

TC
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



MİKROVASKÜLER HASTALIĞIN MPS VE SPECKLE TRACKING
EKOKARDİYOGRAFI İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Arslan

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet Barutçu

Çanakkale,2019

TC
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

MİKROVASKÜLER HASTALIĞIN MPS VE SPECKLE TRACKING
EKOKARDİYOĞRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Arslan

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ahmet Barutçu

Çanakkale,2019

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Kardiyoloji uzmanlık
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Dr Mehmet Arslan'ın **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 24/12/2019

TEZ KONU BAŞLIĞI

**Mikrovasküler hastalığın MPS ve speckle tracking ekokardiyografi ile
değerlendirilmesi**

Tez Danışmanı: Doç Dr. Ahmet Barutçu

Tez Jürisi Üyeleri:
Adı Soyadı

Doc.Dr. Emine Gazi

Doç. Dr. Ahmet Barutçu

Doç. Dr. Eyüp Avcı

İmzası



ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki
jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim
Kurulunun 02/01/2020 tarih ve 1.01.../01. sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Tamer DEMİR
Dekan


Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve görüşleriyle beni yönlendiren, tez danışmanım Doç. Dr. Ahmet BARUTÇU' ya,

Eğitim sürem boyunca engin bilgi ve deneyimlerinden faydalanma fırsatı bulduğum anabilim dalı başkanımız Doç. Dr. Emine GAZİ'ye, değerli hocalarım Doç.Dr. Bahadır KIRILMAZ'a, Dr.Öğr. Üyesi Ercan AKŞİT'e, Doç.Dr. Hakkı KAYA'ya, Doç.Dr. Burak ALTUN'a ve Dr.Öğr.Üyesi Bülent DEVECİ'ye;

Birlikte çalışmaktan gurur duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma;

Maddi manevi her zaman yanımda olan anneme, babama ve ablama;

Zorlu tez ve asistanlık sürecinin tüm aşamalarında sadece varlığı ile dahi bana güç veren, aldığım kararlarda en büyük destekçim eşim Şeyda Ferah, çocuklarımız Ertuğ İlhan ve Erdem Tuna'ya

Teşekkür ederim.

Mehmet ARSLAN

ÖZET

Mikrovasküler Hastalığın Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi ve Speckle Tracking Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi

Amaç: Mikrovasküler hastalık tanısında 2D speckle tracking ekokardiyografinin etkinliği ve bu hasta grubundaki iskemi tespitinde miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) ile karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya kararlı anjina pectoris ön tanısıyla tetkik edilip MPS'de iskemi saptanan ve yapılan koroner anjiyografide non-obstrüktif KAH (<50 darlık) izlenen 40 (25'i kadın, yaş:58,85±9,73) hasta dahil edildi. Tüm hastalarda 2D speckle tracking ekokardiyografi yöntemiyle strain analizi yapıldı. 17 LV miokard segmenti için longitudinal strain ölçüldü. LV segmentleri MPS sonuçlarına göre iskemik ve iskemik olmayan segmentler olarak gruplandırıldı ve karşılaştırıldı.

Bulgular: iskemi saptanan segmentlerin ortalama longitudinal strain değerleri %-20,24±6,00, iskemi saptanmayan segmentlerin ise %-20,11±6,46 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertrigliseridemiye göre yapılan alt grup analizlerinde de iskemik olan ve olmayan segmentler arasında longitudinal strain açısından fark olmadı izlendi.

Sonuç: Mikrovasküler hastalık tanısında speckle tracking ile yapılan sol ventrikül 2D longitudinal strain analizinin yeterli olmadığı sonucu bulundu. Yine bu hasta grubunda STE MPS ile saptanan iskemi tespit edememektedir. Bu tekniğin daha büyük çalışmalarla da değerlendirilmesi gerekmektedir.

Anahtar sözcükler: mikrovasküler hastalık, miyokard perfüzyon sintigrafisi, speckle tracking ekokardiyografi, longitudinal strain

ABSTRACT

Evaluation of Microvascular Disease by myocardial perfusion scintigraphy and Speckle Tracking Echocardiography

Objective: The efficacy of 2D speckle tracking echocardiography in the diagnosis of microvascular disease and its comparison with myocardial perfusion scintigraphy (MPS) in the detection of ischemia in this patient group.

Materials and Methods: Forty stable angina pectoris patients (25 females, 58.85 ± 9.73 years) who had ischemia in MPS and had non-obstructive CAD (<50% stenosis) on coronary angiography were included in the study. Strain analysis was performed by 2D speckle tracking echocardiography in all patients. Longitudinal strain was measured for 17 LV myocardial segments. LV segments were grouped and compared as ischemic and non-ischemic segments according to MPS results.

Results: The mean longitudinal strain values of the segments with ischemia were $-20.24 \pm 6.00\%$ and of the segments without ischemia were $-20.11 \pm 6.46\%$ and no statistically significant difference was observed ($p > 0.05$). Subgroup analysis of sex, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia and hypertriglyceridemia showed no difference in longitudinal strain between the ischemic and non-ischemic segments.

Conclusions: Left ventricular 2D longitudinal strain analysis with speckle tracking was not sufficient for the diagnosis of microvascular disease. Again in this patient group, STE cannot detect ischemia detected by MPS. This technique should also be evaluated in larger studies.

Key words: microvascular disease, myocardial perfusion scintigraphy, speckle tracking echocardiography, longitudinal strain

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iiiv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Mikrovasküler Hastalık.....	3
2.1.1. Koroner Arter Fiyolojisi.....	5
2.1.2. Mikrovasküler Hastalık Patofizyolojisi.....	8
2.1.3. Koroner Mikrovasküler Hastalık Kliniği.....	12
2.1.4. Mikrovasküler Hastalığın Tanısı.....	13
2.1.5. Geleneksel İKH testlerin MVH tanısındaki sınırlılıkları	15
2.1.6. MVH Tanısında Girişimsel Olmayan Teknikler	16
2.1.7. MVH tanısında Girişimsel Teknikler	19
2.2. Speckle Tracking Ekokardiyografi.....	22
2.2.1. Strain Hesaplanması.....	23
2.2.2. Strain Görüntüleme İlkeleri	25
2.2.3. STE'nin Klinik Uygulamadaki Yeri	27
2.3. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi	28
2.3.1. MPS 'de Kullanılan Radyofarmasötikler	29
2.3.2. MPS için Kardiyak Stres uygulama:	30
2.3.3. KAH Tanısında MPS ve Prognostik Değeri	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Ekokardiyografik Değerlendirme	33
3.2. Koroner Anjiyografi.....	35
3.3. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi	35
3.4. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	37

