kullanılır ($QTc = QT/\sqrt{RR}$). Stabil sinüs ritminde, QTc > 0.44 saniye anormal kabul edilir (159). Bazı araştırmalarda QTc için normal değerler yetişkin erkekler için 350 ila 450 milisaniye, yetişkin kadınlar için ise 360 ila 460 milisaniye arasında olduğu belirtilmiştir. Ancak sağlıklı kişilerin %10-20 kadarının QTc değerleri bu aralığın dışında olabilir (160).

QT aralığı, ventriküler repolarizasyonu yansıtan bir ölçüttür ve uzamış QT aralığı değerleri iskemiyi gösterebilir (24). Yapılan bir meta-analizde, QT aralığının uzamasının koroner aterosklerotik hastalık ve olumsuz KV sonuçlarla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu bulgu, klinik olarak belirgin KVH'si olmayan 6273 katılımcının değerlendirildiği MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) çalışmasında da doğrulanmıştır (160,161).

Klinik çalışmalar, miyokard iskemisi ile QTc aralığı arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Nowinski ve arkadaşları, elektif koroner anjiyoplasti yapılan hastalarda balonun şişirilmesi sırasında geçici miyokard iskemisinin QT aralığını uzatarak ventriküler repolarizasyon değişikliklerine neden olduğunu bildirmişti (23).

2021 yılında Güney Kore'de yapılan bir çalışma, şüpheli anjina ile başvuran hastalar arasında obstrüktif KAH'yi değerlendirmede QT uzamasının prediktif değerini araştıran ilk çalışmadır. Çalışma, QTc aralığının obstrüktif KAH'nin varlığı ve şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir ve QTc aralığını içeren yeni bir risk skoru modelinin,

geleneksel risk skorlarına kıyasla obstrüktif KAH'nin saptanmasında daha yüksek bir tahmin gücü sunduğunu ortaya koymuştur (24).

Akut miyokard iskemisi, miyokardın repolarizasyon heterojenliğini artırarak QTc aralığını uzatabilir. Sempatik ve nörohormonal sistemlerin QT uzaması ile ilişkili olduğu, ayrıca iskemik miyokardda artmış katekolamin seviyelerinin QT uzamasına neden olabileceği öne sürülmüştür (161,162).

Sonuç olarak repolarizasyon belirteçleri olan QRSTa ve QT aralığının, koroner tıkanıklığın hemodinamik önemini değerlendirmede korelasyon gösterdiği ve invaziv prosedürler öncesinde iskemiyi tespit etmek için geniş bir kullanım potansiyeline sahip olduğu anlaşılmaktadır (29).

2.6.4. Elektriksel Açı-Zaman İndeksi (PARLA indeksi)

KAH'nin tanısal ve prognostik risk değerlendirmesinde QRSTa ve QTc'nin önemi, tek başlarına veya karşılaştırmalı olarak birçok çalışmada incelenmiş ve miyokard iskemisi ile ilişkili oldukları iyi anlaşılmıştır (18,29,163). Her iki parametrenin miyokardiyal iskemi ile ilişkisi ve bunu saptamadaki prediktif değeri farklılık göstermiştir. QRSTa'nın anemik, obez olanlarda ve normal sağlıklı bireylerde bile yaş, cinsiyet ve topluluğa göre varyasyon göstermesi, onun bir hastalık insidansı ya da prognozu hakkında prediktif değerinin araştırıldığı çalışmalarda sınırlamalara yol açabilir. QTc'nin bahsedilen durumlar için daha az değişken bir parametre olması, bu sınırlamaların etkisini minimalize ederek QRSTa ile beraber kullanımında daha iyi bir prediktör parametre olabileceğini düşündük. Ayrıca, QRSTa'nın ve QTc'nin normal olduğu hastalarda dahi prognostik değerinin olması, bu iki parametrenin kombine kullanımını desteklemektedir.

Bu bilgiler ışığında, miyokard iskemisi ile olan ilişkilerinin prediktif değerini ve bunu saptamadaki sensitivite ve spesifisiteyi artırmak amacıyla QRSTa'nın mutlak değeri ile QTc'nin toplam değeri olarak "elektriksel açı-zaman indeksini" (Prediction of Ischemia via Angle of QRS-T and corrected QT Length Assessment = PARLA indeksi) tanımladık. Bu yeni indeksin, SAP tanısı sonrası KAG'de saptanan izole LAD ara

lezyonlarının ciddiyetini anlamada QRSTa ve QTc'ye göre daha öngördürücü olduğunu varsaydık.

Elektriksel Açı-Zaman İndeksi =I Frontal QRSTa + QTc

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. ÇALIŞMA TASARIMI VE HASTA SEÇİMİ

7 Ocak 2019 ve 31 Ocak 2024 tarihleri arasında Ankara Şehir Hastanesi Kardiyoloji kliniğine GA ile ayaktan başvuranlar arasından detaylı öykü, fizik muayene, laboratuvar kan testleri ve non-invaziv kardiyak testler sonrası stabil KAH ön tanısı ile KAG yapılmış hastalar retrospektif incelendi. KAG'de izole %50-70 LAD darlığı olup hastalardan hemodinamik anlamlılığı değerlendirmek için FFR uygulananlar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya belirlenen kriterlere uygun toplamda 241 hasta dahil edildi. Bunların 61'i FFR ≤0.8 (hasta grubu) olan grupta 180'i ise FFR >0.8(kontrol grubu) olan gruptaydı. Çalışmada dışlama kriterleri olarak; daha önceden PKG yapılması ya da koroner bypass olması, AKS ile başvurması, tam ya da inkomplet sol dal bloğu veya sağ dal bloğu olması, atrial fibrilasyon ya da flutter olması, bilinen kardiyomiyopati olması, orta-ciddi kapak hastalığı olması, EKG'de patolojik Q varlığı olması, EKG'de net bir şekilde analiz edilemeyen QRS ve T aksları olması ve LAD dışında diğer koronerlerin herhangi birinde > % 50 darlık olması olarak belirlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların KAG öncesi döneme ait hastane arşivlerindeki tüm veriler incelenmiştir. Demografik özellikleri (yaş, cinsiyet, boy, kilo, VKİ) ve hipertansiyon, diyabet, sigara içme gibi risk faktörleri, LV ejeksiyon fraksiyonu ile biyokimya ve hemogram verileri kaydedilmiştir. Tam kan sayımı, serum kreatinin, üre, ürik asit, AST, ALT, toplam kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid ve serum elektrolit seviyelerini içeren biyokimyasal analizler değerlendirilmiştir.

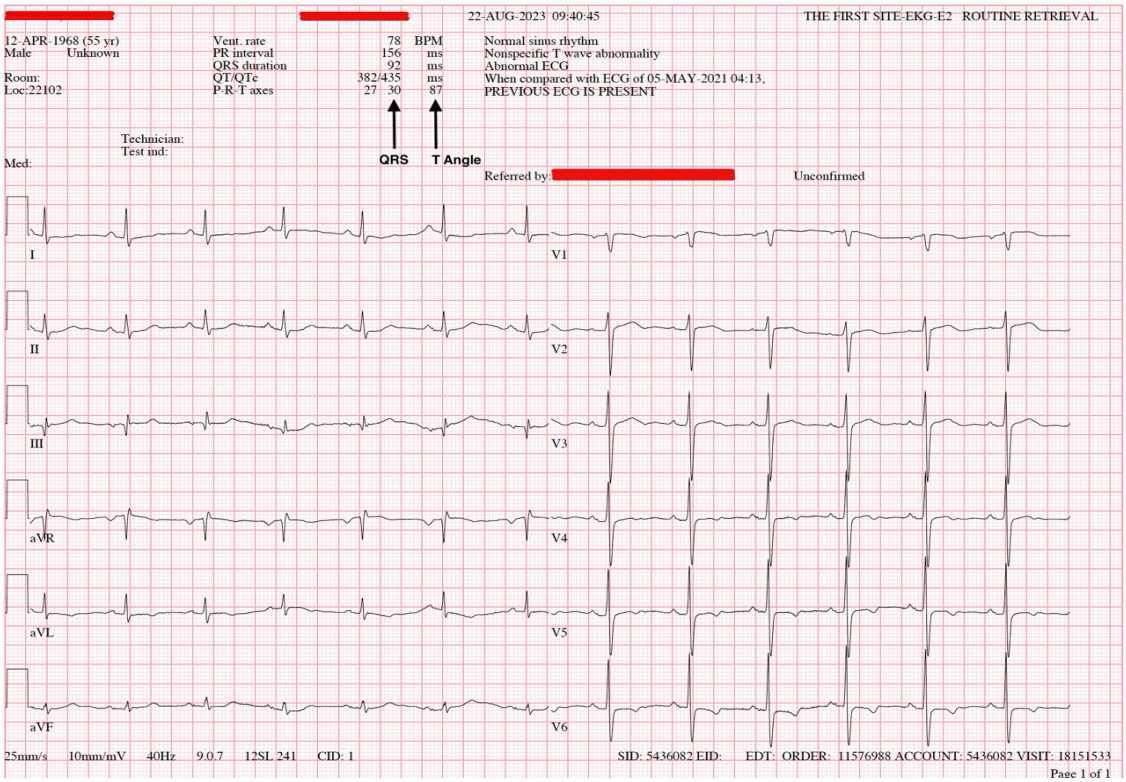
Çalışmamız Sağlık Bakanlığı Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından değerlendirilmiş ve onaylanmıştır (Karar numarası: E2-24-6204 Tarih: 07.02.2024).

3.2. ELEKTROKARDİYOGRAFİ ÖLÇÜMLERİ

Hastaların EKG'leri ayaktan başvuru sırasında ve anjiyografi öncesinde supin pozisyonunda kayıtları alındı. Ölçümler, standart bir EKG cihazı (MAC 2000, GE Medical Systems Information Technologies, Wisconsin, U.S.A.) kullanılarak 25 mm/sn

hızında, 10 mm/s voltaj ile gerçekleştirildi ve retrospektif olarak hastane arşivi ve dijital ortam kayıtlarından incelendi.

Frontal QRS aksı ve T aksı, EKG cihazının otomatik rapor kısmından elde edildi. Bu açılar kontrol edildi. Frontal QRSTa, QRS aksı ile T aksı arasındaki mutlak fark olarak tanımlandı (frontal QRSTa=QRS aksı – T aksı) (**Şekil 5**). Eğer bu açı 180°'yi geçerse, mevcut açı 360°'den çıkarılarak tekrar hesaplandı. QT aralığı, milisaniye cinsinden, izoelektrik hattında Q dalgasının başlangıcı ile T dalgasının sonu arasındaki mesafe olarak ölçüldü ve U dalgalarının bulunduğu EKG'lerde, T ve U dalgaları arasındaki en düşük nokta T dalgasının sonu olarak kabul edildi. Net bir şekilde belirlenemeyen derivasyonlar analiz edilmedi. Kalp hızlarına göre 60-100/dk arasında olanlar Bazett formülü (QT/√R-R) ile kalp hızı < 60/dk ve >100/dk olanlar ise Fridericia formülü [QT/($RR^{0.33}$)] kullanılarak QTc ölçüldü.



Şekil 5. Frontal QRS-T açısının nasıl ölçüldüğünü gösteren bir EKG örneği. QRS ve T eksenleri otomatik olarak belirlenmiştir (oklarla gösterilmiştir). Ardından, frontal QRS-T açısı, frontal düzlemdeki QRS ve T eksenleri arasındaki farkın mutlak değeri olarak hesaplanmıştır (frontal QRS-T açısı = |QRS ekseni − T ekseni|). Yukarıda gösterilen hastanın EKG'sinde, frontal QRS-T açısı = |30° (QRS ekseni) − 87° (T ekseni)| = 57° olarak hesaplanmıştır. QTc=435 msn olup, PARLA indeksi= 57(frontal QRS-T açısı mutlak değeri)+435 (QTc)=492 olarak bulundu.

Elektriksel Açı-Zaman İndeksi de (Prediction of Ischemia via Angle of QRS-T and corrected QT Lenght Assessment=PARLA indeksi) frontal QRSTa mutlak değeri ile QTc'nin toplanması ile hesaplandı (**Şekil 5**): *PARLA İndeksi= QTc(msn) + QRSTa mutlak değeri*

Frontal QRSTa otomatik olarak ölçülürken, PR aralığı, QRS süresi, QT ve QTc aralığı ölçümleri, hasta verilerinden habersiz iki farklı kardiyolog tarafından, MUSE (GE Healthcare Kardiyoloji Bilgi Sistemi) uygulaması üzerinden, 4 kat büyütülmüş EKG görüntüleri ile DFR Calipers (A.J. Rogers, Stanford Üniversitesi tarafından geliştirilen yazılım programı) entegre edilerek gerçekleştirildi.

3.3. SELEKTİF KORONER ANJİYOGRAFİ

Çalışmaya uygun olan ve KAG yapılmasını kabul eden tüm hastalara standart Judkins tekniği ile (Optima IGS 320; GE Hualun Medical Systems, Beijing, China) femoral veya radial yoldan selektif sol ve sağ KAG yapıldı. Tüm anjiografik veriler iki kardiyolog tarafından bağımsız şekilde incelendi.

3.4. FRAKSİYONEL AKIŞ REZERVİ

KAG işlemi sonrası izole orta dereceli (%50 - %70) LAD proksimal ya da mid darlık saptanan hastalara darlığın fonksiyonel hemodinamik değerlendirme için FFR işlemi yapıldı. İntra-arteriyel 5000 U heparin bolusu uygulandıktan sonra, yan delikleri olmayan yönlendirici bir kateter kullanılarak sol ana koroner arterin ostiumu kanüle edildi. LAD arter stenozundan önce yerleştirilen ve kalibre edilen basınç izleme kılavuz teli (Verrata Plus, Volcano, San Diego, CA, ABD) daha sonra lezyonun distal arter yatağına geçirildi ve adenosin uygulanmadan önce bazal distal intrakoroner basınç kaydedildi (**Şekil 6-A)**. FFR, maksimal hiperemi sırasında yönlendirici kateterin ucunda ölçülen distal koroner basınç ile proksimal koroner veya aortik basınç oranı olarak tanımlandı. FFR değeri ≤0.80, düşük FFR ve fonksiyonel olarak anlamlı miyokard iskemisi olarak kabul edildi (**Şekil 6-B)**. Bu oran >0.80 ise, FFR değerinde daha fazla azalma gözlenene kadar ardışık adenosin dozları ile maksimal hiperemi elde edildi. FFR değerlerine göre hastalar, hasta (FFR değeri >0.80) ve kontrol (FFR değeri ≤0.80) olarak iki gruba ayrıldı.



Resim A **Resim B**

Şekil 6. FFR ölçümünün sonuçlarının monitörize edilmesi. Resim **A**'da bazal FFR ölçümü, Resim **B**'de ise adenozin uygulanması sonrası son FFR ölçümü görülmektedir.

3.5. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS yazılımı (IBM SPSS Statistics for Windows, sürüm 26.0, IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kategorik değişkenler için Pearson ki-kare testi veya Fisher'ın kesin testi uygulanmıştır. Değişkenlerin dağılımını analiz etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanılmıştır. Veriler normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama±standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için medyan (25. ve 75. persentil) ve kategorik değişkenler için n (%) olarak ifade edilmiştir. Normal dağılım göstermeyen nicel değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösteren iki grup arasındaki ortalamaların karşılaştırılmasında ise Student's t-testi kullanılmıştır. QTc,frontal QRSTa ve PARLA indeksi kesme değerinin hem duyarlılık hem de özgüllük açısından koroner arter lezyonunun hemodinamik önemini belirlemek amacıyla Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi gerçekleştirilmiştir. Düşük FFR değerinin bağımsız prediktörlerini belirlemek için çok değişkenli lojistik regresyon analizi yapılmıştır. *p-değeri <0.05* istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Hastanemiz arşiv ve veritabanı kayıtları retrospektif olarak incelendi. 2019 -2024 yılları arasında ayaktan başvurup KAH ön tanısı ile KAG yapılan hastalardan izole orta dereceli LAD darlıklarının hemodinamik fonksiyonel değerlendirilmesinde FFR uygulanan 241 hasta çalışmaya dahil edildi.

FFR gruplarına(FFR≤0.8, FFR>0.8) göre bazal demografik, kan laboratuvar test sonuçlarına ve EKG parametrelerine ait betimsel istatistiksel normal dağılım analizin sonuçları **Tablo 4 ve 5**'te verilmiştir. FFR>0.80 olan gruptaki parametrelerden kilo, LVEF, bazal FFR, kalp hızı, PR mesafesi, QRS süresi, frontal QRSTa, glukoz, üre, AST, ALT, magnezyum(Mg) sodyum (Na) Trigliserid, WBC ve platelet(Plt) normal dağılım göstermemektedir. FFR≤0.8 olan gruptaki parametrelerden yaş, boy, VKİ, son FFR değeri, QRS açısı, T açısı, QTc, PARLA indeksi, kreatinin, kalsiyum, potasyum,Total Kolesterol, HDL, LDL, hemoglobin(Hb) normal dağılım göstermektedir. 241 hastanın 154'ü erkek, 87'si kadındır. Değerlendirmeye alınan hastalar arasında yaş aralığı 31 ile 80 arasında değişmekte olup, tüm hastaların ortalama yaşı 58.43±9.56 yıl olarak hesaplanmıştır. FFR>0.8 olan grubun yaş ortalaması 58.51±9.84 yıl, FFR≤0.8 olan grubun yaş ortalaması ise 58.19±8.74 yıldır. Ayrıca, tüm hastaların ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 29.35±5.06 kg/m², FFR>0.8 gruptaki hastaların ortalama VKİ 29.44±4.83 ve FFR≤0.8 gruptakilerin ortalama VKİ 29.09±5.70 olarak bulunmuştur. Ekokardiyografik değerlendirmede ise hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ortalaması %57.34±6.65 olarak belirlenmiştir.

Tüm hastaların bazal FFR değeri ortalaması 0.89±0.06; son FFR değeri ortalaması 0.85±0.07 saptandı. EKG parametrelerinden kalp hızı minimum 47 *atım/dk* maksimum 152 *atım/dk* idi ve kalp hızı ortalaması 74.51±16.32 *atım/dk*; FFR>0,8'taki hastaların kalp hızı ortalaması 58.51±9.84 diğer gruptakilerin ortalaması ise 58.19±8.74 bulundu. QTc aralığı süresinin genel ortalaması 407.46±26.44 *msn* hesaplandı; FFR gruplarına göre >0.8 olan grupta 397.76±21.78 ve FFR≤0.8 olan grupta 432.57±22.28 bulundu. Frontal QRSTa'nın ortalaması 24.63±21.76 *°;* FFR gruplarına göre >0.8 olan grupta 20.48±17.41 ve ≤0.8 olan grupta ise 36.98±27.83 bulundu. PARLA indeksi değerinin tüm hastalardaki ortalaması 431.71±36.03; FFR gruplarına göre >0.8 olan grupta 418.23±26.31 ve ≤0.8 olan grupta 469.56±34.52 bulundu.

Kan biyokimyasal parametrelerinden kreatinin değerinin genel ortalaması 0.86±0.16 *mg/dL;* FFR gruplarına göre ortalamaları >0.8 olan grupta 0.85±0.16 *mg/dL* ve ≤0.8 olan grupta 0.89±0.15 *mg/dL* bulundu. LDL kolesterol değerinin genel ortalaması 112.21±38.39 *mg/dL;* FFR gruplarına göre ortalamaları >0.8 olan grupta 111.22±36.16 *mg/dL* ve ≤0.8 olan grupta 115.15±44.54 *mg/dL* bulundu. Hemogram parametrelerinden hemoglobin değerinin genel ortalaması 14.09±1.55 *g/dL*; FFR gruplarına göre ortalamaları >0.8 olan grupta 14.07±1.53 *g/dL* ve ≤0.8 olan grupta 14.15±1.61 *g/dL* bulundu. Beyaz kan hücreleri (WBC) değerinin ortalaması 7.96±2.30 $x10^9/L$; FFR gruplarına göre ortalamaları >0.8 olan grupta 7.87±2.23 $x10^9/L$ ve ≤0.8 olan grupta 8.21±2.50 $x10^9/L$ saptandı.

Tablo 4. Bazal demografik ve klinik ölçümlere ait betimsel istatistiksel normal dağılım analizin sonuçları (Kontrol grubu, FFR>0.80)

	K-S	*p*	*Min*	*Maks.*	*Ort*	*St.Sapma*
Yaş	0.077	**0.054***	31.00	80.00	58.51	9.84
Boy (*m*)	0.062	**0.200***	148.00	189.00	167.71	9.13
Kilo (*kg*)	0.124	<0.001	45.00	146.00	82.66	14.32
VKİ (*kg/m²*)	0.073	**0.080***	18.81	49.35	29.44	4.83
LVEF *%*	0.219	<0.001	35.0	68.0	57.72	6.01
Bazal FFR değeri	0.142	<0.001	0.77	0.99	0.92	0.03
Son FFR değeri	0.075	**0.066***	.81	0.99	0.88	0.04
KH(*atım/dk*)	0.132	<0.001	47	152	73.12	13.91
PR mesafesi (*msn*)	0.087	0.016	104	202	152.76	21.28
QRS süresi (*msn*)	0.146	<0.001	68	120	86.58	10.64
QRS açısı *(°)*	0.050	**0.200***	-50	183	24.28	33.82
T Açısı *(°)*	0.073	**0.080***	-49	181	34.68	27.01
QTc (*msn*)	0.051	**0.200***	341	475	397.76	21.78
Frontal QRSTa	0.147	<0.001	0	73	20.48	17.41
PARLA indeksi	0.074	**0.072***	360	526	418.23	26.31
Glukoz (*mg/dL*)	0.209	<0.001	67.0	522.0	126.58	69.13
Üre (*mg/dL*)	0.133	<0.001	17.00	90.00	33.76	10.14
Kreatinin (*mg/dL*)	0.062	**0.200***	0.50	1.68	0.85	0.16
AST (*U/L*)	0.188	<0.001	6.0	147.0	23.45	13.63
ALT (*U/L*)	0.201	<0.001	5.0	252.0	29.24	22.25
Kalsiyum (*mg/dL*)	0.072	**0.093***	7.90	10.70	9.45	0.55
Magnezyum (*mg/dL*)	0.127	<0.001	1.30	3.30	1.87	0.23
Sodyum (*mEq/L*)	0.132	<0.001	129.0	148.0	139.92	2.72
Potasyum (*mEq/L*)	0.070	**0.200***	1.80	5.40	4.34	0.45
T.Kolesterol (*mg/dL*)	0.037	**0.200***	83.0	397.0	191.62	45.22
Trigliserid (*mg/dL*)	0.085	0.021	31.0	515.0	178.36	88.30
HDL (*mg/dL*)	0.066	**0.200***	19.0	107.0	44.40	11.83
LDL (*mg/dL*)	0.061	**0.200***	31.0	214.0	111.22	36.16
WBC (*x10⁹ /L*)	0.112	<0.001	4.23	16.87	7.87	2.23
Hb (*g/dL*)	0.046	**0.200***	10.20	17.50	14.07	1.53
Plt (*x10⁹ /L*)	0.092	0.008	112.0	560.0	256.56	72.21

***p*>0.05**; **ALT** - alanine transaminase; **AST** - aspartate transaminase; **FFR** - fractional flow reserve; **Hb** - hemoglobin; **HDL** - high-density lipoprotein; **LDL** - low-density lipoprotein; **LVEF**- left ventricular ejection fraction; **KH**-kalp hızı; **PARLA**- Prediction of Ischemia via Angle of QRS-T and corrected QT Lenght Assessment; **QRSTa** - QRS-T angle; **VKİ** - Vücut Kitle İndeksi; **WBC**-White Blood Cell

Tablo 5. Bazal demografik ve klinik ölçümlere ait betimsel istatistiksel normal dağılım analizin sonuçları (Hasta grubu, FFR≤0.80)

	K-S	*p*	*Min*	*Maks.*	*Ort*	*St.Sapma*
Yaş	0.114	0.200*	34.00	78.00	58.19	8.74
Boy (*m*)	0.100	0.200*	150.00	185.00	168.47	8.31
Kilo (*kg*)	0.059	0.200*	51.00	120.00	82.29	15.41
VKİ (*kg/m²*)	0.094	0.200*	17.99	44.92	29.09	5.70
LVEF *%*	0.252	<0.001	25.0	68.0	56.21	8.22
Bazal FFR değeri	0.102	0.200*	0.63	0.96	0.81	0.0768
Son FFR değeri	0.208	<0.001	0.63	0.80	0.7525	0.0418
KH(*atım/dk*)	0.141	0.043	53	151	76.48	14.52
PR mesafesi (*msn*)	0.143	0.039	112	222	150.08	19.84
QRS süresi (*msn*)	0.095	0.200*	68	120	87.82	11.09
QRS açısı *(°)*	0.141	0.045	-47	105	23.49	36.18
T Açısı *(°)*	0.100	0.200*	-46	107	40.44	27.44
QTc (*msn*)	0.110	0.200*	389	489	432.57	22.28
Frontal QRSTa	0.224	<0.001	2	151	36.98	27.83
PARLA indeksi	0.110	0.062*	408	577	469.56	34.52
Glukoz (*mg/dL*)	0.169	0.005	68.0	377.0	130.00	59.85
Üre (*mg/dL*)	0.133	0.071*	17.90	76.00	34.19	11.56
Kreatinin (*mg/dL*)	0.097	0.200*	0.49	1.26	0.89	0.15
AST (*U/L*)	0.201	<0.001	5.0	84.0	21.73	12.59
ALT (*U/L*)	0.203	<0.001	11.0	99.0	28.50	15.90
Kalsiyum (*mg/dL*)	0.122	0.136*	8.40	39.00	10.12	4.38
Magnezyum (*mg/dL*)	0.147	0.029	1.20	2.30	1.88	0.22
Sodyum (*mEq/L*)	0.159	0.013	133.0	145.0	139.91	2.39
Potasyum (*mEq/L*)	0.094	0.200*	3.30	5.60	4.31	0.424
T.Kolesterol (*mg/dL*)	0.119	0.155*	95.0	338.0	193.73	53.84
Trigliserid (*mg/dL*)	0.195	0.001	46.0	1166.0	194.27	162.55
HDL (*mg/dL*)	0.120	0.153*	18.0	87.0	42.59	10.13
LDL (*mg/dL*)	0.179	0.002	21.0	232.0	115.15	44.54
WBC (*x10⁹ /L*)	0.063	0.200*	4.66	16.21	8.21	2.50
Hb (*g/dL*)	0.109	0.200*	9.90	17.70	14.15	1.616
Plt (*x10⁹ /L*)	0.108	0.200*	165.0	484.0	271.60	74.14

***p*>0.05**; **ALT** - alanine transaminase; **AST** - aspartate transaminase; **FFR** - fractional flow reserve; **Hb** - hemoglobin; **HDL** - high-density lipoprotein; **LDL** - low-density lipoprotein; **LVEF**- left ventricular ejection fraction; **KH**-kalp hızı; **PARLA**- Prediction of Ischemia via Angle of QRS-T and corrected QT Lenght Assessment; **QRSTa** - QRS-T angle; **VKİ** - Vücut Kitle İndeksi; **WBC**-White Blood Cell

Çalışmadaki 241 hasta FFR ölçümüne göre FFR değeri ≤0.8 ve >0.8 olanlar olarak 2 ayrı gruba ayrılmıştır. FFR gruplarına göre tüm parametrelerin karşılaştırmalı analiz sonuçları **Tablo 6**'te gösterilmektedir. 61 hastanın FFR değeri ≤0.8 , 180 hastanın ise FFR değeri >0.8 ölçülmüştür. FFR değeri ≤0.8 olan grupta yaş ortalaması 58.19±8.74 , FFR>0.8 olan gruptaki hastaların ise ortalama yaşı 58.51±9.84 olup iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (*p=0.966)*.

FFR>0.8 olan gruptaki hastaların bazal FFR değeri ortalaması 0.93 (0.91-0.95), FFR≤0.8 olan gruptaki hastaların ise bazal FFR değeri ortalaması 0.83 (0.78-0.86) olarak hesaplanmıştır ve bu iki grup arasında bazal FFR değerleri için istatiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.001). FFR>0.8 olan gruptaki hastaların son FFR değeri ortalaması 0.89 (0.85-0.92); FFR≤0.8 olan gruptaki hastaların ise son FFR değeri ortalaması 0.77 (0.73-0.78) olarak hesaplanmıştır ve bu iki grup arasında FFR değerleri için istatiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (p<0.001).

FFR gruplarına göre kalp hızı ortalamaları karşılaştırıldığında FFR>0.8 olan gruptaki hastaların kalp hızı ortalaması 71 (64-78) *atım/dk*; FFR≤0.8 olan gruptaki hastaların ise kalp hızı ortalaması 75 (67-82) *atım/dk* saptandı ve bu iki grup arasında kalp hızı ortlamaları için istatiksel olarak anlamlı fark bulundu (p=0.045).

FFR>0.8 olan gruptaki hastaların QTc aralığı süresinin ortalaması 397.76±21.78; FFR≤0.8 olan gruptaki hastaların ise QTc aralığı süresinin ortalaması 432.5±22.28 bulundu ve bu iki grup arasında QTc süresi için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.001).

FFR>0.8 olan gruptaki hastaların frontal QRSTa değerinin ortalaması 16.5 (6-31) ^{o}; FFR≤0.8 olan gruptaki hastaların ise frontal QRSTa değerinin ortalaması 30 (18.5-46.5) ^{o} bulundu ve bu iki grup arasında frontal QRSTa için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.001).

FFR>0.8 olan gruptaki hastaların PARLA indeksi değerinin ortalaması 418.23±26.31; FFR≤0.8 olan gruptaki hastaların ise PARLA indeksi değerinin ortalaması 469.55±34.52 bulundu ve bu iki grup arasında PARLA indeksi için istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (p<0.001). Araştırılan diğer EKG parametrelerinin hiçbirinde istatiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0.05).

Kan biyokimyasal parametrelerinden LDL değerinin ortalaması FFR>0.8 olan gruptaki hastalarda 110 (86-135.75) *mg/dL*; FFR≤0.8 olan gruptaki hastalarda ise 104(87-

148.5) *mg/dL* bulundu ve bu iki grupta LDL değeri için istatiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.935). Kreatinin değerinin ortalaması FFR>0.8 olan gruptaki hastalarda 0.85 ± 0.16 *mg/dL*; FFR≤0.8 olan gruptaki hastalarda ise 0.89 ± 0.15 *mg/dL* bulundu ve bu iki grupta kreatinin değeri için istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.075).

Hemogram parametrelerinden hemoglobin değerinin ortalaması FFR>0.8 olan gruptaki hastalarda 14.07±1.53 *g/dL*; FFR≤0.8 olan gruptaki hastalarda ise 14.15±1.61 *g/dL* bulundu ve bu iki grupta hemoglobin değeri için istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.733). Platelet değerinin ortalaması FFR>0.8 olan gruptaki hastalarda 243 (206.25-305.5) $x10^9$ */L*; FFR≤0.8 olan gruptaki hastalarda ise 258 (212-325) $x10^9$ */L* bulundu ve bu iki grupta platelet değeri için istatiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.196). Araştırılan diğer kan parametrelerinin hiçbirinde iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (p>0.05).

Demografik nonparametrik verilerin FFR gruplarında ayrı ayrı analizi **Tablo 7** ve **Şekil 7,8,9,10** ve **11**'de verilmiştir. Kontrol grubundaki olguların %55.6'sı; hasta grubundaki olguların %52.5'inde sigara içme öyküsü vardır. Kontrol grubu olgularının %44.4'ü diyabetik %63.9'u hipertansiftir; hasta grubunda ise bu oranlar sırasıyla %47.5 ve %62.3'tür. Kontrol grubunda hiperlipidemisi olan hasta oranı %22.2'dir; hasta grubunda ise bu oran %47.5 bulunmuştur. Kontrol grubundaki hastaların %61.1'i erkek %38.9'u kadındır; hasta grubunda iswbu oranlar sırasıyla %72,.1 ve %27.9'dur. Bu paramerelerden sadece hiperlipideminin kontrol ve hasta grubunda görülme sıklığında anlamlı fark saptanmıştır (p<0.001).