5. TARTIŞMA.....	54
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR	59



KISALTMALAR VE SİMGELER

2D	iki boyutlu
3D	üç boyutlu
ABD	Amerika Birleşmiş Devletleri
BT	bilgisayarlı tomografi
CMR	cardiac magnetic resonance-kardiyak manyetik rezonans
CFR	coroner flow reserve-koroner akım rezervi
CX	sirkumflex arter
DM	diabetes mellitus
GLS	global longitudinal strain
EKG	elektrokardiyografi
FFR	fractional flow reserve-fraksiyonel akım rezervi
GLS	global longitudinal strain
HDL	yüksek yoğunluklu lipoprotein
EKG	elektrokardiyografi :
HL	hiperlipidemi
HT	hipertansiyon
HTG	hipertrigeliseridemi
IMR	mikrosirkülasyon rezistans indeksi
iFR	instantaneous wave-free ratio
IVUS	intravasküler ultrasound
iCFR	invaziv koroner akım rezervi
İKH	iskemik kalp hastalığı

KAG	koroner anjiografi
KAH	koroner arter hastalığı
KKA	koroner kan akımı
KMH	koroner mikrovasküler hastalık
KVH	kardiyovasküler hastalık
LAD	sol ön inen arter
LDL	düşük yoğunluklu lipoprotein
LV	left ventrikül
LVEF	left ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
MACE	majör istenmeyen kardiyovasküler olay
MPS	miyokard perfüzyon sintigrafisi
NSTEMİ	ST yükselmesiz miyokart infarktüsü
MRG	manyetik rezonans görüntüleme
PET	pozitron emisyon tomografisi
SR	strain rate
TFR	TIMI frame rate (TIMI kare sayımı)
TIMI	thrombolysis in myocardial infarction.
ε	strain
ε'	strain hızı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1:	Koroner arter dolaşımı	4
Şekil 2.2:	Koroner arter dolaşımı yapısı ve fonksiyonu	5
Şekil 2.3:	Koroner akımın düzenlenmesi.....	6
Şekil 2.4:	Koroner dolaşımın yapısal ve fonksiyonel bozuklukları	9
Şekil 2.5:	Strain kavramı	24
Şekil 2.6:	Longitudinal, sirkumferensial ve radyal strain.....	25
Şekil 2.7:	2D STE metodoloji	26
Şekil 4.1:	Segmentlere göre strain parametreleri.....	42
Şekil 4.2:	Herbir segmentte iskemi varlığına göre strain parametreleri.....	43
Şekil 4.3:	Tüm hastaların iskemik olan ve olmayan segmentlerinin strain parametrelerinin karşılaştırılması	45
Şekil 4.4 :	Cinsiyete göre iskemi olan ve olmayan segmentlerin strain parametreleri.....	47
Şekil 4.5	Hipertansiyon varlığına göre iskemi olan ve olmayan segmentlerin strain parametreleri	48
Şekil 4.6:	Diabetes mellitus varlığına göre iskemi olan ve olmayan segmentlerin strain parametreleri.....	50
Şekil 4.7:	Hiperlipidemi varlığına göre iskemi olan ve olmayan segmentlerin strain parametreleri	51
Şekil 4.8:	Hipertrigliseridemi varlığına göre iskemi olan ve olmayan segmentlerin strain parametreleri.....	53

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: KMH patolojik mekanizmalar.....	8
Tablo 2.2: MVH tanı yöntemleri.....	16
Tablo 2.3: Mikrovasküler Hastalık Tanı Kriterleri.....	21
Tablo 4.1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	37
Tablo 4.2: Hastaların laboratuvar ve klinik parametreleri	38
Tablo 4.3: Hastaların konvansiyonel ekokardiyografi bulguları	39
Tablo 4.4: Hastaların doku doppler bulguları	40
Tablo 4.5: Tüm hastalara ait strain ortalamaları.....	40
Tablo 4.6: Segmentlere göre strain parametreleri.....	41
Tablo 4.7: Her bir segmentte iskemi varlığına göre strain parametreleri	44
Tablo 4.8: Tüm segmentlerin iskemi varlığına göre strain parametlerinin karşılaştırılması	45
Tablo 4.9: Cinsiyete göre iskemi olan ve olmayan segmentlerin strain parametreleri.....	46
Tablo 4.10: Hipertansiyon varlığına göre iskemi olan ve olmayan segmentlerin strain parametreleri	48
Tablo 4.11: Diabetes mellitus varlığına göre iskemi olan ve olmayan segmentlerin strain parametreleri.....	49
Tablo 4.12: Hiperlipidemi varlığına göre iskemi olan ve olmayan segmentlerin strain parametreleri	51
Tablo 4.13: Hipertrigliseridemi varlığına göre iskemi olan ve olmayan segmentlerin strain parametreleri.....	52

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelişmiş ülkelerde ölümlerin en sık nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Amerikan Kalp Derneği'nin istatistiklerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 565.000 yenisi eklenerek toplam 9.4 milyon anjina pektoris olgusu bulunmaktadır ve yılda 2.3 milyon kişi anjina pektoris nedeni ile sağlık kuruluşlarına başvurmaktadır. İlerleyen tanı ve tedavi yöntemlerine rağmen popülasyonun yaşlanması, fiziksel aktivitenin azalması, obezitenin artması gibi nedenlerle koroner arter hastalıkları en önemli mortalite ve morbidite sebebi olmaya devam edecektir (1).

Anjina pektoris sebebiyle tetkik edilen, egzersiz stres testi veya miyokard perfüzyon sintigrafi sonucuna göre koroner arter anjiyografi yapılan hastaların %10-30'unda anlamlı düzeyde koroner darlık gözlenmemektedir (2,3). Bu hasta grubu "normal koroner anjiyografi" sonrasında ihmal edilmekte ve göğüs ağrıları non-kardiyak olarak sınıflandırılmaktadır. Bu hastaların %50-65'inde mikrovasküler hastalık bulunmaktadır (4-7). Mikrovasküler hastalık koroner mikrovasküler dolaşımdaki yapısal ve fonksiyonel bozukluktur (8). Mikrovasküler hastalığın daha kötü prognoz, daha fazla hastane yatış ve daha çok konjestif kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, koroner revaskülarizasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (7,9-12). Mikrovasküler hastalığı noninvazif olarak öngördürebilecek bir tetkik, bu hasta grubunun daha yakından takibini sağlayacaktır.

Koroner arterlerin epikardiyal yerleşimi nedeniyle miyokardın iskemiye en duyarlı kısmı subendokardiyumdur. Miyokardın longitudinal lifleri subendokardiyal yerleşimlidir ve bu nedenle iskemide ilk bozulan sol ventrikülün longitudinal kontraktilesidir (13-16).

Geleneksel transtorasik ekokardiyografi ile sol ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi subjektif olarak yapılabilmektedir ve temel olarak radyal liflerin

sağladığı radyal kontraktiliteye dayanmaktadır. Speckle tracking ekokardiyografi ile daha objektif ve hassas bir değerlendirmeyle longitudinal kontraktilite de değerlendirilebilmekte ve bu sayede geleneksel ekokardiyografi ile tespit edilemeyen, iskemi kaynaklı subklinik sol ventrikül disfonksiyonu erken evrede tespit edilebilmektedir (13,15,16).

Çalışmamızın amacı pozitif miyokard perfüzyon sintigrafisine rağmen normal koroner anjiyografisi olup muhtemel mikrovasküler hastalık tanısı alan olgularda iskeminin gösterilmesinde iki boyutlu strain ekokardiyografinin etkinliğini belirlemek ve miyokard perfüzyon sintigrafisi ile karşılaştırmaktır.

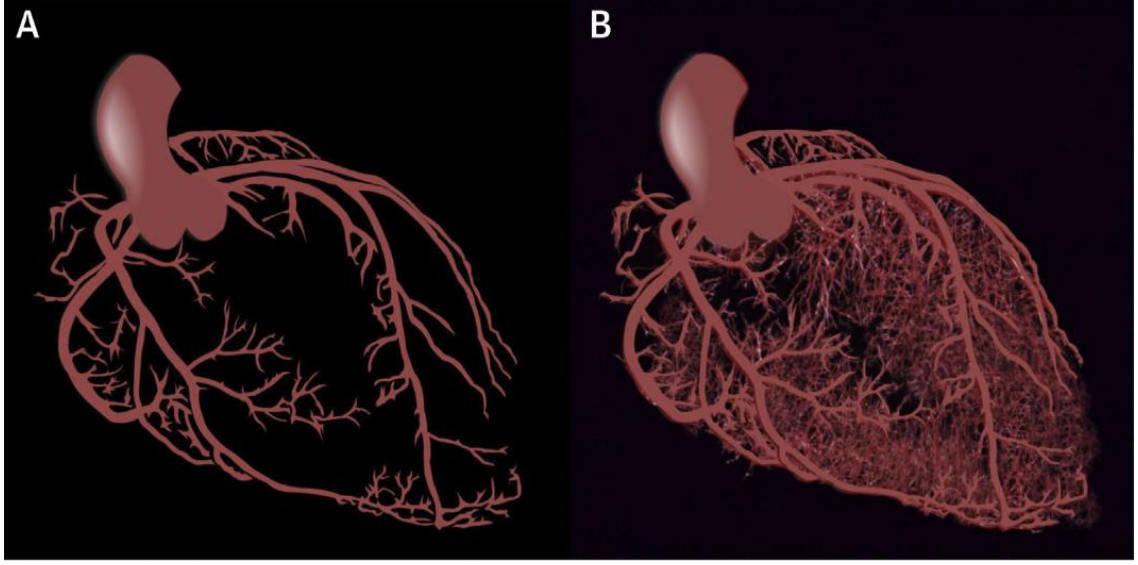


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Mikrovasküler Hastalık

1900'lerin başından beri, kardiyovasküler hastalık (KVH) gelişmiş ülkelerde hastalıklara bağlı ölümlerde ilk sırada yer almaktadır(1) Bu istatistik yıllar içinde değişmemekle birlikte KVH kavramı değişim göstermeye devam etmektedir. Son 20 yılda koroner anjiyografi (KAG) ve non-invazif stress testlerinde büyük ilerlemeler kaydedilmekle birlikte, birçok hasta kateter labarotuarında izlenen tıkaçıcı olmayan koroner arter hastalıklarına rağmen nefes darlığı ve göğüs ağrısı şikâyetleriyle yaşamaya devam etmektedir. Hemodinamik açıdan anlamlı koroner arter stenozlarının yokluğunda gelişen miyokard iskemisi, dünya çapında hekimlerin kafasını karıştırmaya devam etmekte ve hastaların büyük bir kısmı “kardiyak olmayan göğüs ağrısı” tanısı ile taburcu edilmektedir. Şüpheli obstrüktif epikardiyal koroner hastalık nedeniyle tanısız KAG yapılan 400.000'den fazla olguda yapılan bir çalışmada, katılımcıların % 59'unda normal koroner ya da obstrüktif olmayan (% <50 darlık) koroner arter hastalığı (KAH) izlenmiştir (17).

Geleneksel olarak KAH anatomik olarak epikardiyal koroner arterleri içeren tıkaçıcı ateroskleroz şeklinde tanımlanmıştır. Bununla birlikte arteriyel koroner ağ sadece epikardiyal arterleri (şekil 2.1A) değil aynı zamanda daha küçük arterleri, arteriyelleri (<500 µm) ve kapillerleri (şekil 2.1B) içerir. Mikrosirkülasyonun da dahil olduğu tüm koroner dolaşımı etkileyen yapısal ve fonksiyonel bozukluklar da, iskemik kalp hastalığı (İKH) semptom ve prognozunda büyük öneme sahiptir. Koroner mikrovasküler hastalık (KMH) terimi, tıkaçıcı epikardiyal hastalığın yokluğunda azalmış bir koroner akım rezervi (CFR) kanıtı ile karakterize edilen çok sayıda klinik senaryoyu kapsamaktadır (18). Birçok çalışma, asetilkolin ile provokatif test kullanılarak yapılan epikardiyal spazmın dışlanmasından sonra bile obstrüktif olmayan KAH hastalarının büyük bir kısmında (%30-50) koroner mikrovasküler fonksiyon bozukluğu göstermiştir (19,20).