Tablo 6. FFR gruplarına göre hastaların fiziksel özellikleri, laboratuvar sonuçları ve EKG parametreleri ölçümlerinin istatiksel analizi

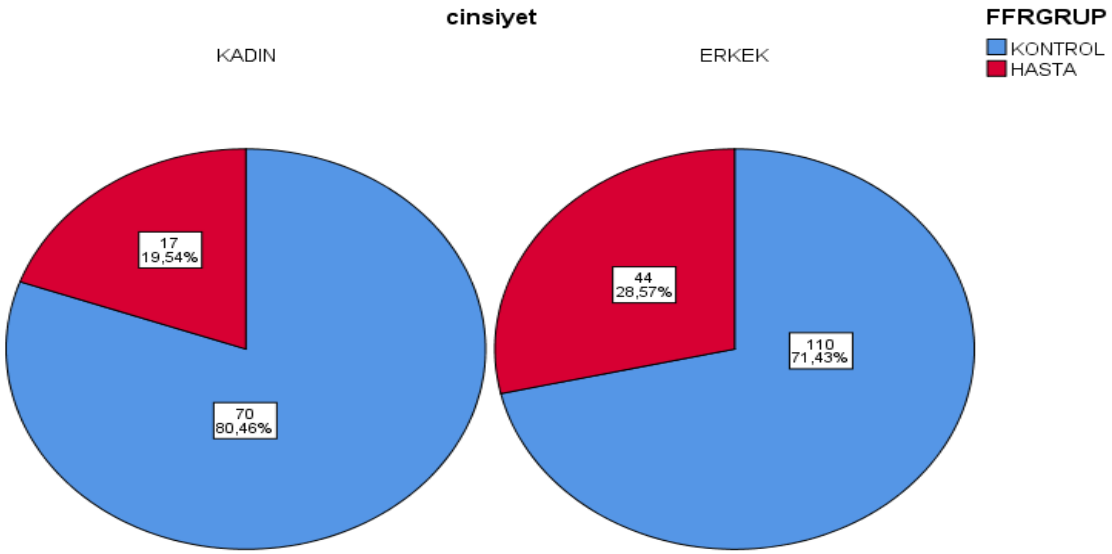
	FFR (>0.80) (n=180)	**FFR (≤0.80) (n=61)**	***p***
Yaş	58.51±9.84	58.19±8.74	0.966
Boy (*m*)	167.71±9.13	168.47±8.31	0.569
Kilo (*kg*)	80 (73.5-89.75)	82 (72-90.5)	0.989
VKİ (*kg/m^3*)	29.44±4.83	29.09±5.70	0.516
LVEF *%*	60 (55-60)	60 (53.5-60)	0.499
Bazal FFR değeri	0.93 (0.91-0.95)	0.83 (0.78-0.86)	**<0.001***
Son FFR değeri	0.89(0.85-0.92)	0.77 (0.73-0.78)	**<0.001***
KH(*atım/dk*)	71(64-78)	75(67-82)	**0.045***
PR mesafesi (*msn*)	151(138-168)	154(136-160)	0.447
QRS süresi (*msn*)	86(78-92)	87(79-95)	0.41
QRS açısı	22.50(0-48.75)	17[(-3)-56]	0.841
T Açısı	34.68±27.01	40.44±27.4	0.15
QTc (*msn*)	397.76±21.78	432.5±22.28	**<0.001***
Frontal QRSTa	16.5(6-31)	30(18.5-46.5)	**<0.001***
PARLA indeksi	418.23±26.31	469.55±34.52	**<0.001***
Glukoz (*mg/dL*)	99.5 (87.25-136.5)	108 (91.5-154)	0.224
Üre (*mg/dL*)	32 (26-39)	32 (26.5-41)	0.905
Kreatinin (*mg/dL*)	0.85 ± 0.16	0.89 ± 0.15	0.075
AST (*U/L*)	21 (17-27)	19 (15-25)	0.154
ALT (*U/L*)	24 (18-34.75)	24 (18-35.5)	0.914
Kalsiyum (*mg/dL*)	9.45±0.55	10.12±4.38	0.854
Magnezyum (*mg/dL*)	1.87 (1.8-2)	1.87 (1.8-2)	0.653
Sodyum (*mEq/L*)	140 (138.25-142)	140 (138-142)	0.827
Potasyum (*mEq/L*)	4.34±0.45	4.31±0.42	0.453
T.Kolesterol (*mg/dL*)	191.62±45.22	193.73±53.84	0.0899
Trigliserid (*mg/dL*)	161 (108.25-229.5)	159 (104-255)	0.774
HDL (*mg/dL*)	44.40±11.83	42.59±10.13	0.236
LDL (*mg/dL*)	110 (86-135.75)	104 (87-148.5)	0.935
WBC (*x10^9 /L*)	7.38 (6.43-9.03)	7.87 (6.31-9.3)	0.349
Hb (g/dL)	14.07±1.53	14.15±1.61	0.733
Plt (*x10^9 /L*)	243 (206.25-305.5)	258 (212-325)	0.196

***p*<0.05**; **ALT** - alanine transaminase; **AST** - aspartate transaminase; **FFR** - fractional flow reserve; **Hb** - hemoglobin; **HDL** - high-density lipoprotein; **LDL** - low-density lipoprotein; **LVEF**- left ventricular ejection fraction; **KH**-kalp hızı; **PARLA**- Prediction of Ischemia via Angle of QRS-T and corrected QT Lenght Assessment; **QRSTa** - QRS-T angle; **VKİ** - Vücut Kitle İndeksi; **WBC**-White Blood Cell

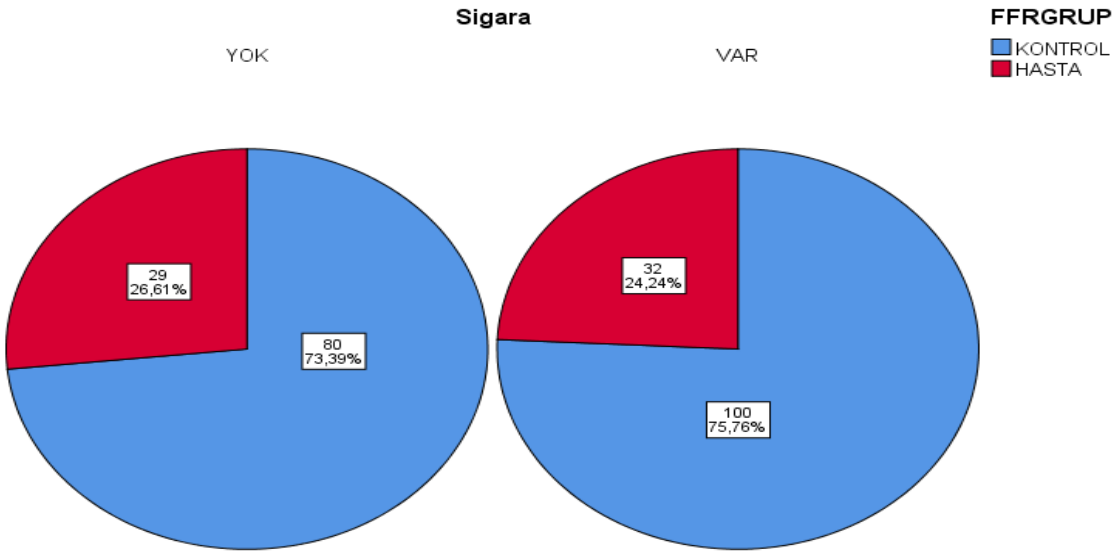
Tablo 7. Demografik non-parametrik verilerin FFR gruplarına göre istatiksel analizi

		KONTROL [FFR (>0.80)] n (%)	HASTA [FFR (≤0.80)] n (%)	*p*
Sigara	**Yok**	80 (44.4)	29 (47.5)	0.766
	Var	100 (55.6)	32 (52.5)	
DM	**Yok**	100 (55.6)	32 (52.5)	0.766
	Var	80 (44.4)	29 (47.5)	
HT	**Yok**	65 (36.1)	23 (37.7)	0.878
	Var	115 (63.9)	38 (62.3)	
HL	**Yok**	**140 (77.8)**	32 (52.5)	**<0.001***
	Var	40 (22.2)	29 (47.5)	
Cinsiyet	**Kadın**	70 (38.9)	17 (27.9)	0.127
	Erkek	110 (61.1)	44 (72.1)	

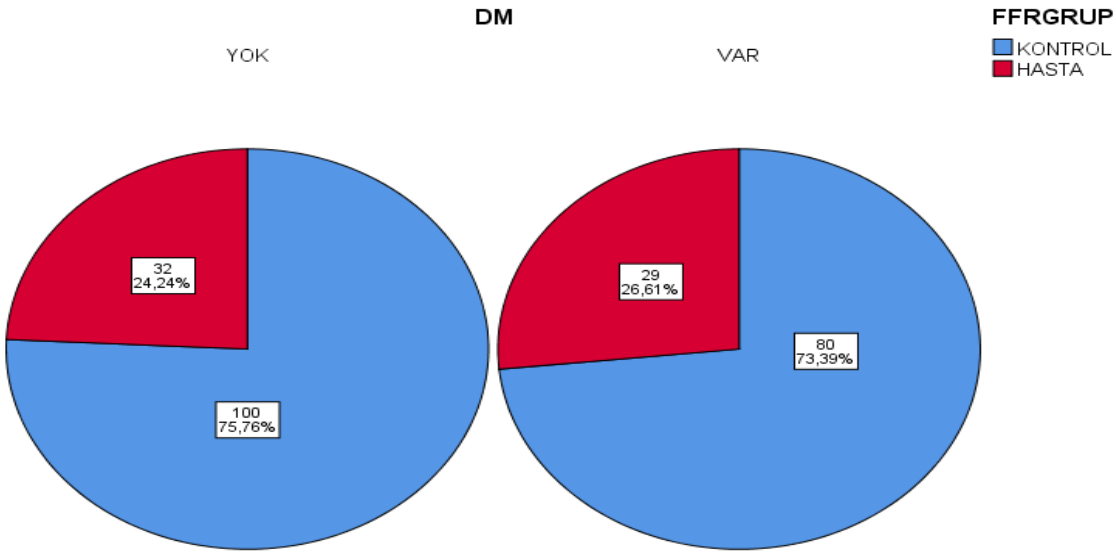
***p*<0.05**; **DM** - Diabetes Mellitus; **FFR** - fractional flow reserve; **HL** - Hiperlipidemi; **HT** - Hipertansiyon



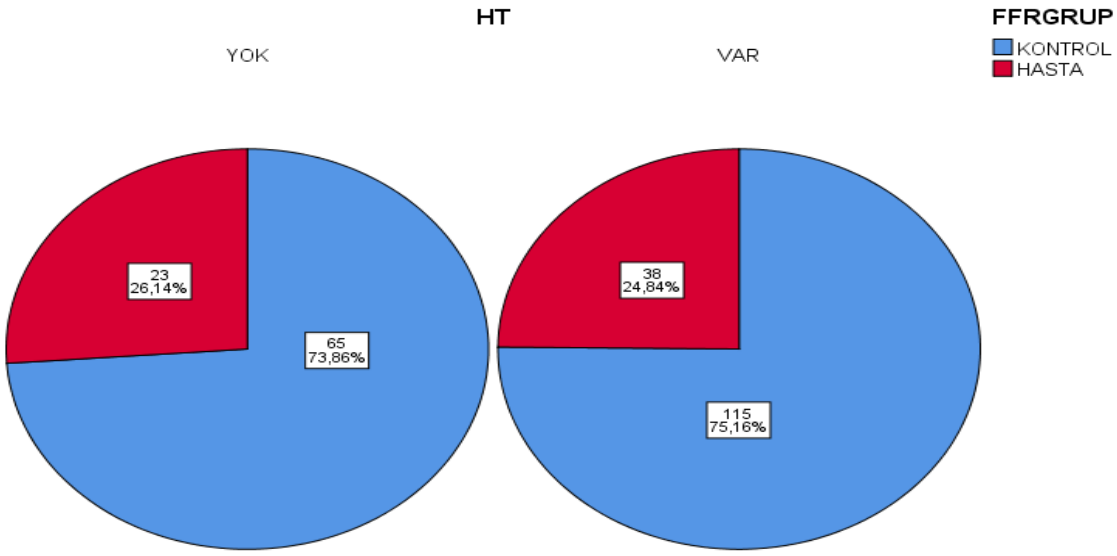
Şekil 7. FFR gruplarının cinsiyete göre dağılım grafiği



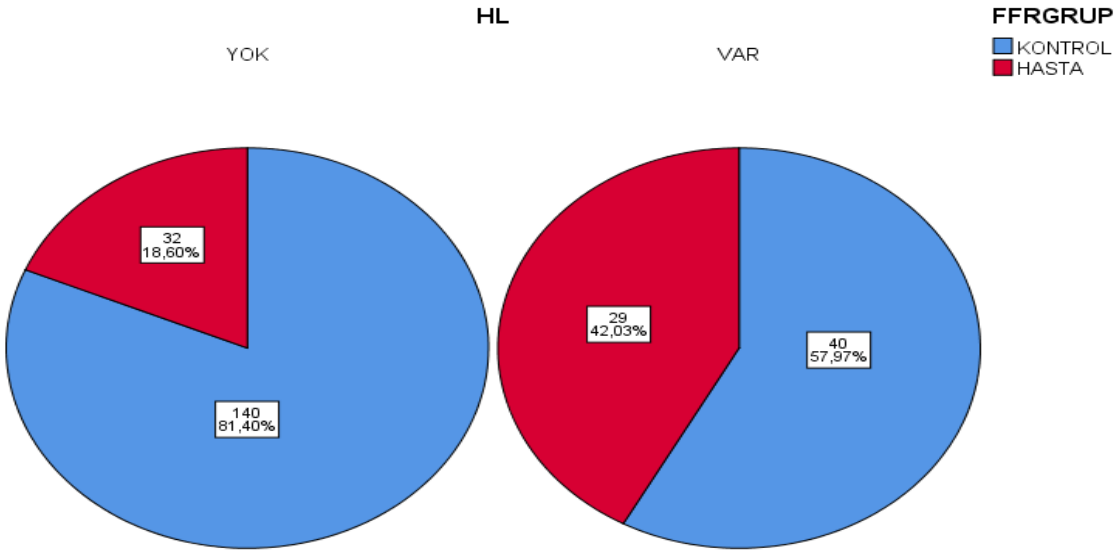
Şekil 8. FFR gruplarının sigara içme durumuna göre dağılım grafiği