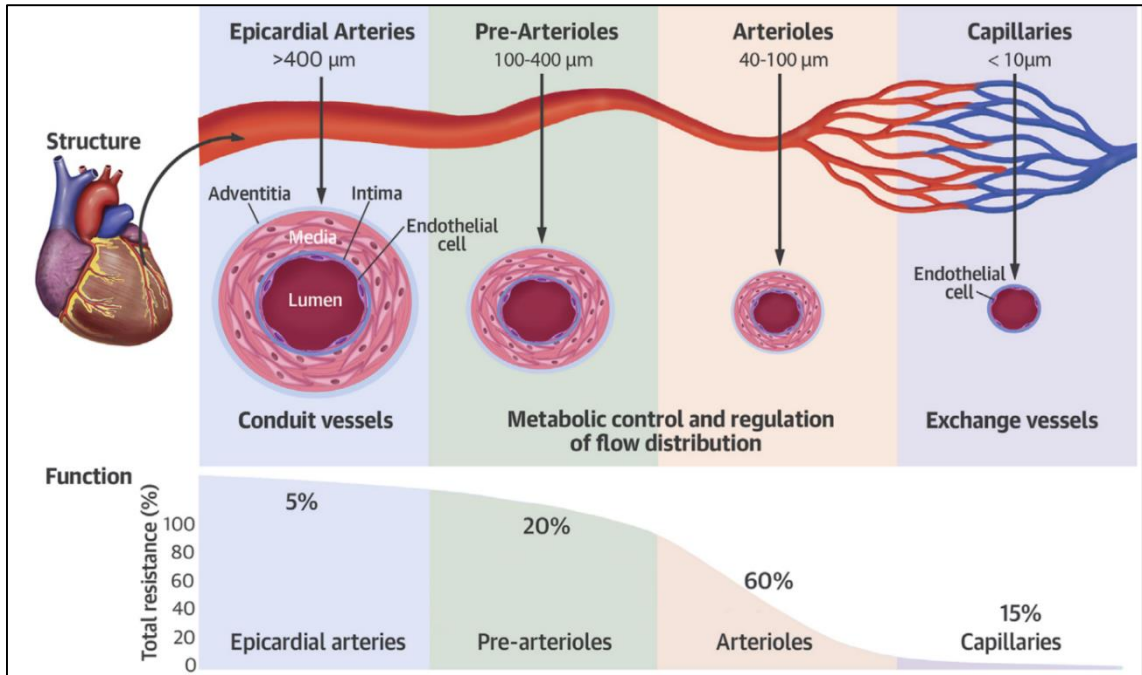
Şekil 2.1: Koroner arter dolaşımı A: makrosirkülasyon B makrosirkülasyon ve mikrosirkülasyon(8)

Epikardiyal koroner damarların aksine, koroner mikrosirkülasyonun geleneksel görüntüleme teknikleriyle tespiti zordur. Bu nedenle koroner mikrosirkülasyonun önemi epikardiyal koroner arterler kadar dikkat çekmemektedir. Özellikle “normal koroner arterli göğüs ağrısı” ve “kardiyak sendrom X” yıllar boyunca hekimlerin kafasını karıştırmıştır ve klinik pratikte bir gerçekten ziyade henüz aydınlatılmamış bir gizem olarak görülmeye devam etmektedir (21,22). Bununla ilgili olarak son yıllarda yapılan çalışmalar koroner mikrosirkülasyonun tipik göğüs ağrısı ve normal koroner anjiyografiye sahip hastaların klinik ve prognozunda önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Bu hastaların prognozları hiç de iyi seyretmemektedir ve daha yüksek major İstenmeyen Kardiyovasküler Olay (major cardiovascular adverse events- MACE) ile ilişkilidir (23,24).

Mikrovasküler hastalığın tanı, takip ve tedavisinde nasıl bir yol izlenmesi gerektiğine yönelik henüz kılavuz düzeyinde bir öneri bulunmamaktadır. Klinik pratik ve güncel bilgilerimiz arasında meydana gelen bu kopukluk belki de koroner arter hastalığı tanımının değişmesine yol açabilir (8) .

2.1.1. Koroner Arter Fiyolojisi

Koroner arter sistemi fonksiyonel olarak farklılıklar gösteren bölümlerden oluşan, gittikçe incelen kesintisiz bir damar ağını temsil eder (Şekil 2.2). Proksimalden distale doğru; epikardiyal koroner arterler (>400 µm), prearterioller (100 ila 40 µm), arterioller (<100 µm) ve koroner kapiller yatak (<10 µm) olarak seyreder (18,25).



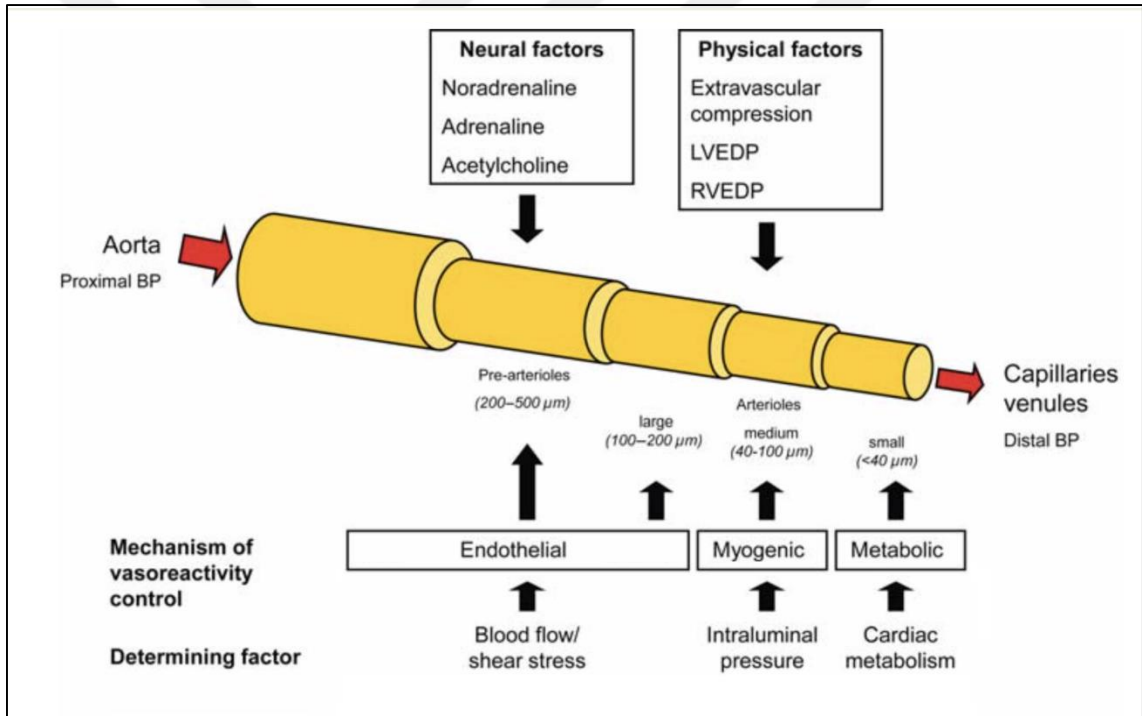
Şekil 2.2: Koroner arter dolaşımı yapısı ve fonksiyonu (8)