Şekil 9. FFR gruplarının diyabet (DM) varlığına göre dağılım grafiği



Şekil 10. FFR gruplarının hipertansiyon (HT) varlığına göre dağılım grafiği



Şekil 11. FFR gruplarının hiperlipidemi (HL) varlığına göre dağılım grafiği

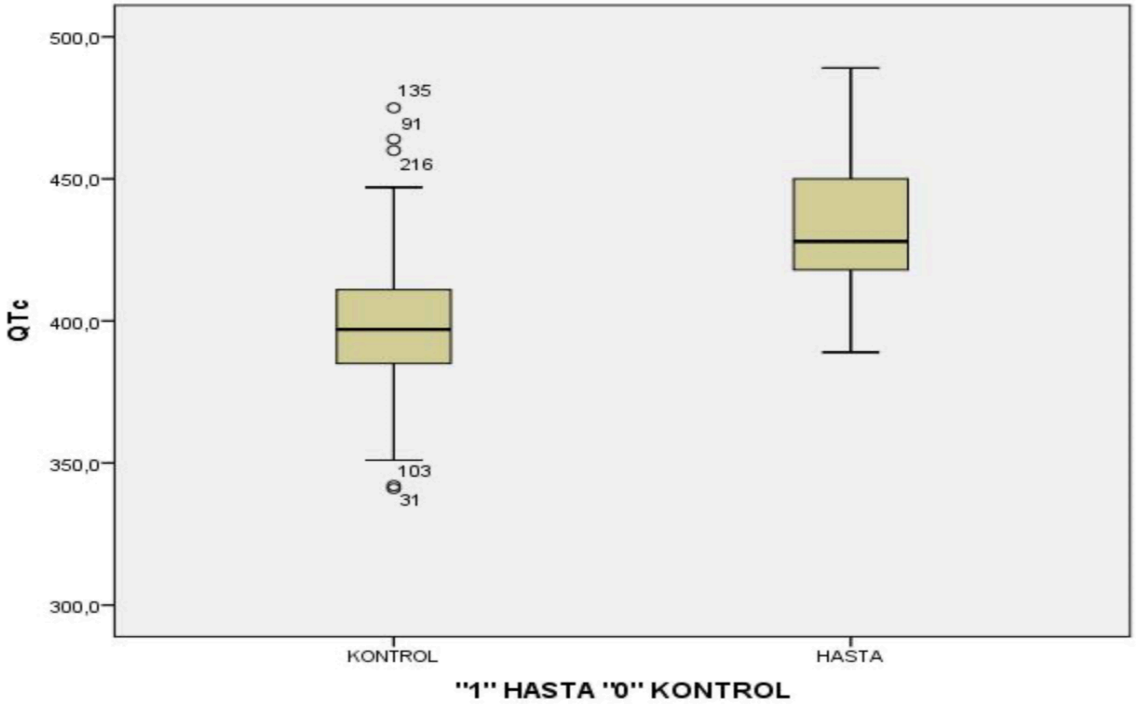
Tablo 8. Koroner lezyonun hemodinamik fonksiyonel önemini bağımsız olarak öngören klinik,demografik, biyokimyasal ve elektrokardiyografik faktörlerin gösteren tek ve çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	Tek Değişkenli			Çok Değişkenli		
	Odds	**%95 GA (en alt-en üst)**	***p***	**Odds**	**%95 GA (en alt-en üst)**	***p***
Cinsiyet	1.647	0.873-3.108	0.123	**5.107**	**(1.763-14.794)**	**0.003***
Yaş	0.997	0.967-1.207	0.824	-	-	-
Boy (*m*)	1.010	0.977-1.043	0.563	-	-	-
Kilo (*kg*)	0.998	0.978-1.018	0.863	-	-	-
VKİ (kg/m^3)	0.986	0.930-1.045	0.642	-	-	-
LVEF *%*	0.968	0.929-1.009	0.128	1.008	(0.947-1.073)	0.811
KH(*atım/dk*)	1.016	0.996-1.036	0.115	0.991	(0.964-1.018)	0.504
PR mesafesi(*msn*)	0.994	0.980-1.008	0.388	-	-	-
QRS süresi (*msn*)	1.011	0.984-1.038	0.437	-	-	-
QRS açısı	0.999	0.991-1.009	0.877	-	-	-
T açısı	1.008	0.997-1.019	0.155	1.010	(0.992-1.028)	0.295
QTc (*msn*)	**1.071**	**1.051-1.092**	**<0,001***	-	-	-
Frontal QRSTa	**1.036**	**1.020-1.050**	**<0.001***	-	-	-
PARLA indeksi	**1.061**	**1.044-1.079**	**<0,001***	**1.069**	**1.048-1.089**	**<0.001***
Sigara	0.883	0.492-1.580	0.675	-	-	-
DM	0.883	0.493-1.580	0.675	-	-	-
HT	0.934	0.512-1.702	0.823	-	-	-
HL	**3.172**	**1.718-5.856**	**<0.001***	1.854	(0.743-4.628)	0.186
Glukoz (*mg/dL*)	1.001	0.997-1.005	0.730	-	-	-
Üre (*mg/dL*)	1.004	0.977-1.032	0.781	-	-	-
Kreatinin (*mg/dL*)	4.997	0.833-29.96	0.078	5.336	(0.295-96.648)	0.257
AST (*U/L*)	0.989	0.963-1.015	0.390	-	-	-
ALT (*U/L*)	0.998	0.984-1.013	0.811	-	-	-
Kalsiyum (*mg/dL*)	1.185	0.814-1.727	0.376	-	-	-
Magnezyum (*mg/dL*)	1.026	0.242-4.350	0.972	-	-	-
Sodyum (*mEq/L*)	0.999	0.894-1.115	0.980	-	-	-
Potasyum (*mEq/L*)	0.861	0.453-1.640	0.650	-	-	-
T.Kolesterol (*mg/dL*)	1.001	0.995-1.007	0.763	-	-	-
Trigliserid (*mg/dL*)	1.001	0.999-1.004	0.344	-	-	-
HDL (*mg/dL*)	0.985	0.959-1.012	0.287	-	-	-
LDL (*mg/dL*)	1.003	0.995-1.010	0.489	-	-	-
WBC ($x10^9$ /L)	1.065	0.942-1.203	0.317	-	-	-
Hb (g/dL)	1.033	0.856-1.247	0.732	-	-	-
Plt ($x10^9$ /L)	1.003	0.999-1.007	0.165	-	-	-

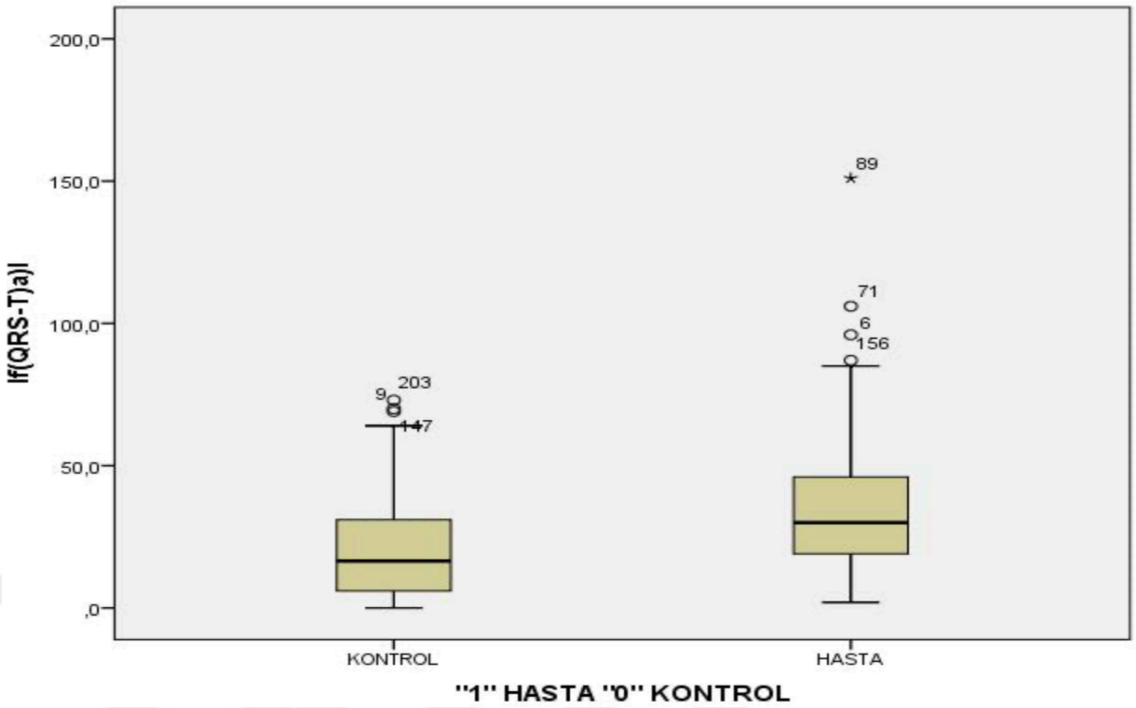
***p<0.05**; **GA** - güven aralığı; **ALT** - alanine transaminase; **AST** - aspartate transaminase; **FFR** - fractional flow reserve; **Hb** - hemoglobin; **HDL** - high-density lipoprotein; **LDL** - low-density lipoprotein; **LVEF**- left ventricular ejection fraction; **KH**-kalp hızı; **PARLA**- Prediction of Ischemia via Angle of QRS-T and corrected QT Lenght Assessment; **QRSTa** - QRS-T angle; **VKİ** - Vücut Kitle İndeksi; **WBC**-White Blood Cell

Hemodinamik olarak anlamlı koroner lezyonun prediktörlerini değerlendirmek için son FFR değeri 0.8 ve altında olan hastalarda, tek değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizde istatistiksel olarak anlamlı olan ($p<0.05$) ve $p<0.2$ olan değişkenlerin alındığı bir model oluşturarak, çok değişkenli lojistik regresyon analizinde değerlendirildi (**Tablo 8**). Tek değişkenli analizde QTc [odds ratio(OR)=1.071; %95 güven aralığı (GA)=1.051-1.092; $p<0.001$], frontal QRSTa (OR=1.036, %95 GA=1.020–1.050, $p<0.001$), PARLA indeksi (OR=1.061, %95 GA=1.044–1.079; $p<0.001$) ve hiperlipidemi olması (OR=3.172; %95 GA=1.718–5.856; $p<0.001$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Tek değişkenli analizde anlamlı olan ($p<0.05$) ve buna yakın değeri ($p<0.2$) saptanan parametrelerden kreatinin, LVEF, kalp hızı, cinsiyet, hiperlipidemi, T açısı ve PARLA indeksinin alınarak oluşturulan bir modelle yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde PARLA indeksinin (OR=1.069; %95 GA=1.048-1.089; $p<0.001$) ve erkek cinsiyetin(OR=5.107; %95 GA=1.763-14.794; $p=0.003$) düşük FFR değerinin bağımsız belirleyicileri olarak bulunmuştur.

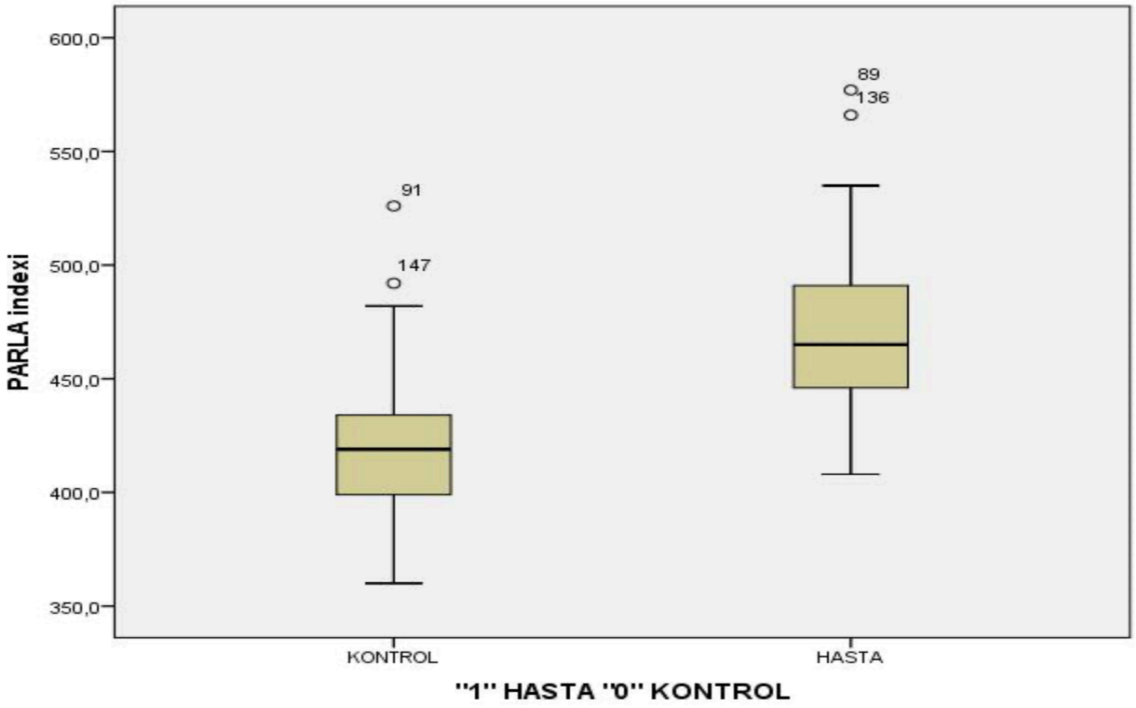
Kontrol ve hasta gruplarına göre ayrı ayrı QTc, frontal QRSTa ve PARLA indeksi değerlerinin en küçük, en büyük, medyan değer, uç değer, 25. ve 75. çeyrek arası değerlerinin karşılaştırıldığı kutu bıyık grafikleri **Şekil 12, 13, 14**'te verilmiştir.



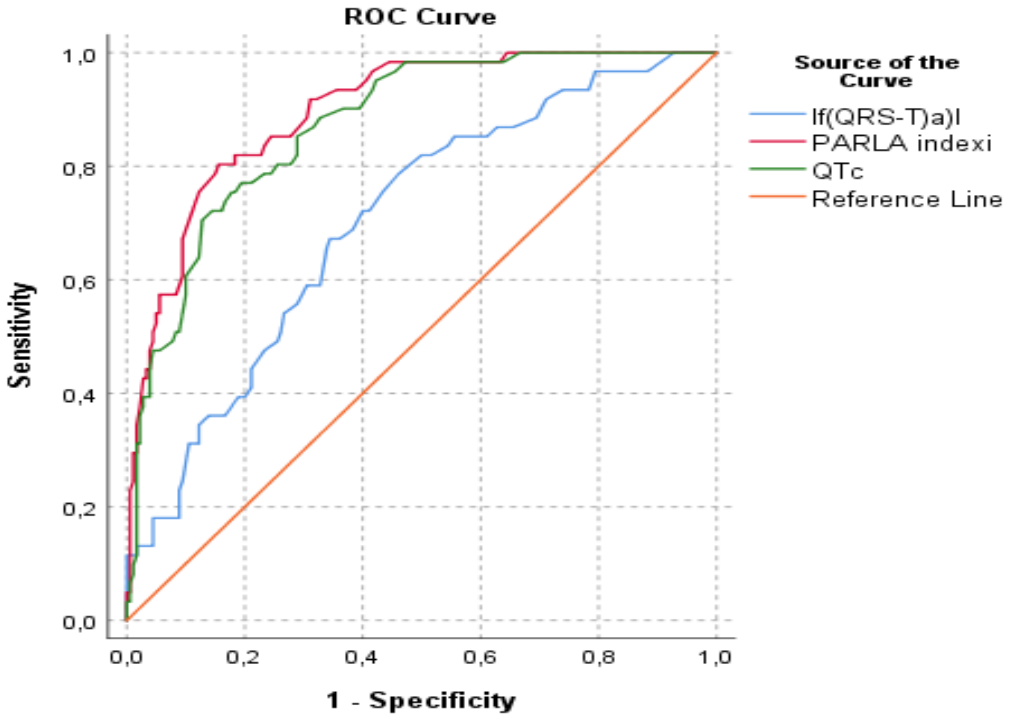
Şekil 12. FFR gruplarına göre QTc'nin dağılımını gösteren kutu-bıyık grafiği



Şekil 13. FFR gruplarına göre Frontal QRSTa'nın dağılımını gösteren kutu-bıyık grafiği



Şekil 14. FFR gruplarına göre PARLA indeksinin dağılımını gösteren kutu-bıyık grafiği



Şekil 15. Frontal QRSTa, QTc ve PARLA indeksinin ROC (Receiver operating characteristic) eğrisi grafiği

Koroner arter lezyonunun hemodinamik önemini göstermek için frontal QRSTa, QTc, PARLA indeksi optimal kesme değerini belirlemek amacıyla ROC analizi yapılmıştır. ROC eğrisi **Şekil 15**'te ve ROC eğrisine göre QTc, frontal QRSTa ve PARLA indeksinin analiz sonuçları ise **Tablo 9**'de verilmiştir.

Tablo 9. ROC analizine göre QTc, Frontal QRSTa ve PARLA indeksinin koroner orta dereceli darlıkların iskemiyi öngörücü değeri

	QTc	**Frontal QRSTa**	**PARLA indeksi**
AUC	0.873	0.704	0.897
p	**<0.001***	**<0.001***	**<0.001***
Kesme Değer	421	24	444
Duyarlılık	% 72.13	% 67.21	% 80.33
Özgüllük	% 85.56	% 65.56	% 84.44
Pozitif Prediktif	% 62.86	% 39.81	% 63.64
Negatif Prediktif	% 90.06	% 85.51	% 92.17

*** p <0.05**; **AUC**- area under curve; **PARLA**- Prediction of Ischemia via Angle of QRS-T and corrected QT Lenght Assessment; **Frontal QRSTa**- frontal QRS ve T açılarının farkının mutlak değeri; **QTc**- düzeltilmiş QT intervali değeri

Frontal QRSTa'nın en yüksek birleşik duyarlılık ve özgüllük değerleri ROC eğrisinde 24°'de kesişti (duyarlılık % 67.21 ve özgüllük % 65.56). Eğri altındaki alan (AUC) 0.704 olarak hesaplanmıştır. QTc'nin en yüksek birleşik duyarlılık ve özgüllük değerleri ROC eğrisinde 421 msn'de kesişti (duyarlılık % 72.13 ve özgüllük % 85.56). AUC 0.873 olarak hesaplanmıştır. PARLA indeksinin en yüksek birleşik duyarlılık ve özgüllük değerleri ROC eğrisinde 444' de kesişti (duyarlılık % 80.33 ve özgüllük % 84.44). AUC 0.897 olarak hesaplanmıştır.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, izole LAD arter darlığı olan hastalarda düşük FFR değeri varlığında frontal QRSTa'nın anlamlı derecede daha geniş olduğu ve aynı grupta QTc intervalinin normal FFR değerine sahip hastalara göre daha uzun olduğu gösterilmiştir. Frontal QRSTa ve QTc intervali, düşük FFR değerinin bağımsız belirleyicileri olarak daha önceden saptanmıştı ve çalışmamız da bunu destekler niteliktedir. Ayrıca, PARLA indeksinin, frontal QRSTa ve QTc'ye kıyasla koroner darlığın hemodinamik fonksiyonel anlamlılığını öngörmede daha iyi bir performans sergilediği bulunmuştur. Bu sonuçlara göre PARLA indeksinin, QTc ve Frontal QRSTa'nın ROC eğrileri analizinde AUC değerleri göz önünde bulundurulduğunda PARLA indeksinin LAD'deki ara lezyonların fonksiyonel ciddiyetinin ayırt etme performansı diğer iki belirtece göre daha yüksek idi. Daha önceden Kahraman ve arkadaşları tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada, stabil koroner arter hastalığı olanlar arasında izole LAD orta dereceli darlıkların hemodinamik fonksiyonel değerlendirmesinde QRSTa ve QTc'nin prediktif değeri ayrı ayrı incelenmişti (29). Bizim çalışmada, tanımladığımız 'Elektriksel-Açı Zaman İndeksi =PARLA indeksi' ile izole orta dereceli LAD darlığın fonksiyonel önemini belirlemedeki prediktif değerini araştıran literatürdeki ilk çalışmadır.

İskemik koroner arter hastalığı, dünya genelinde morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir. Obstrüktif koroner arter hastalığı, miyokardiyal O2 arz-talep dengesizliği oluşturarak angina ve angina varyantı semptomlarına yol açar. Bu durum hedefe yönelik tedavi edilmediğinde, miyokardiyal iskeminin; ME, malign aritmiler, KY ve ani ölüm gibi sonuçlara neden olabileceği bilinmektedir. İskemiyi tespit etmek, iskemiye bağlı olumsuz kardiyak sonuçlardan kaçınmak ve belirtilerin iyileştirilmesi açısından büyük önem taşır. Stabil iskemik kalp hastalığı olan hastalarda, koroner darlığın anjiyografik değerlendirilmesi ile fonksiyonel etkisi arasında uyumsuzluk olabileceği için revaskülarizasyon işlemi yapılmadan önce iskemi varlığı mutlaka dökümante edilmelidir. Koroner basınç tabanlı FFR, %40-90 (orta) darlığı olan ve bakılan non-invaziv testlerde iskemi bulgusu olmayan veya çok damar hastalığı olan hastalarda lezyonun hemodinamik fonksiyonel değerlendirmesinde standart yöntemdir (164). 1996 yılında yapılan bir çalışmada iskemi tanısında, egzersiz EKG testi, stres EKO ve sintigrafik testler

birleştirilerek %95'ten fazla tanısal doğruluk sağlayacak bir standart oluşturulmuştur. Bu standarda göre, FFR eşiği <0.75 olanların iskemi tanısal doğruluğu %93'tü (duyarlılık %88, özgüllük %100) (11). Birçok çalışma, FFR >0.75 ise PKG'nin güvenli bir şekilde ertelenebileceğini göstermiştir (7,165–167). Ancak, günümüzdeki çoğu çalışma FFR için 0.80 kesme değerini kullanmaktadır. Son zamanlarda yapılan büyük ölçekli bir gözlemsel çalışma, 0.75 yerine 0.80'den yüksek FFR kullanımını desteklemektedir (154). Yapılan bir başka çalışmada, iskemi eşiğinin <0.75'ten ≤0.80'e genişletilmesinin, özgüllüğü anlamlı ölçüde etkilemeden duyarlılığı artırdığını göstermiştir (168). Bu sebeple biz de günümüzde en sık kullanılan FFR kesme değeri 0,80'i kesme değeri olarak belirledik.

FAME çalışmalarında, FFR-aracılı PKG stratejisinin, sadece anjiyografi rehberliğinde PKG veya yalnızca OMT'ye kıyasla klinik sonuçları anlamlı derecede iyileştirdiği gösterildi (10). FFR-aracılı PKG'nin, çoklu damar hastalığı olan hastalarda MACE oranlarını azaltmada KAG rehberliğinde yapılan PKG'den üstün olduğu da gösterilmiştir (13). Bu bulgular, PKG için FFR yönlendirmeli bir stratejinin etkinliğini, güvenliğini ve maliyet etkinliğini kanıtlayarak koroner fizyoloji rehberliğinde revaskülarizasyonun yolunu açtı (10). En son kılavuzlar, fonksiyonel tam revaskülarizasyon sağlamak için stabil iskemik kalp hastalığında FFR kullanımını önermektedir (103,169).

FFR rehberliğinde yapılan PKG'nin, stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda yalnızca medikal tedaviye kıyasla maliyet etkinliğinin yüksek olduğu gösterilmiştir. Başlangıçta PKG'nin maliyetleri medikal tedaviden daha yüksekken, 3 yıl sonunda maliyetler birbirine yakın hale gelmiştir. PKG artı medikal tedavi, medikal tedaviye kıyasla uzun vadede kazanılan yaşam kalitesi başına makul bir maliyetle etkili bir seçenek olarak değerlendirilmiştir (170).

Stabil koroner arter hastalığında FFR kılavuzluğunda iskeminin araştırılması ve revaskülarizasyon kararının verilmesi son 25-30 yıldır araştırılmakta ve varılan netice ile bu uygulamanın artık ulusal ve uluslararası kılavuzlarda yerini aldığına yukarda değindik. Stabil koroner arter hastalarından izole orta dereceli LAD darlığı olan hastalarda iskemi araştırılmasında FFR uygulanması ile beraberinde işlem ile prosedürün invaziv ve riskli olması, maliyetin artması, FFR uygulanmasının süreci uzatması gibi zorluklar beraberinde getirmektedir. FFR ile iskemi değerlendirmesine göre daha pratik olması, basit olması, çok

daha az maliyetli olması, non-vaziv olması ve işlem riskinin olmaması, evrensel kullanılabilir olması gibi özellikleri göz önüne alındığında elektrokardiyogram son derece önemli ve erken bilgi sağlayan temel bir "başucu" aracıdır. EKG'de özellikle QTc ve QRSTa'nın iskemi hakkında prediktör değeri daha önceki çalışmalarda anlaşılmıştır. Biz de bu parametrelerin ve ek olarak bu parametrelerden türetilen yeni olan bir ideksin- PARLA indeksi- izole LAD orta dereceli darlığı olan hastalarda FFR yönlendirmeli iskemi araştırmasında FFR sonucuna göre korele olup olmadıklarını ve bu parametrelerin iskemi hakkında prediktör değerini araştırmaya odaklandık.

QRS-T açısı, ortalama QRS ve T vektörleri arasındaki açı olarak tanımlanır ve ventriküler depolarizasyon ile repolarizasyon sırasında kalbin elektriksel aktivitesinin ana yönelimini gösterir (16,26,27). İlk çalışmalar spasyal QRSTa olarak araştırılmıştır ancak hesaplanması oldukça karmaşıktır, yazılım programları gerektirir ve günlük kullanılan EKG cihazlarıyla rutin olarak hesaplanamaz (26). Frontal QRSTa, 12 derivasyonlu yüzey EKG'sinde frontal QRS ekseni ile T ekseni arasındaki farkın mutlak değeri olarak tanımlanan bir parametredir (171). QRSTa anormallikleri, miyokardiyal repolarizasyonun heterojenliğini ve elektriksel instabiliteyi yansıtır (27). Frontal QRSTa'nın, belirgin EKG değişiklikleri ortaya çıkmadan önce repolarizasyon anormalliklerini belirlemede etkili olduğu gösterilmiştir (29). Elektriksel aktivite ve geriye düzelmenin dengelenmiş regülasyonunun bir sonucu olarak, ventriküler depolarizasyon ve repolarizasyon eksenleri genellikle aynı yönde olur ve bu durum, belirgin ve keskin bir QRS ekseninin ortaya çıkmasına neden olur (172). Kronik olarak iskemi geçiren miyokard, lokal Purkinje liflerinde gecikmiş iletim ve ventrikülün kısmi depolarizasyonu ve repolarizasyonuna neden olur ve bu miyokard heterojenliğinin önemli bir sebebidir. Miyokardın heterojenitesi de anormal derecede ventriküler repolarizasyona sebep olur ve sonuçta miyokardiyal iskemi QRS-T açısının genişlemesine neden olur (173). Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) -aterosklerotik ve kardiyovasküler hastalık olaylarının doğal tarihini ve nedenlerini araştırmak amacıyla tasarlanmış çok merkezli prospektif bir çalışmadır- 45 ve 64 yaş arasında 13973 kişinin ortalama 14 yıl takip edildiği çalışmasında, yeni ortaya çıkan koroner kalp hastalığını ve toplam ölümleri öngörmede elektrokardiyografik spasyal ve frontal QRS/T açılarının prognostik önemi karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda;spasyal QRSTa,sadece kadınlarda koroner kalp hastalığı riskini güçlü bir şekilde öngörürken; frontal QRSTa'sı da kadınlarda spasyal

QRSTa'na kıyasla daha ılımlı bir risk artışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur ve sonuç olarak, frontal QRS-T açısı, risk öngörüsünde klinik olarak spasyal QRSTa'nın uygun bir alternatifi olarak kabul edilebildiği sonucu çıkarılmıştır (21). 45-84 yaş aralığında koroner arter hastalığı geçmişi olmayan 6814 kişinin ortalama 7,6 yıl takip sonrası değerlendirildiği MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) kohortunda, KAH risk tahmininde frontal QRS-T açısının rolünü doğrulamaktadır ve bunun öncelikle T dalgası anormallikleri aracılığıyla gerçekleştiğini söylemişlerdir. Bununla birlikte, QRS-T açısı, anormal ventriküler repolarizasyonun kolayca yorumlanabilir sürekli bir belirteci olarak, günlük klinisyenlerin risk tahmininde yardımcı olabilecek bir belirteç olarak önerilmiştir (174). Daha geniş bir QRS-T açısı, ventriküler repolarizasyonun anormal bir düzenini yansıtır kardiyak morbidite ve mortalite için güçlü ve bağımsız bir risk göstergesi olarak değerlendirilmiştir (175). 2009 yılında Palaniwamy ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, akut miyokard enfarktüsü, instabil angina pektoris veya stres testiyle indüklenen miyokardiyal iskemi nedeniyle koroner anjiyografi geçiren 1.229 hasta, frontal QRST açısına göre iki gruba ayrılmıştır. Frontal QRST açısı >90° olan hastaların, frontal QRST açısı ≤90° olanlara kıyasla daha fazla 2 veya 3 damar obstrüktif koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu bulunmuştur Adım adım lojistik regresyon analizleri, planar QRS-T açısının 2 veya 3 damar obstrüktif koroner arter hastalığı için anlamlı bir risk faktörü olduğunu ve oran katsayısının 7.2 ($p<0.0001$) olduğunu göstermiştir. Bu veriler, planar QRS-T açısının obstrüktif koroner arter hastalığı olasılığı yüksek olan hastalarda faydalı bir belirteç olduğunu göstermektedir (176). 2020 yılında Erdoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, NSTEMI hastalarında SYNTAX skoru ile belirlenen koroner arter hastalığı şiddetini ve karmaşıklığını öngörmede frontal QRS-T açısının değeri araştırılmıştır. Çalışma, frontal QRSTa'nın NSTEMI hastalarında koroner aterosklerotik yükü ve karmaşıklığını tahmin edebileceğini göstermiştir (19). Böylece bu çalışma ile NSTEMI hastalarının revakülarizasyonu kararını yönetmek için erken dönem risk sınıflandırılmasında yararlı bir ölçüt olduğunu göstermiştir. Doğan ve arkadaşlarının 2020'de yaptığı bir çalışmada , frontal QRSTa STEMI hastalarında aterosklerotik yük ile ilişkili olduğunu ve bu ilişkinin SYNTAX (SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) puanlama sistemi temelinde belirlendiğini göstermektedir (18). Frontal QRSTa, SYNTAX, SYNTAX II ve residual SYNTAX skorlarındaki artışlarla anlamlı bir şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur. Colluoglu ve arkadaları, 2018'de yayınlanan

çalışmasına göre STEMI hastalarında, başlangıçtaki frontal QRS-T açısı ≥95.6° olan hastaların, başlangıçtaki frontal QRSTa <95.6° olan hastalara göre üç damar hastalığı sıklığının anlamlı derecede yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, başlangıçtaki frontal QRSTa ≥95.6° olan hastaların daha sık proksimal damar hastalığı varlığı tespit edilmiştir (171). ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (ME) geçiren ve trombolitik tedavi alan hastalarda, hastalığın başlangıç aşamasında QRSTa artmıştır, bu da kalpteki elektriksel aktivitenin normalden sapmasına işaret eder (175). Tanısal ST yükselmesiz akut koroner sendromu olan hastalarda da QRSTa, sağlıklı kontrol grubuna göre önemli ölçüde genişlemiştir. QRSTa, hem ST yükselmeli hem de ST yükselmesiz hastalarda repolarizasyon ve uyarılma sekansının bağımsız bir belirteci olarak kabul edilmektedir. Bu durum, QRSTa'nın miyokardın elektriksel aktivitesinin normalden sapmasını değerlendirmek için güvenilir bir belirteç olduğunu gösterir (177). 2023 yılında Günay ve arkadaşları tarafından stabil angina pektorisli hastalarda bazal ve egzersiz sonrası frontal QRSTa'nın tanısal kullanımını araştırdığı bir çalışmada, egzersiz öncesi bazal frontal QRSTa koroner obstrüksiyonu olan ve olmayan hasta grupları arasında bir fark oluşturmadığını ,egzersiz sonrası frontal QRSTa koroner obstrüksiyonu olan grupta koroner obstrüksiyon ile önemli ölçüde ilişkili bulunmuştur. Egzersiz öncesi ve sonrası frontal QRSTa arasındaki fark (Δ QRS-T açısı) obstrüktif gruptaki hastalarda daha yüksek bulunmuş ve hem Δ QRS-T açısı hem de Duke koşu bandı skoru stabil angina pektorisli hastalarda koroner anjiyografide koroner stenoz için anlamlı öngörücü olduğunu saptanmıştır (28). 2022 yılında Karadeniz ve arkadaşları tarafından SYNTAX skoru>0'a sahip obstrüktif stabil KAH hastalarında frontal QRSTa'nın önemli derecede uzadığını göstermiştir. SYNTAX skorunda çapı≥1,5 mm olan koronerlerde %50 ve üzerinden olan darlıklar değerlendirildiğinden bu çalışmada SYNTAX skoru 0 olan grup nonobtrüktif KAH hastalarını; skoru >0 olan grup ise obstrüktif KAH hastalarını temsil etmektedir. İskemi derecesi ve yaygınlığı arttıkça, yüzey EKG'sinde daha fazla repolarizasyon anormallikleri meydana gelmektedir. Sonuç olarak, SYNTAX skoru ile hesaplanan daha kritik ve yaygın koroner arter stenozuna sahip hastalarda EKG değişikliklerinin daha fazla olması beklenmektedir (178). Kahraman ve arkadaşları, 2019 yılında yaptıkları çalışmada izole orta dereceli LAD darlığının iskemi araştırmasında FFR ölçümünün geniş QRSTa ile korele olduğununu bulmuştur ve seçilmiş hastalarda koroner arter lezyonunun hemodinamik önemini ve tedavi modalitesini belirlemek için frontal

QRSTa'yı kullanılabileceğini önermektedir (29). Bizim çalışmada da QRSTa, FFR≤0,8 olan gruptaki hastalarda FFR>0,8 olan hastalara göre daha yüksek saptanmıştır ve bu sonuç ile QRSTa'nın FFR ile koroner darlığın hemodinamik fonksiyonel değerlendirmesinde iskemiyi öngördüğünü saptadık.