Büyük epikardiyal koroner arterler bir kapasitans fonksiyonuna sahiptir ve kan akışına çok az direnç gösterir. Sistol sırasında, epikardiyal koroner arterler, genişleyip kan içeriklerini yaklaşık % 25 oranında artırarak elastik enerjiyi biriktirir. Diyastolün başlangıcında bu elastik enerji kinetik enerjisine dönüştürülür ve sistol sırasında sıkıştırılarak kapatılmış olan intramiyokardiyal damarların hızlıca yeniden açılmasına katkıda bulunur (26)

Prearteriyoller ara bölmeyi temsil eder ve seyirleri boyunca ölçülebilir bir basınç düşüşü ile karakterize edilirler. Özel işlevi, koroner perfüzyon basıncı

ve/veya akımdaki değişikliklere rağmen bir sonraki hatta güvenli bir basınç aralığında kan iletimi sağlamaktır. Proksimal prearteriyoller baskın olarak akımdaki değişikliklere cevap verirken distal prearteriyoller basınçtaki değişikliklere daha fazla cevap verir.

Distal bölme, uzunlukları boyunca çok büyük bir basınç düşüşü ile karakterize edilen arteriollerden oluşur. Arteriyoller, miyokard kan akımının metabolik olarak düzenlendiği bölgedir çünkü tonüsleri miyokard metabolizması sırasında üretilen hidrojen peroksit ve adenosin gibi maddelerden etkilenir(27). Arteriyollerin spesifik işlevi miyokardiyal oksijen talebi ve kan arzını eşleştirmektir.



Şekil 2.3: Koroner akımın düzenlenmesi(28)

Koroner arter sisteminin çapları ve tonusları farklı mekanizmalar üzerinden düzenlenir (18,29) (Şekil 2.3). 100-400 μm büyüklüğündeki büyük arteriollerde endotel bağımlı vazoreaktivite gerçekleşir, akım miktarına göre vasomotor uyarı oluşturarak vazodilatasyon veya vazokonstriksiyon oluşturur. Orta büyüklükteki arterioller (40-100 μm,) vasküler düz kaslarda yer alan gerilme reseptörleri vasıtasıyla intraluminal basınç değişikliğine, basınç azaldığında kasılma; basınç

arttığında ise dilatasyon ile yanıt verir (myojenik kontrol) (30). Küçük arterioller (<40 µm) ise miyokardiumun metabolik aktivitesi ile modüle edilir. Örneğin artmış metabolik aktivite küçük arteriollerin vasodilatasyonuna, bu orta büyüklükteki arteriollerde basınç azalmasına ve myojenik kontrolle vasodilatasyonuna, artan akım da endotelyen bağımlı vazodilatasyona neden olur (29). Bu mekanizmalar mikrosirkülasyonun miyokardiyal perfüzyonu etkili bir şekilde düzenlemesini sağlar.

Özetle epikardiyal arterler öncelikli olarak iletkenlik fonksiyonuna sahiptir ve normal koşullar altında koroner akışa minimum direnç sergilerler, çapları shear stress ve endotel fonksiyonu tarafından düzenlenir. Buna karşılık, prearteriyoller ve arteriyoller, kalbin direnç devresinin çoğunu oluşturur, koroner kan akımını (KKA) ve dağılımını düzenleyerek miyokard dokusunun değişken taleplerini karşılamaktan sorumludur (18,25).

Koroner kan akımının bu şekilde kontrolü, epikardiyal aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesi sırasında miyokard iskemisini hafifletmeye yardımcı olur. Miyokard oksijen sunumu neredeyse tamamen koroner kan akımına bağlıdır. Bu nedenle, miyokard iskemisini önlemek için, miyokard oksijen talebindeki bir artışın koroner kan akımındaki orantılı bir artışla karşılanması gerekir. CMD, strese cevaben koroner akım artışını bozar ve arz-talep uyumsuzluğuna yol açacak kadar şiddetli ise subklinik veya klinik miyokard iskemisine neden olabilir.

Epikardiyal arterlerin aksine, hem prearterioller hem de arteriyoller mevcut anjiyografik sistemlerin çözünürlüğünün altındadır ve bu nedenle anjiyografi kullanılarak görselleştirilemez (31). Koroner mikrosirkülasyonun, uygun miyokard perfüzyonu için önemi fizyologlar tarafından 1950'lerden itibaren kabul edilmektedir. Son 30 yılda, dolaşımın bu bölümünün işlevsel ve yapısal anormalliklerinin, genellikle koroner mikrovasküler hastalık (MVH) olarak adlandırılıp, miyokard perfüzyonunun ve iskeminin bozulmasından sorumlu olabileceğine dair kanıtlar elde edilmiştir (26).