QT aralığı, elektrokardiyogramda QRS kompleksinin başlangıcından (Q dalgası veya R dalgası ile başlasa da) T dalgasının (veya varsa U dalgasının) izoelektrik hatta döndüğü noktaya kadar belirlenir . QT intervali, QRSTa gibi ventriküler repolarizasyonu yansıtır. QT intervali, ventriküler aktivasyon ve iyileşme veya yenilenme toplam süresini kapsar ve genellikle ventriküler aksiyon potansiyelinin süresine karşılık gelir (179). Miyokardiyal iskemi, ventriküler aksiyon potansiyelini uzattığı için QTc intervali de uzar. İskemik miyokardda repolarizasyonun düzensiz ve gecikmeli iyileşmesi QT intervalinin uzamasına yol açabilir. Bu, ventriküler repolarizasyonun zaman içinde düzensiz yayılmasından kaynaklanır (180). Bir meta-analizde, QT aralığındaki uzamanın koroner aterosklerotik hastalık ve olumsuz kardiyovasküler sonuçlarla ilişkili olduğu bulunmuştur (160). Benzer sonuçlar, klinik olarak belirgin kardiyovasküler hastalığı olmayan 6273 katılımcıdan oluşan MESA çalışmasında da gösterilmiştir (161) Shawl ve çalışma arkadaşları, anstabil angina pektoris tanısı almış ve perkütan koroner anjiyoplasti uygulanan hastalarda QTc intervalinin uzadığını saptamışlardır. Ayrıca, bu araştırmada başarılı revaskülarizasyon sonrasında QTc intervalinin hızla normale döndüğü belirtilmiştir (181). Gadaleta ve arkadaşları da anstabil angina pektoris olan hastalarda, QTc intervalinin uzamasının daha şiddetli koroner arter hastalığı ve kötü kısa vadeli klinik sonuçlarla ilişkilendirildiğini bulmuşlardır (182). Jiménez-Candil ve ark. (183), hastaneye NSTEMI ile kabul edilen hasta grubunda yapılan araştırmada, hastaların hastaneye kabülünde QTc'nin yüksek olduğu bulmuştur ve koroner revaskülarizasyon, akut iskemiye ikincil olarak uzamış olan QTc'nin normale döndüğünü saptamıştır. Gadaleta ve arkadaşlarının çalışması, QTc aralığının akut miyokardiyal iskemi ile ilişkisinin önemini vurgulayan yeni kanıtlar sunmaktadır. Çalışma, NSTEMI tanısı almış ve yatışta elektrokardiyografik akut iskemi bulgusu göstermeyen hastalarda, ilk 24 saat içinde 458 milisaniyeden uzun QTc aralığının bağımsız bir risk belirteci olduğunu ve ilk 28 gün içinde ölüm, enfarktüs veya koroner revaskülarizasyon gibi olumsuz olayların olasılığını artırdığını göstermektedir (184). 2008 yılında yapılan bir araştırma, olası kardiyak kökenli akut göğüs ağrısı ile acil serviste tedavi gören ve düşük riskli klinik

profile sahip hastalarda, yatış esnasındaki QTc süresinin, 5 gün içinde yapılan provokasyon testinde (ergometri veya SPECT) tespit edilen miyokardiyal iskeminin yaygınlığı ile anlamlı ve bağımsız bir ilişki gösterdiğini ortaya koymuştur.Ayrıca bu çalışmada, QTc 450 msn ve üzerinde olduğunda, orta veya şiddetli olarak tanımlanan miyokardiyal iskemi açısından daha yüksek risk altındaki bireyleri seçmiştir. (185).Bizim çalışmada da, FFR aracılı iskemi araştırmasında FFR≤0,8 olan gruptaki hastaların QTc intervali sürelerinin kontrol grubundaki hastaların QTc'ye göre daha uzun olduğunu saptadık.

Yeni olarak tanımladığımız PARLA indeksini, frontal QRSTa ve QTc değerlerinin toplamı olarak ifade ettik. Frontal QRSTa ve QTc'nin miyokard iskemisi ile olan ilişkileri ve bunun sonucunda bu parametrelerin KAH insidansındaki prediktif ve kısa veya uzun dönem kardiyovasküler olayları öngörmedeki prognostik değeri son yarım asırdır araştırılmıştır ve önemi anlaşılmıştır. Bu değerlerden yola çıkılarak obstrüktif stabil koroner arter hastalarının insidansı hakkında daha iyi bir prediktör olmasını beklediğimiz PARLA indeksini tanımladık. Yaptığımız çalışma ile izole orta dereceli LAD darlıklarında PARLA indeksinin diğer iki bağımsız prediktör parametreye nazaran daha prediktif olduğu sonucuna vardık. Bu indeksin değerinin daha iyi anlaşılması için daha büyük ölçekli çalışmalar gerekir.

5.ÇALIŞMA KISITLAMALARI

Çalışmanın en büyük sınırlaması, örneklem büyüklüğünün küçük olmasıydı. Hastaların takip ziyaretlerinin olmaması, yeniden girişim sıklıkları, mortalite gibi olumsuz kardiyovasküler sonuçları içermemesi diğer bir sınırlamaydı. Ayrıca, QRSTa , QTc ve PARLA indeksi ile olumsuz olaylar arasındaki ilişki değerlendirilmedi. Adenozin dozu ile ilgili verilerin eksik olması bu konuda daha ayrıntılı inceleme yapmasını sınırlamıştır. 2011 yılında yapılan bir çalışmada spasyal QRS-T açısının, altta yatan kalp hastalıklarının tahmininde frontal QRS-T açıdan daha tutarlı ve güvenilir bir tanı aracı olduğunu bulmuştur (17). Spasyal QRSTa değerlerine dair verilerin eksikliği de diğer bir sınırlamadır. Çalışmamızda izole LAD lezyonlarının olması nedeniyle diğer damarlardaki lezyon ciddiyetiyle ilgili genelleme yapılamaz.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, FFR ölçümünün geniş frontal QRSTa, uzun QTc intervali ve PARLA indeksi ile korele olduğunu bulduk. PARLA indeksinin, izole orta dereceli LAD darlıklarının FFR ile hemodinamik fonksiyonel değerlendirmesinde FFR ≤0,8 iskemi kesme değerini öngördüğünü saptadık. Ayrıca, PARLA indeksinin frontal QRSTa ve QTc intervali değerlerine kıyasla koroner darlığın ciddiyetini daha iyi öngördüğünü bulduk. Bu nedenle, orta dereceli LAD darlıklarının hemodinamik fonksiyonel anlamlılığını belirlemede PARLA indeksi yardımcı olabilir, miyokardiyal iskeminin değerlendirilmesinde klinik karar verme sürecinde kullanılabilecek pratik, non-invaziv ve daha az maliyetli bir ölçüm aracı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Martin SS, Aday AW, Almarzooq ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data from the American Heart Association. Circulation. 2024 Feb 20;149(8):E347–913.
2. AKTURAN S, GÜMÜŞ B, ÖZER Ö, BALANDIZ H, ERENLER AK. TÜİK Verilerine Göre Türkiye'de 2009 ve 2016 Yılları Arasındaki Ölüm Oranları ve Nedenleri. Konuralp Tıp Dergisi. 2019 Mar 25;11(1):9–16.
3. Beller GA, Zaret BL. Contributions of Nuclear Cardiology to Diagnosis and Prognosis of Patients With Coronary Artery Disease. Circulation. 2000 Mar 28;101(12):1465–78.
4. Davies RF, Goldberg AD, Forman S, Pepine CJ, Knatterud GL, Geller N, et al. Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot (ACIP) Study Two-Year Follow-up. Circulation. 1997 Apr 15;95(8):2037–43.
5. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GBJ, Hayes SW, Hartigan PM, et al. Optimal Medical Therapy With or Without Percutaneous Coronary Intervention to Reduce Ischemic Burden. Circulation. 2008 Mar 11;117(10):1283–91.
6. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. New England Journal of Medicine. 2007 Apr 12;356(15):1503–16.
7. Jan G, Bech W, De Bruyne ; Bernard, Pijls NHJ, De Muinck ED, Jan ;, et al. Fractional Flow Reserve to Determine the Appropriateness of Angioplasty in Moderate Coronary Stenosis A Randomized Trial [Internet]. 2001. Available from: http://www.circulationaha.org
8. Fischer JJ, Samady H, McPherson JA, Sarembock IJ, Powers ER, Gimple LW, et al. Comparison between visual assessment and quantitative angiography versus fractional flow reserve for native coronary narrowings of moderate severity. Am J Cardiol. 2002 Aug;90(3):210–5.
9. Tonino PAL, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, et al. Angiographic Versus Functional Severity of Coronary Artery Stenoses in the FAME Study. J Am Coll Cardiol. 2010 Jun;55(25):2816–21.
10. Parikh R V., Fearon WF. Physiology over Angiography to Determine Lesion Severity: the FAME Trials. Vol. 9, Interventional Cardiology Clinics. Elsevier Inc.; 2020. p. 409–18.
11. Pijls NHJ, de Bruyne B, Peels K, van der Voort PH, Bonnier HJRM, Bartunek J, et al. Measurement of Fractional Flow Reserve to Assess the Functional Severity of Coronary-Artery Stenoses. New England Journal of Medicine. 1996 Jun 27;334(26):1703–8.
12. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. New England Journal of Medicine. 2012 Sep 13;367(11):991–1001.
13. Tonino PAL, De Bruyne B, Pijls NHJ, Siebert U, Ikeno F, van `t Veer M, et al. Fractional Flow Reserve versus Angiography for Guiding Percutaneous Coronary Intervention. New England Journal of Medicine. 2009 Jan 15;360(3):213–24.

14. Ohman EM. CLINICAL PRACTICE. Chronic Stable Angina. N Engl J Med [Internet]. 2016 Mar 24;374(12):1167–76. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27007960
15. Williams S V, Fihn SD, Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, et al. Guidelines for the Management of Patients with Chronic Stable Angina: Diagnosis and Risk Stratification [Internet]. 2001. Available from: https://annals.org/
16. Gungor M, Celik M, Yalcinkaya E, Polat AT, Yuksel UC, Yildirim E, et al. The Value of Frontal Planar QRS-T Angle in Patients without Angiographically Apparent Atherosclerosis. Medical Principles and Practice. 2017 Mar 1;26(2):128–31.
17. Brown RA, Schlegel TT. Diagnostic utility of the spatial versus individual planar QRS-T angles in cardiac disease detection. In: Journal of Electrocardiology. 2011. p. 404–9.
18. Dogan A, Kahraman S. Frontal QRS-T angle predicts coronary atherosclerotic burden in patients with ST segment elevation myocardial infarction. J Electrocardiol. 2020 Jan 1;58:155–9.
19. Erdogan G, Yontar OC, Yenercag M, Gul S, Arslan U. Frontal QRS-T angle predicts syntax score in patients with non-ST elevation myocardial infarction. J Electrocardiol. 2020 Jul 1;61:86–91.
20. Zhang X, Zhu Q, Zhu L, Jiang H, Xie J, Huang W, et al. Spatial/frontal QRS-T angle predicts all-cause mortality and cardiac mortality: A meta-analysis. PLoS One. 2015 Aug 18;10(8).
21. Zhang Z ming, Prineas RJ, Case D, Soliman EZ, Rautaharju PM. Comparison of the Prognostic Significance of the Electrocardiographic QRS/T Angles in Predicting Incident Coronary Heart Disease and Total Mortality (from the Atherosclerosis Risk In Communities Study). American Journal of Cardiology. 2007 Sep 1;100(5):844–9.
22. Higham PD, Furniss SS, Campbell RWF, Higham TPD, Fumiss SS, Departnent C, et al. QT dispersion and components of the QT interval in ischaemia and infarction [Internet]. Vol. 73, Br HeartJ. 1995. Available from: http://heart.bmj.com/
23. Nowinski K, Jensen S, Lundahl G, Bergfeldt L. Changes in ventricular repolarization during percutaneous transluminal coronary angioplasty in humans assessed by QT interval, QT dispersion and T vector loop morphology. J Intern Med. 2000;248(2):126–36.
24. Cho DH, Choi J, Kim MN, Kim HD, Hong SJ, Yu CW, et al. Incremental value of QT interval for the prediction of obstructive coronary artery disease in patients with chest pain. Sci Rep. 2021 Dec 1;11(1).
25. Dekker JM, Crow RS, Hannan PJ, Schouten EG, Folsom AR. Heart rate-corrected QT interval prolongation predicts risk of coronary heart disease in black and white middle-aged men and women: The ARIC study. J Am Coll Cardiol. 2004 Feb 18;43(4):565–71.
26. MacFarlane PW. The frontal plane QRS-T angle. Vol. 14, Europace. 2012. p. 773–5.
27. Oehler A, Feldman T, Henrikson CA, Tereshchenko LG. QRS-T Angle: A Review. Vol. 19, Annals of Noninvasive Electrocardiology. 2014. p. 534–42.
28. Günay T, Karakus A. The diagnostic utility of the basal and post-exercise QRS-T angle in patients with stable coronary artery disease. Annals of Noninvasive Electrocardiology. 2023 Sep 1;28(5).
29. Kahraman S, Kalkan AK, Türkyılmaz AB, Doğan AC, Avcı Y, Uzun F, et al. Frontal QRS-T angle is related with hemodynamic significance of coronary artery stenosis in patients with single vessel disease. Anatol J Cardiol. 2019;22(4):194–201.

30. Zimmermann FM, Ferrara A, Johnson NP, Van Nunen LX, Escaned J, Albertsson P, et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial. Eur Heart J. 2015 Dec 1;36(45):3182–8.
31. Dattilo PB, Prasad A, Honeycutt E, Wang TY, Messenger JC. Contemporary Patterns of Fractional Flow Reserve and Intravascular Ultrasound Use Among Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention in the United States: Insights From the National Cardiovascular Data Registry. J Am Coll Cardiol. 2012 Dec 4;60(22):2337–9.
32. Thiene G, Frescura C, Padalino M, Basso C, Rizzo S. Coronary Arteries: Normal Anatomy With Historical Notes and Embryology of Main Stems. Vol. 8, Frontiers in Cardiovascular Medicine. Frontiers Media SA; 2021.
33. Loukas M, Sharma A, Blaak C, Sorenson E, Mian A. The clinical anatomy of the coronary arteries. J Cardiovasc Transl Res. 2013 Apr;6(2):197–207.
34. Loukas M, Groat C, Khangura R, Owens DG, Anderson RH. The normal and abnormal anatomy of the coronary arteries. Vol. 22, Clinical Anatomy. 2009. p. 114–28.
35. Vilallonga JR. Anatomical variations of the coronary arteries: I. The most frequent variations. European Journal of Anatomy. 2003;7(1):29–41.
36. Muriago M, Sheppard MN, Yen SH, Anderson RH. Location of the Coronary Arterial Orifices in the Normal Heart. Vol. 10, Clin. Anat. Wiley-Liss, Inc; 1997.
37. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. Vol. 234, Journal of Cellular Physiology. Wiley-Liss Inc.; 2019. p. 16812–23.
38. Ueng KC, Chiang CE, Chao TH, Wu YW, Lee WL, Li YH, et al. 2023 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology on the Diagnosis and Management of Chronic Coronary Syndrome. Acta Cardiol Sin. 2023 Jan 1;39(1):4–96.
39. Jing T, Wang Y, Li Y, Cui L, Liu X, Liu D, et al. Diagnosis, Treatment, and Management for Chronic Coronary Syndrome: A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines and Consensus Statements. Vol. 2023, International Journal of Clinical Practice. Hindawi Limited; 2023.
40. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Vol. 41, European Heart Journal. Oxford University Press; 2020. p. 407–77.
41. Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, et al. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Vol. 46, Archives of Medical Research. Elsevier Inc.; 2015. p. 328–38.
42. Naghavi M, Wang H, Lozano R, Davis A, Liang X, Zhou M, et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. The Lancet. 2015 Jan 10;385(9963):117–71.
43. Mendis Shanthi, Puska P, Norrving Bo, World Health Organization., World Heart Federation., World Stroke Organization. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. World Health

Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization; 2011. 155 p.

44. Levenson JW, Skerrett PJ, Gaziano JM. Reducing the global burden of cardiovascular disease: The role of risk factors. Vol. 5, Preventive Cardiology. CHF Inc.; 2002. p. 188–99.
45. Moran AE, Roth GA, Narula J, Mensah GA. 1990-2010 Global cardiovascular disease atlas. Vol. 9, Global Heart. Elsevier B.V.; 2014. p. 3–16.
46. Astrup A, Dyerberg J, Selleck M, Stender S. Nutrition transition and its relationship to the development of obesity and related chronic diseases. In: Obesity Reviews. 2008. p. 48–52.
47. Gaziano TA. Cardiovascular disease in the developing world and its cost-effective management. Vol. 112, Circulation. 2005. p. 3547–53.
48. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, Feigin VL, et al. Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality. New England Journal of Medicine. 2015 Apr 2;372(14):1333–41.
49. Jaime Sepúlveda, Christopher Murray. The state of global health in 2014. Science (1979) [Internet]. 2014 Sep 12;345(6202):1275–8. Available from: https://hdl.handle.net/10986/4391
50. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021. Eur Heart J. 2022;43(8):716–99.
51. Bhatnagar A. Environmental Determinants of Cardiovascular Disease. Vol. 121, Circulation Research. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 162–80.
52. Yusuf PS, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): Case-control study. Lancet. 2004 Sep 11;364(9438):937–52.
53. Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Murray CJL, et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: The global burden of disease 2010 study. Vol. 129, Circulation. Lippincott Williams and Wilkins; 2014. p. 1483–92.
54. Bhatnagar A. Environmental cardiology: Studying mechanistic links between pollution and heart disease. Vol. 99, Circulation Research. 2006. p. 692–705.
55. Patel J V., Vyas A, Cruickshank JK, Prabhakaran D, Hughes E, Reddy KS, et al. Impact of migration on coronary heart disease risk factors: Comparison of Gujaratis in Britain and their contemporaries in villages of origin in India. Atherosclerosis. 2006 Apr;185(2):297–306.
56. World Health Organization. Ambient air pollution: a global assessment of exposure and burden of disease [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2016 [cited 2024 Jul 15]. Available from: “https://iris.who.int/handle/10665/250141”
57. Münzel T, Sørensen M, Gori T, Schmidt FP, Rao X, Brook J, et al. Environmental stressors and cardio-metabolic disease: Part I-epidemiologic evidence supporting a role for noise and air pollution and effects of mitigation strategies. Vol. 38, European Heart Journal. Oxford University Press; 2017. p. 550–6.
58. Vienneau D, Schindler C, Perez L, Probst-Hensch N, Röösli M. The relationship between transportation noise exposure and ischemic heart disease: A meta-analysis. Environ Res. 2015 Apr 1;138:372–80.

59. Kupcikova Z, Fecht D, Ramakrishnan R, Clark C, Cai YS. Road traffic noise and cardiovascular disease risk factors in UK Biobank. Eur Heart J. 2021 Jun 1;42(21):2072–84.
60. Iez NVD, Oux R, Haron S, Tein S, Erkin M, Rnett OA, et al. Special Article NEIGHBORHOOD OF RESIDENCE AND INCIDENCE OF CORONARY HEART DISEASE A BSTRACT [Internet]. Vol. 345, N Engl J Med. 2001. Available from: www.nejm.org
61. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Vol. 37, European Heart Journal. Oxford University Press; 2016. p. 2315–81.
62. Jee SH, Suh I, Kim IS, Appel LJ. Smoking and Atherosclerotic Cardiovascular Disease in Men With Low Levels of Serum Cholesterol The Korea Medical Insurance Corporation Study. JAMA [Internet]. 1999 Dec 8;282(22):2149–55. Available from: http://jama.jamanetwork.com/
63. Huang C, Huang J, Tian Y, Yang X, Gu D. Sugar sweetened beverages consumption and risk of coronary heart disease: A meta-analysis of prospective studies. Atherosclerosis. 2014;234(1):11–6.
64. Kerr WC, Ye Y. Population-level relationships between alcohol consumption measures and ischemic heart disease mortality in U.S. time-series. Alcohol Clin Exp Res. 2007 Nov;31(11):1913–9.
65. Malik VS, Popkin BM, Bray GA, Després JP, Hu FB. Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. Vol. 121, Circulation. 2010. p. 1356–64.
66. Hackshaw A, Morris JK, Boniface S, Tang JL, Milenkovi D. Low cigarette consumption and risk of coronary heart disease and stroke: Meta-analysis of 141 cohort studies in 55 study reports. Vol. 360, BMJ (Online). BMJ Publishing Group; 2018.
67. Wilson PWF. Established Risk Factors and Coronary Artery Disease: The Framingham Study [Internet]. Vol. 7, AJH. 1994. Available from: https://academic.oup.com/ajh/article/7/7_Pt_2/7S/135749
68. Bhatnagar A. E-Cigarettes and Cardiovascular Disease Risk: Evaluation of Evidence, Policy Implications, and Recommendations. Vol. 10, Current Cardiovascular Risk Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2016.
69. Soneji S, Barrington-Trimis JL, Wills TA, Leventhal AM, Unger JB, Gibson LA, et al. Association between initial use of e-cigarettes and subsequent cigarette smoking among adolescents and young adults a systematic review and meta-analysis. Vol. 171, JAMA Pediatrics. American Medical Association; 2017. p. 788–97.
70. Jason Connor, Wayne Hall. Thresholds for safer alcohol use might need lowering. The Lancet. 2018 Apr 14;391(10129):1460–1.
71. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a mediterranean diet. Zeitschrift fur Gefassmedizin [Internet]. 2013 Apr 4 [cited 2024 Jul 11];10(2):28. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1200303
72. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. BMJ. 1988 Jun;297(6644):319–28.
73. Powles J, Fahimi S, Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Ezzati M, et al. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: a systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide on behalf of the Global Burden of Diseases Nutrition and Chronic Diseases Expert Group

(NutriCoDE). BMJ Open [Internet]. 2013;3:3733. Available from: http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003733

74. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. 2017; Available from: www.heartviews.org
75. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: A historical perspective. Vol. 383, The Lancet. Elsevier B.V.; 2014. p. 999–1008.
76. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of Conventional Risk Factors in Patients With Coronary Heart Disease. JAMA [Internet]. 2003 Aug 20;290(7):898–904. Available from: http://jama.jamanetwork.com/
77. Greenland P, Knoll MD, Stamler J, Neaton JD, Dyer AR, Garside DB, et al. Major Risk Factors as Antecedents of Fatal and Nonfatal Coronary Heart Disease Events. JAMA [Internet]. 2003 Aug 20;290(7):891–7. Available from: http://jama.jamanetwork.com/
78. Defronzo RA. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidaemia and atherosclerosis. Vol. 50, The Netherlands JOURNAL OF MEIXCINE Netherlands Journal of Medicine. 1997.
79. Xie X, Atkins E, Lv J, Bennett A, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: Updated systematic review and meta-analysis. The Lancet. 2016 Jan 30;387(10017):435–43.
80. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, Bixby H, Danaei G, Cowan MJ, et al. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. The Lancet [Internet]. 2017 Jan;389(10064):37–55. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673616319195
81. Domanski MJ, Tian X, Wu CO, Reis JP, Dey AK, Gu Y, et al. Time Course of LDL Cholesterol Exposure and Cardiovascular Disease Event Risk. J Am Coll Cardiol. 2020 Sep 29;76(13):1507–16.
82. Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, Mihaylova B, et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. The Lancet. 2015 Apr 11;385(9976):1397–405.
83. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, Sijbrands EJG, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype–phenotype relationship, and clinical outcome. Eur Heart J [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 Jul 11];36(9):560–5. Available from: https://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehu058
84. Lopez-Jimenez F, Almahmeed W, Bays H, Cuevas A, Di Angelantonio E, le Roux CW, et al. Obesity and cardiovascular disease: mechanistic insights and management strategies. A joint position paper by the World Heart Federation and World Obesity Federation. Eur J Prev Cardiol. 2022 Nov 1;29(17):2218–37.
85. Di Angelantonio E, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, de Gonzalez AB, et al. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. The Lancet. 2016 Aug 20;388(10046):776–86.
86. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease. Vol. 21, Current Cardiology Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2019.

87. Haffner SM, Miettinen H, Antonio S. Insulin Resistance Implications for Type II Diabetes Mellitus and Coronary Heart Disease. Vol. 103, Am J Med. by Excerpta Medica, Inc; 1997.
88. Milutinović A, Šuput D, Zorc-Pleskovič R. Pathogenesis of atherosclerosis in the tunica intima, media, and adventitia of coronary arteries: An updated review. Vol. 20, Bosnian Journal of Basic Medical Sciences. Association of Basic Medical Sciences of FBIH; 2020. p. 21–30.
89. Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. Vol. 11, BMC Medicine. 2013.
90. Aikawa M, Libby P. The vulnerable atherosclerotic plaque: Pathogenesis and therapeutic approach. Cardiovascular Pathology. 2004;13(3):125–38.
91. Martin SS, Blaha MJ, Blankstein R, Agatston A, Rivera JJ, Virani SS, et al. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: Implications for statin therapy from the multi-ethnic study of atherosclerosis. Circulation. 2014;129(1):77–86.
92. Stefanadis C, Antoniou CK, Tsiachris D, Pietri P. Coronary atherosclerotic vulnerable plaque: Current perspectives. Vol. 6, Journal of the American Heart Association. John Wiley and Sons Inc.; 2017.
93. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. Vol. 111, Circulation. 2005. p. 3481–8.
94. Haug C, Lenz C, Díaz F, Bachem MG. Oxidized low-density lipoproteins stimulate extracellular matrix metalloproteinase inducer (EMMPRIN) release by coronary smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2004 Oct;24(10):1823–9.
95. Shah PK. Inflammation and plaque vulnerability. Cardiovasc Drugs Ther. 2009 Feb;23(1):31–40.
96. Shah PK. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. Vol. 41, Journal of the American College of Cardiology. Elsevier Inc.; 2003. p. S15–22.
97. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002 Mar 5;105(9):1135–43.
98. Griendling KK, FitzGerald GA. Oxidative Stress and Cardiovascular Injury Part I: Basic Mechanisms and In Vivo Monitoring of ROS. Vol. 108, Circulation. 2003. p. 1912–6.
99. Zeiher AM, Fisslthaler B, Schray-Utz B, Busse R. Nitric Oxide Modulates the Expression of Monocyte Chemoattractant Protein 1 in Cultured Human Endothelial Cells [Internet]. 1995. Available from: http://ahajournals.org
100. Kim MJ, Jung SK. Nutraceuticals for prevention of atherosclerosis: Targeting monocyte infiltration to the vascular endothelium. Vol. 44, Journal of Food Biochemistry. Blackwell Publishing Ltd; 2020.
101. Rajavashisth TB, Xu XP, Jovinge S, Meisel S, Xu XO, Chai NN, et al. Membrane Type 1 Matrix Metalloproteinase Expression in Human Atherosclerotic Plaques Evidence for Activation by Proinflammatory Mediators [Internet]. 1999. Available from: http://www.circulationaha.org
102. Wang M, Hao H, Leeper NJ, Zhu L. Thrombotic Regulation From the Endothelial Cell Perspectives. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018 Jun 1;38(6):90–5.
103. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Vol. 41, European Heart Journal. Oxford University Press; 2020. p. 407–77.
104. Patel A V., Bangalore S. Challenges with Evidence-Based Management of Stable Ischemic Heart Disease. Vol. 19, Current Cardiology Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2017.

105. Jawad E, Arora R. Chronic Stable Angina Pectoris. Vol. 54, Disease-a-Month. 2008. p. 671–89.
106. Abrams J. clinical practice Chronic Stable Angina [Internet]. 2005. Available from: www.nejm.org
107. Abrams J, Thadani U. Therapy of Stable Angina Pectoris. Circulation. 2005 Oct 11;112(15).
108. Thadani U. Management of Stable Angina – Current Guidelines: A Critical Appraisal. Cardiovasc Drugs Ther. 2016 Aug 1;30(4):419–26.
109. Opie LH. Angina Pectoris: The Evolution of Concepts. Vol. 9, J Cardiovasc Pharmacol Therapeut. 2004.
110. Effiong D, Nkechi OJ, Obot D, Udom GJ, Effiong DE, Onyeukwu NJ, et al. Recent Trends in the Pharmacotherapy of Angina Pectoris [Internet]. Vol. 10, IOSR Journal Of Pharmacy. 2020. Available from: www.iosrphr.org
111. Chizner MA. The diagnosis of heart disease by clinical assessment alone. Vol. 48, Disease-a-Month. Mosby Inc.; 2002. p. 7–98.
112. Pepine CJ. Circadian Variations in Myocardial Ischemia Implications for Management. JAMA [Internet]. 1991 Jan 16;265(3):386–90. Available from: http://jama.jamanetwork.com/
113. Thadani U. Selection of Optimal Therapy for Chronic Stable Angina. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2006;8:23–35.
114. Rowshan K, Crisostomo M, Tjen-a-looi SC, Longhurst JC, Tjen-A-Looi SC, Longhurst Ef JC. Effect of electroacupuncture on pressor reflex during gastric distension. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol [Internet]. 2002;283:1335–45. Available from: www.ajpregu.org
115. Sangareddi V, Chockalingam A, Gnanavelu G, Subramaniam T, Jagannathan V, Elangovan S. Canadian Cardiovascular Society classification of effort angina: an angiographic correlation. Coron Artery Dis. 2004;15:111–4.
116. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. Vol. 108, Circulation. 2003. p. 1263–77.
117. CONNOLLY DC, ELVEBACK LR, OXMAN HA. Coronary Heart Disease in Residents of Rochester, Minnesota. IV. Prognostic Value of the Resting Electrocardiogram at the Time of Initial Diagnosis of Angina Pectoris. Mayo Clin Proc. 1984;59(4):247–50.
118. Stuart RJ, Ellestad MH. National survey of exercise stress testing facilities. Chest. 1980;77(1):94–7.
119. Lewis WR, Amsterdam EA. Utility and safety of immediate exercise testing of low-risk patients admitted to the hospital for suspected acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 1994 Nov 15;74(10):987–90.
120. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, FAAFP, Bricker JT, Duvernoy WFC, et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing: Executive Summary. Circulation. 1997 Jul;96(1):345–54.
121. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. Ann Intern Med. 1987 Jun;106(6):793–800.
122. Mark DB, Shaw L, Harrell FE, Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. N Engl J Med. 1991 Sep 19;325(12):849–53.
123. Shaw LJ, Hachamovitch R, Peterson ED, Lewin HC, Iskandrian AE, Miller DD, et al. Using an outcomes-based approach to identify candidates for risk stratification after exercise treadmill testing. J Gen Intern Med. 1999 Jan;14(1):1–9.