2.1.2. Mikrovasküler Hastalık Patofizyolojisi

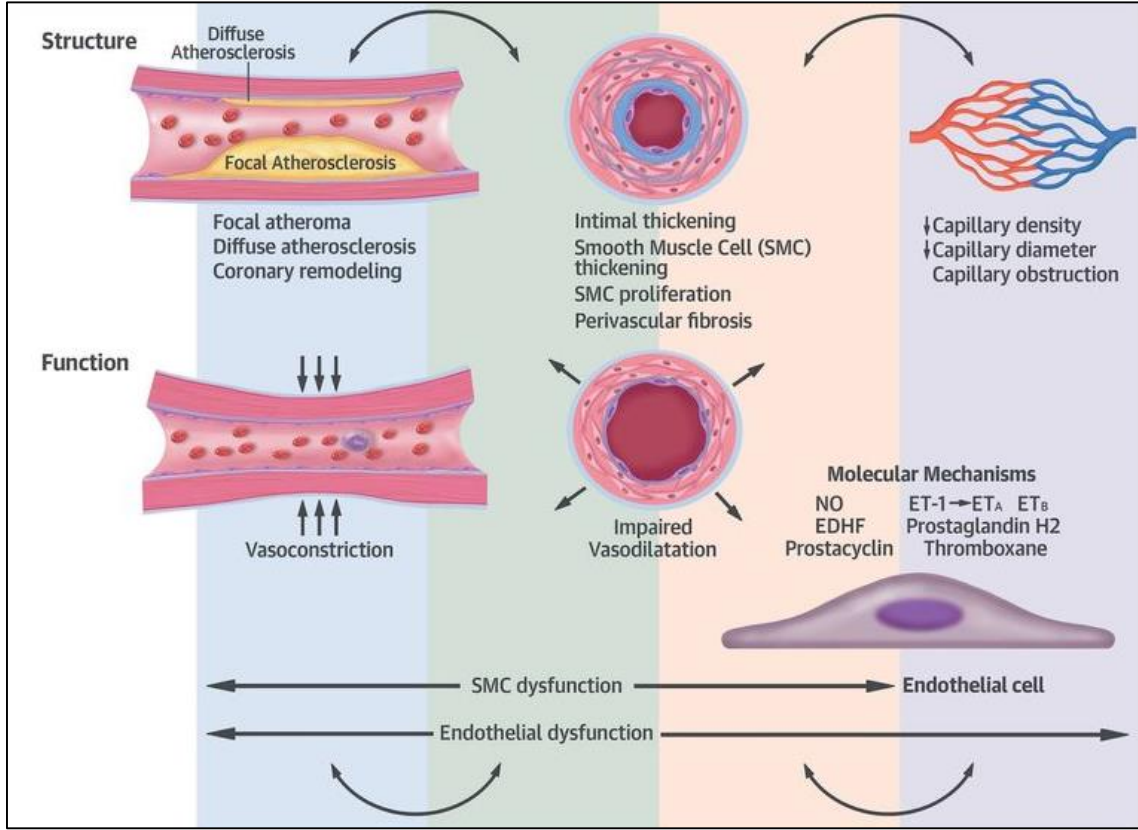
Koroner mikrovasküler disfonksiyon farklı mekanizmalar ile oluşabilmektedir (Tablo 2.1) (32). Bu mekanizmaların birçoğu aynı anda gözlenebilse de, hangisinin baskın olduğu değişiklik göstermektedir. Patofizyolojik açıdan ve altta yatan mekanizmalardan bağımsız olarak, MVH normal koroner fizyolojisinin değişik derecelerde bozulmasına yol açarak; KKA'nın miyokardium kan talebindeki değişikliklere uyum sağlamasını bozar.

Tablo 2.1:KMH patolojik mekanizmalar

-
- Mikrovasküler remodeling
 - Endotelyal disfonksiyon
 - Düz kas disfonksiyonu
 - Ekstamural kompresyon
 - Azalmış diastolik perfüzyon süresi
 - Damar duvarı infiltrasyonu
 - Perivasküler fibrozis
 - Lümen tıkanıklığı(mikroemboli)
 - Otonomik disfonksiyon
-

KMH'ın gelişmesinden sorumlu yapısal anormallikler, hipertrofik kardiyomiyopati ve arteriyel hipertansiyonlu (HT) hastalarda tutarlı olarak gösterilmiştir. Her iki durumda da, gözlenen morfolojik değişiklikler, intramural koroner arterlerin bozulmuş yeniden şekillenmesiyle karakterize edilir, bu da medyal duvar kalınlaşması (esas olarak düz kas hipertrofisi ve artmış kollajen birikimine bağlı olarak) ve değişken derecelerde intimal kalınlaşma ile sonuçlanır (Şekil 2.4). İki durum da benzer olmasına rağmen, bu değişiklikler genellikle hipertrofik kardiyomiyopati hastalarda daha yaygındır. İnamural koroner arterlerin yeniden şekillenmesi, arteriyel hipertansiyon veya hipertrofik kardiyomiyopati hastalarda anormal koroner fizyolojisi ve kan akışının altında

yatan anatomik mekanizmadır. Hem arteriyel hipertansiyonu olan hem de hipertrofik kardiyomiyopatisi olanlar için ortak olan önemli özellik, mikrovasküler yeniden şekillenmenin yaygın olması ve tüm sol ventriküle uzanmasıdır(33)



Şekil 2.4: Koroner dolaşımın yapısal ve fonksiyonel bozuklukları (8)

KMH koroner mikrodamarların azalmış dilatasyon veya artmış konstrüksiyon fonksiyonlarından da kaynaklanabilir (Şekil 2.4). Bozulmuş vazodilatasyon, diabetes mellitus, obezite, tütün kullanımı ve diğer kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili endotel bağımlı mekanizmalardan kaynaklanabileceği gibi, azalmış cGMP üretimi nedeniyle nitrat direncinin gelişimi gibi endotel bağımsız mekanizmaların bozulmasından da kaynaklanabilir. İnsanlarda mikrovasküler konstrüksiyona bağlı miyokard iskemisinin kanıtı, nöropeptid Y (34) veya yüksek dozda asetilkolin (ACH) enjeksiyonu ile ilgili az sayıda çalışmaya dayanmaktadır (35,36). Normal koroner arterleri olan hastalarda bu ajanlar epikardiyal koroner arterlerde ilgili değişiklikler olmadan göğüs ağrısına ve miyokard iskemisinin objektif kanıtlarına neden olabilir.

Mikrosirkülasyonun fonksiyonel duyarlılığı, artmış kalp hızı, azalmış diyastolik zaman, azalmış kan basıncı, sol ventrikül inotropizmi gibi çeşitli faktörlerden etkilenebileceği, mikrovasküler fonksiyon değerlendirilirken göz önünde bulundurulmalıdır(18,37).

Kalp döngüsü sırasında, koroner kan akımının pulsatil paterni, sistol ve diyastolde meydana gelen intramiyokardiyal ve intraventriküler basınçlarda meydana gelen değişikliklerin neden olduğu fizyolojik varyasyonları izler. Koroner akımın esas olarak diastolde meydana geldiği göz önüne alındığında, bu fazdaki anormalliklerin miyokard perfüzyonu üzerinde önemli etkisi olduğu söylenebilir. Bununla birlikte, tipik olarak primer ve sekonder sol ventrikül hipertrofinde olduğu gibi sistolik intramiyokardiyal ve ventriküler basınçlardaki bir artış da miyokard perfüzyonunu olumsuz yönde etkileyebilir (38,39).

Yapısal Bozukluklar

Bir dizi yapısal değişiklik veya remodeling MVH (Şekil 2.4) ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar arasında epikardiyal arterlerde meydana gelen aterom yer almamaktadır, ancak yine de, özellikle KVH risk faktörleri olan hastalarda, aterosklerozun varlığı ilerlemesine katkıda bulunur. Bu değişiklikler arteriyoller ve kapiller arterlerde, lümen daralması ve tıkanmaya neden olur. Mikrovasküler remodeling kanıtları bazı (40–44) çalışmalarda bildirilmiştir, ancak hepsinde (45,46) gösterilememiştir.