124. Whinnery JE, Froelicher VF, Longo MR, Triebwasser JH. The electrocardiographic response to maximal treadmill exercise of asymptomatic men with right bundle branch block. Chest. 1977 Mar;71(3):335–40.
125. Whinnery JE, Froelicher VF, Stewart AJ, Longo MR, Triebwasser JH, Lancaster MC. The electrocardiographic response to maximal treadmill exercise of asymptomatic men with left bundle branch block. Am Heart J. 1977 Sep;94(3):316–24.
126. Bonow RO. Diagnosis and risk stratification in coronary artery disease: nuclear cardiology versus stress echocardiography. J Nucl Cardiol. 1997;4(2 Pt 2):S172-8.
127. Beleslin BD, Ostojic M, Stepanovic J, Djordjevic-Dikic A, Stojkovic S, Nedeljkovic M, et al. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. Head-to-head comparison of exercise, dobutamine, and dipyridamole tests. Circulation. 1994 Sep;90(3):1168–76.
128. Dagianti A, Penco M, Agati L, Sciomer S, Dagianti A, Rosanio S, et al. Stress echocardiography: comparison of exercise, dipyridamole and dobutamine in detecting and predicting the extent of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1995 Jul;26(1):18–25.
129. Douglas PS. Is noninvasive testing for coronary artery disease accurate? Circulation. 1997 Jan 21;95(2):299–302.
130. Schwartz RS, Jackson WG, Celio P V, Richardson LA, Hickman JR. Accuracy of exercise 201Tl myocardial scintigraphy in asymptomatic young men. Circulation. 1993 Jan;87(1):165–72.
131. Verani MS, Marcus ML, Razzak MA, Ehrhardt JC. Sensitivity and specificity of thallium-201 perfusion scintigrams under exercise in the diagnosis of coronary artery disease. J Nucl Med. 1978 Jul;19(7):773–82.
132. Sridhara BS, Braat S, Rigo P, Itti R, Cload P, Lahiri A. Comparison of myocardial perfusion imaging with technetium-99m tetrofosmin versus thallium-201 in coronary artery disease. Am J Cardiol. 1993 Nov 1;72(14):1015–9.
133. Cecil MP, Kosinski AS, Jones MT, Taylor A, Alazraki NP, Pettigrew RI, et al. The importance of work-up (verification) bias correction in assessing the accuracy of SPECT thallium-201 testing for the diagnosis of coronary artery disease. J Clin Epidemiol. 1996 Jul;49(7):735–42.
134. Gupta NC, Esterbrooks DJ, Hilleman DE, Mohiuddin SM. Comparison of adenosine and exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging. The GE SPECT Multicenter Adenosine Study Group. J Am Coll Cardiol. 1992 Feb;19(2):248–57.
135. Coyne EP, Belvedere DA, Vande Streek PR, Weiland FL, Evans RB, Spaccavento LJ. Thallium-201 scintigraphy after intravenous infusion of adenosine compared with exercise thallium testing in the diagnosis of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1991 May;17(6):1289–94.
136. Borges-Neto S, Mahmarian JJ, Jain A, Roberts R, Verani MS. Quantitative thallium-201 single photon emission computed tomography after oral dipyridamole for assessing the presence, anatomic location and severity of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1988 May;11(5):962–9.
137. Roger VL, Pellikka PA, Bell MR, Chow CW, Bailey KR, Seward JB. Sex and test verification bias. Impact on the diagnostic value of exercise echocardiography. Circulation. 1997 Jan 21;95(2):405–10.

138. Pollock SG, Abbott RD, Boucher CA, Beller GA, Kaul S. Independent and incremental prognostic value of tests performed in hierarchical order to evaluate patients with suspected coronary artery disease. Validation of models based on these tests. Circulation. 1992 Jan;85(1):237–48.
139. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. Circulation. 1998 Feb 17;97(6):535–43.
140. Mark DB, Shaw LK, DeLong ER, Califf RM, Pryor DB. Absence of sex bias in the referral of patients for cardiac catheterization. N Engl J Med. 1994 Apr 21;330(16):1101–6.
141. Pryor DB, Shaw L, Harrell FE, Lee KL, Hlatky MA, Mark DB, et al. Estimating the likelihood of severe coronary artery disease. Am J Med. 1991 May;90(5):553–62.
142. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. J Am Coll Cardiol. 1996 Apr;27(5):1007–19.
143. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG, et al. Does Visual Interpretation of the Coronary Arteriogram Predict the Physiologic Importance of a Coronary Stenosis? New England Journal of Medicine. 1984 Mar 29;310(13):819–24.
144. Chowdhury M, Osborn EA. Physiological Assessment of Coronary Lesions in 2020. Vol. 22, Current Treatment Options in Cardiovascular Medicine. Springer; 2020.
145. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Am J Cardiol. 1974 Jan;33(1):87–94.
146. Ofili EO, Labovitz AJ, Kern MJ. Coronary flow velocity dynamics in normal and diseased arteries. Am J Cardiol. 1993 May 20;71(14):3D-9D.
147. Pijls NHJ, Van Gelder B, Van Der Voort P, Peels K, Bracke FALE, Bonnier HJRM, et al. Fractional Flow Reserve. Circulation [Internet]. 1995 Dec 1 [cited 2024 May 22];92(11):3183–93. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.cir.92.11.3183
148. Park SJ, Ahn JM, Park GM, Cho YR, Lee JY, Kim WJ, et al. Trends in the outcomes of percutaneous coronary intervention with the routine incorporation of fractional flow reserve in real practice. Eur Heart J. 2013 Nov 14;34(43):3353–61.
149. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the Short-Term Survival Benefit Associated With Revascularization Compared With Medical Therapy in Patients With No Prior Coronary Artery Disease Undergoing Stress Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography. Circulation. 2003 Jun 17;107(23):2900–7.
150. Johnson NP, Tóth GG, Lai D, Zhu H, Açar G, Agostoni P, et al. Prognostic Value of Fractional Flow Reserve Linking Physiologic Severity to Clinical Outcomes. 2014.
151. Yildirir A. Fraksiyonel akim yedeği (FFR) ölçümüne ilişkin pratik ipuçlari. Vol. 39, Turk Kardiyoloji Dernegi Arsivi. 2011. p. 433–5.

152. Arbab-Zadeh A, Fuster V. The Myth of the “Vulnerable Plaque” Transitioning From a Focus on Individual Lesions to Atherosclerotic Disease Burden for Coronary Artery Disease Risk Assessment. 2015.
153. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, et al. Fractional Flow Reserve–Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. New England Journal of Medicine. 2012 Sep 13;367(11):991–1001.
154. Adjedj J, De Bruyne B, Floré V, Di Gioia G, Ferrara A, Pellicano M, et al. Significance of intermediate values of fractional flow reserve in patients with coronary artery disease. Circulation. 2016 Feb 2;133(5):502–8.
155. Şahin BD, Yildirim E, Ipek E, Cengiz M, Aslan K, Poyraz E, et al. The relationship between P & QT dispersions and presence & severity of stable coronary artery disease. Korean Circ J. 2016 Jul 1;46(4):522–9.
156. Aro AL, Huikuri H V., Tikkanen JT, Junttila MJ, Rissanen HA, Reunanen A, et al. QRS-T angle as a predictor of sudden cardiac death in a middle-aged general population. Europace. 2012 Jun;14(6):872–6.
157. Gotsman I, Keren A, Hellman Y, Banker J, Lotan C, Zwas DR. Usefulness of electrocardiographic frontal qrs-t angle to predict increased morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. American Journal of Cardiology. 2013 May 15;111(10):1452–9.
158. Kardys I, Kors JA, Van der Meer IM, Hofman A, Van der Kuip DAM, Witteman JCM. Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a general population. Eur Heart J. 2003 Jul;24(14):1357–64.
159. Garson A. How to Measure the QT Interval-What Is Normal? Am J Cardiol. 1993 Aug 26;72(6):B14–6.
160. Zhang Y, Post WS, Blasco-Colmenares E, Dalal D, Tomaselli GF, Guallara E. Electrocardiographic QT interval and mortality: A meta-analysis. Epidemiology. 2011 Sep;22(5):660–70.
161. Beinart R, Zhang Y, Lima JAC, Bluemke DA, Soliman EZ, Heckbert SR, et al. The QT Interval Is Associated With Incident Cardiovascular Events The MESA Study. 2014.
162. Stierle U, Giannitsis E, Sheikhzadeh A, Krüger D, Schmücker G, Mitusch R, et al. Relation Between QT Dispersion and the Extent of Myocardial Ischemia in Patients With Three-Vessel Coronary Artery Disease. Am J Cardiol [Internet]. 1998 [cited 2024 Jul 15];81(5):564–8. Available from: (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914997009752)
163. Stankovic I, Putnikovic B, Janicijevic A, Jankovic M, Cvjetan R, Pavlovic S, et al. Myocardial mechanical and QTc dispersion for the detection of significant coronary artery disease. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2015 Sep 1;16(9):1015–22.
164. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J. 2019 Jan 7;40(2):87–165.
165. Bech GJW, De Bruyne B, Bonnier HJRM, Bartunek J, Wijns W, Peels K, et al. Long-Term Follow-Up After Deferral of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty of Intermediate Stenosis on the Basis of Coronary Pressure Measurement 11This study was supported in part by Grant 95001 from the “Stichting Vrienden van het Hart” (Friends of the Heart Foundation), Eindhoven, The Netherlands. J Am Coll Cardiol. 1998 Mar;31(4):841–7.

166. Pijls NHJ, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous Coronary Intervention of Functionally Nonsignificant Stenosis. J Am Coll Cardiol. 2007 May;49(21):2105–11.
167. Ahn JM, Park DW, Shin ES, Koo BK, Nam CW, Doh JH, et al. Fractional Flow Reserve and Cardiac Events in Coronary Artery Disease. Circulation. 2017 Jun 6;135(23):2241–51.
168. De Bruyne B, Pijls NHJ, Bartunek J, Kulecki K, Bech JW, De Winter H, et al. Fractional Flow Reserve in Patients With Prior Myocardial Infarction. Circulation. 2001 Jul 10;104(2):157–62.
169. Virani SS, Newby LK, Arnold S V., Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2023 Aug 29;148(9).
170. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, Boothroyd DB, Barbato E, Tonino P, et al. Clinical Outcomes and Cost-Effectiveness of Fractional Flow Reserve–Guided Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Stable Coronary Artery Disease. Circulation. 2018 Jan 30;137(5):480–7.
171. Colluoglu T, Tanriverdi Z, Unal B, Ozcan EE, Dursun H, Kaya D. The role of baseline and post-procedural frontal plane QRS-T angles for cardiac risk assessment in patients with acute STEMI. Annals of Noninvasive Electrocardiology. 2018 Sep 1;23(5).
172. Scherptong RWC, Henkens IR, Man SC, Le Cessie S, Vliegen HW, Draisma HHM, et al. Normal limits of the spatial QRS-T angle and ventricular gradient in 12-lead electrocardiograms of young adults: dependence on sex and heart rate. J Electrocardiol. 2008 Nov;41(6):648–55.
173. Birnbaum Y, Sclarovsky S. The grades of ischemia on the presenting electrocardiogram of patients with ST elevation acute myocardial infarction. J Electrocardiol. 2001 Oct;34(4):17–26.
174. Walsh JA, Soliman EZ, Ilkhanoff L, Ning H, Liu K, Nazarian S, et al. Prognostic value of frontal QRS-T angle in patients without clinical evidence of cardiovascular disease (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). American Journal of Cardiology. 2013 Dec 15;112(12):1880–4.
175. Voulgari C, Pagoni S, Tesfaye S, Tentolouris N. The spatial QRS-T angle: implications in clinical practice. Curr Cardiol Rev. 2013 Aug;9(3):197–210.
176. Palaniswamy C, Singh T, Aronow WS, Ahn C, Kalapatapu K, Weiss MB, et al. A planar QRS-T angle >90° is associated with multivessel coronary artery disease in patients undergoing coronary angiography.
177. Rautaharju PM, Zhou SH, Gregg RE, Startt-Selvester RH. Heart Rate, Gender Differences, and Presence Versus Absence of Diagnostic ST Elevation as Determinants of Spatial QRS|T Angle Widening in Acute Coronary Syndrome. Am J Cardiol. 2011 Jun;107(12):1744–50.
178. Karadeniz FÖ, Altuntaş E. Correlation between frontal QRS-T angle, Tp-e interval, and Tp-e/QT ratio to coronary artery severity assessed with SYNTAX score in stable coronary artery disease patients. J Arrhythm. 2022 Oct 1;38(5):783–9.
179. Locati ET, Bagliani G, Padeletti L. Normal Ventricular Repolarization and QT Interval. Card Electrophysiol Clin. 2017 Sep;9(3):487–513.

180. Cinca J, Figueras J, Tenorio L, Valle V, Trenchs J, Segura R, et al. Time course and rate dependence of Q-T interval changes during noncomplicated acute transmural myocardial infarction in human beings. Am J Cardiol. 1981 Dec;48(6):1023–8.
181. Shawl FA, Velasco CE, Goldbaum TS, Forman MB. Effect of coronary angioplasty on electrocardiographic changes in patients with unstable angina secondary to left anterior descending coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 1990 Aug;16(2):325–31.
182. Gadaleta FL, Llois SC, Lapuente AR, Batchvarov VN, Kaski JC. Prognostic value of corrected QT-interval prolongation in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol. 2003 Jul;92(2):203–5.
183. Jiménez-Candil J, González IC, González Matas JM, Albarrán C, Pabón P, Luis Moríñigo J, et al. Short- and long-term prognostic value of the corrected QT interval in the non–ST-elevation acute coronary syndrome. J Electrocardiol. 2007 Mar;40(2):180–7.
184. Gadaleta FL, Llois SC, Sinisi VA, Quiles J, Avanzas P, Kaski JC. [Corrected QT interval prolongation: a new predictor of cardiovascular risk in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome]. Rev Esp Cardiol. 2008 Jun;61(6):572–8.
185. Jiménez-Candil J, Diego M, Cruz González I, González Matas JM, Martín F, Pabón P, et al. Relationship between the QTc interval at hospital admission and the severity of the underlying ischaemia in low and intermediate risk people studied for acute chest pain. Int J Cardiol. 2008 May;126(1):84–91.

EK-ETİK KURUL ONAYI

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –**E2-24-6204** No'lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde yapılması planlanan; Doç. Dr. Serkan DUYULER'in sorumlu araştırmacısı olduğu "İzole LAD Darlığı Olan Hastalarda Yapılan FFR'ın Anlamlılığının Elektriksel Açı – Zaman İndeksi İle İlişkisi" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

07/02/2024

Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197--721198

ÖZGEÇMİŞ

1. Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Atik Aksoy

Doğum yeri ve tarihi:

Uyruğu: T.C.

Medeni durumu: Evli

Yabancı dili: İngilizce

2. Eğitimi

2019'dan itibaren Ankara Bilkent Şehir Hastanesi'nde kardiyoloji uzmanlık eğitimi

2011-2017: Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

3. Ünvanları

2017-Halen: Doktor

4. Mesleki Deneyimi

10.06.2019-Halen: Ankara Bilkent Şehir Hastanesi - Asistan doktor

28.11.2017-31.05.2019: Midyat Devlet Hastanesi Müdürlüğü - Tabip

5. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Kardiyoloji Derneği