Diyabet, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği ya da epikardiyal ateroskleroz gibi risk faktörleriyle tutarlı şekilde ilişkili olduğu görülmüştür (40–44).

Fonksiyonel Bozukluklar

Endotel disfonksiyonunun MVH'a önemli bir katkısı olduğunu gösteren geniş kanıtlar vardır. Vasküler endotel, nitrik oksit gibi vazoaaktif maddeler yoluyla

düz kas fonksiyonunun modüle edilmesinde önemli bir rol oynar. Normal endotel fonksiyonunun varlığında, asetilkolin ve egzersiz gibi fizyolojik uyaranlar, koroner epikardiyal ve mikrovasküler dolaşımın vazodilatasyonunu meydana getirir, böylece koroner kan akımı ve miyokardiyal perfüzyonun artmasına neden olur. Bununla birlikte, kardiyovasküler hastalık (KVH) risk faktörlerinin ve aterosklerozun gelişmesiyle birlikte, vasküler endotel disfonksiyonel hale gelir ve farmakolojik ve fizyolojik müdahalelere karşı vazodilatör tepkisi zayıflar, bu da koroner kan akımı artış cevabında bozulmaya veya vazokonstrüksiyona neden olur (47).

Arteriolar tonusu düzenleyen düz kas hücrelerinin fonksiyonel anormalliklerinin de KMH'li birçok hastada mevcut olduğuna dair kanıtlar vardır. Papaverin, adenosin veya dipiridamole verilen zayıflamış vazodilatör yanıt diyabet ve metabolik sendrom (48–50), dislipidemi, hipertansiyon (51,52), obezite (53), sigara (54), böbrek yetmezliği (55,56) ve kardiyomiyopati (57,58) olan hastalarda belgelenmiştir.

Koroner spazm da, KMH hastalarında görülen vazomotor anormallik spektrumunun bir parçasıdır, büyük ve küçük koroner arterleri etkiler. Asetilkolin ile indüklenen epikardiyal veya mikrovasküler spazm, stabil göğüs ağrısı olan ve obstrüktif KAH bulgusu olmayan hastaların yaklaşık %50'sinde bildirilmiştir (59). Koroner spazmın patogenezi, ateroskleroz ve endotel disfonksiyonu ile yakından ilişkili görünmektedir (60).

KAH'da Tıkayıcı olmayan yaygın aterosklerozun katkısı

Epikardiyal koroner arterlerde obstrüktif olmayan yaygın ateroskleroz, KMH'li semptomatik hastaların çoğunda görülen bir bulgudur. Göğüs ağrısı olan ve tıkayıcı KAH olmayan hastaları içeren çalışmalarda, hastaların yaklaşık %70-80'i intravasküler ultrason (61,62) veya koroner arter kalsifikasyonları ile yaygın ateroskleroz kanıtı göstermektedir

Tıkaçıcı olmayan aterosklerozun KMH ile ilişkisi önemli klinik etkilere sahiptir. Fokal obstrüktif stenozlara sahip olmayan aterosklerotik koroner arterlerin yarısından fazlasında epikardiyal damar seyri boyunca, koroner kan akışında miyokard iskemisine ve semptomlarına katkıda bulunabilecek düzeyde miyokard perfüzyonunu (63) etkileyen önemli bir basınç gradyanı (64) gösterdiğine dair kanıtlar vardır. Bu, büyük invaziv koroner anjiyografi kayıtları (17,23,24) ve kardiyak bilgisayarlı tomografi anjiyografisi ile son tanı konulan klinik çalışmalarda, iskemik semptomlar ile obstrüktif KAH sıklığı arasındaki farkın açıklanmasına yardımcı olabilir (65). Diğer taraftan obstrüktif olmayan KAH hastalarında semptomların KMH ile ilişkili olabileceğini kabul etmek, tanı ve tedaviyi iyileştirmek için ek araştırmalara yönlendirme fırsatı sunar.

2.1.3. Koroner Mikrovasküler Hastalık Kliniği

MVH'nin herhangi bir koroner veya kalp hastalığı sürecine klinik katkısını kesin olarak tanımlamak oldukça zordur. Klinikte temel olarak koroner arterlerin normal olduğu göğüs ağrısı (mikrovasküler anjina-MVA) veya bir kalp hastağının süreci olarak görülmektedir (18).

Lanza ve Crea (66,67) KMH için akut (unstabil) ve kronik (stabil) anjina olarak klinik ayrımı savunmuştur. Bu, patojenik mekanizmaları ayırt etmede ve belki de farklı klinik sonuçları olan hastaları saptamada yardımcı olabilir (67). Bununla birlikte etiyolojik faktörleri ve spesifik tetikleyicileri tanımlamadaki zorluk devam etmektedir(28).

MVH, obstrüktif epikardiyal KAH'a benzer şekilde, tipik anjina pektoris, atipik semptomlar veya anjina eşdeğeri semptomlarla ortaya çıkabilir (68). Karakteristik olarak, MVA'lı hastalar sıklıkla eforla tetiklenen retrosternal baskıcı göğüs ağrısı ve/veya dispne ile ortaya çıkarlar, ancak birçok hastada semptomlar yalnızca egzersiz sırasında değil egzersiz durduktan sonra da gelişebilir (69). Ek olarak, MVA'lı hastalar istirahatte göğüs ağrısı atağı yaşayabilir. Tıkaçıcı KH nedenli anjina hastaları ile karşılaştırıldığında, MVH'nin neden olduğu anjina

hastaları dilaltı veya oral nitratların uygulanmasına daha az tepki verir. Klinik prezentasyon, kadınlarda ve erkeklerde benzer olsa da, çalışmalar sürekli olarak artan bir kadın prevalansını göstermiştir (özellikle menopoz sonrası kadınlar) (70,71) MVA'lı hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri KAH'ndakilere benzerdir.

2.1.4. Mikrovasküler Hastalığın Tanısı

İskemik kalp hastalıklarının tanısı ve tedavisi uzun zamandır tıkaçıcı KAH'na yönelik şekillenmektedir. Bu durumda, iskemi için standart noninvaziv tanısal testler, anatomik obstrüktif KAH bulmada altın standart olan KAG ile değerlendirildiğinde önemli ölçüde uyumsuzluklar görülmektedir. Semptomları koroner anjiyografi bulgularıyla açıklanamayan durumlarda, yani obstrüktif KAH yokluğunda anormal stres testlerinin “yanlış pozitif” olarak yorumlanmasına yol açmaktadır. Bu nedenle MVA'ın da dâhil olduğu patolojik fenotipleri daha iyi yansıtabilecek şekilde KAH ve iskemi tanımlarının genişlemesi ve değişmesi öngörülmektedir(8).

2.1.4.1. Koroner Mikrosirkülasyonun değerlendirilmesi

Koroner mikrosirkülasyon anatomik olarak kabaca blushing, KAG sırasında miyokardın boyanması ile değerlendirilebilir (72). Kardiyak MR dolaylı ve düşük rezolusyonlu olmakla beraber mikrovasküler obstrüksiyonu gösterir(73). Fakat MVH genellikle fonksiyonel bir bozukluktur ve yapısal bir bozukluk olmaksızın da ortaya çıkabilir. Bu nedenle MVH'ın sadece anatomik olarak gözlenmesi ne kadar etkin olursa olsun eksik kalacaktır. Diğer taraftan güvenilir bir fonksiyonel test anatomik veya fonksiyonel olmasından bağımsız olarak MVH'ı değerlendirebilir.

Koroner mikrovasküler dolaşımın fonksiyonel olarak değerlendirilmesini sağlayan testler, koroner mikrosirkülasyonun hemodinamik fonksiyonlarıyla uyumlu olarak, koroner kan akımının ölçülmesini temel almaktadır. Pozitron

emisyon tomografisi (PET), mikrovasküler kan akımı'nın girişimsel olmadan gösterilmesini sağlayan en iyi bilinen, en çok çalışılmış testtir. Fakat PET gibi girişimsel olmayan teknikler sensitivite ve spesivite açısından zayıf kalmakta, epikardiyal ve MVH ayrımını yapamamaktadır (74). Bu nedenle günümüz şartlarında en iyi tanı yöntemleri girişimsel yöntemlerle yapılan değerlendirmelerdir. Basit bir anjiografik yöntem olan TIMI kare sayımı (TIMI frame rate-TFR) epikardiyal ve mikrovasküler dolaşım hakkında kabaca fikir verebilir (75). Intravasküler ultrasound (IVUS), geleneksel anjiografi ile farkedilemeyen aterosklerozu, arterlerin kesitsel alanını, intrakoroner doppler ile de koroner akım hızını ölçerek KKA ve KKA rezervini tespit edebilir (76).

Basınç-sıcaklık sensörlü klavuz teller; eşzamanlı olarak koroner basınç ile fraksiyonel akım rezervi (FFR), koroner termodilüsyon ile CFR ölçümü ve mikrosirkülasyon rezistans indeksi (indeks of mikrocirculatory resistance-IMR) hesaplama imkanı sağlayan bir başka etkin değerlendirme yöntemidir (77–79). IMR, hiperalemik ortalama geçiş süresinin tersine bölünen distal koroner basınç olarak tanımlanır (78). Esas olarak KAH bağlamında kullanılan bu endeks, deneysel modellerde doğrulanmıştır ancak birkaç sınırlaması vardır. Örneğin, hesaplamalara kollateral kan akımını dahil etmek gereklidir (IMR'yi koroner FFR ve miyokard FFR oranı ile çarpmak suretiyle gerçekleştirilir), aksi takdirde IMR artan epikardiyal darlığa paralel olarak artış gösterir (80).

Koroner mikrosirkülasyonun fonksiyonel durumu, endotel bağımlı ve endotel bağımsız vasküler yanıtların test edilmesiyle daha detaylı değerlendirilebilir (81). Arteriolar vazodilasyonu dolayısıyla da KKA'nı tetiklemek için sıklıkla kullanılan adenosin, dipiridamol ve papaverin damar düz kasları üzerinde doğrudan vazodilatör etki göstermektedir. Bu ajanlar endotel bağımlı koroner mikrosirkülasyon anormalliklerinin değerlendirilmesi için uygun değildir (79). Klasik olarak intrakoroner ACH, kateterizasyon laboratuvarında koroner vazomotor fonksiyonunun değerlendirilmesi için hassas ve güvenli bir test olarak kullanılmıştır. Normal koşullar altında uygulanması vazodilatasyona neden olur

ancak fonksiyonel bir endotel yokluğunda düz kas hücrelerinde muskarinik reseptörlerin stimülasyonu ile vazokonstriksiyona neden olur (81).

Bradikinin ve Substance P, endoteli test etmek için alternatif ajanlardır ve ACH gibi, aynı zamanda hızlı bir vasküler yanıt ortaya çıkarmaktadırlar(82). Substance P iyi bir yan etki profiline sahiptir ve özellikle koroner vazokonstrüksiyon indüksiyonunun istenmeyeceği hastalarda yararlıdır. Bütün bu maddeler için uygulanma şekli son derece önemlidir. Bolus enjeksiyonlar en küçük hacimlerde yapılmalı ve ardından vasküler yanıtın ilaca mı yoksa artan akımın mekanik etkilerine mi olduğunu ayırtetmek için kateter yıkanmalıdır (82). Bolus enjeksiyonlarda sıklıkla bradikardi gelişir. Diğer taraftan infüzyonlar, daha uzun bir zaman zarfında daha büyük dozajların güvenle verilmesine izin verir. Ajanın bir infüzyon kateteri yoluyla tatbik edilmesi, kateterlerin kullanımıyla ortaya çıkabilen ilaç dağıtımındaki tutarsızlıkları en aza indirir (82). Atriyal pacing, kol egzersizi, soğuk uygulama ve zihinsel stres testi, artmış miyokard oksijen talebine endotel bağımlı akım yanıtlarını değerlendirmek için kullanılabilir (81).

2.1.5. Geleneksel İKH testlerin MVH tanısındaki sınırlılıkları

İstirahat elektrokardiyogramı çoğu hastada normal veya non-diagnostiktir. Miyokard iskemisinin tespiti için egzersiz stres testi, KAH şüphesi olan hastalar için Sınıf I bir öneridir(68). KMH tanısı için geleneksel olarak pozitif egzersiz stres testi kullanılmıştır (83). Bununla birlikte, göğüs ağrısı ve obstrüktif olmayan KAH olan kadın ve erkekleri içeren büyük çalışmalar, pozitif bir egzersiz stres testinin MVH için sensitif ve spesifik olmadığını göstermiştir (84).

Stres ekokardiyografi veya nükleer sintigrafi gibi görüntüleme testleri tipik vasküler dağılımlar izlemeyen bölgesel anormallikler gösterebilir. Bu nedenle, görüntüleme ile veya görüntüleme olmadan yapılan geleneksel stres testi, KMH'yi tespit etmek için ne sensitif ne de spesifiktir ve bu nedenle tanısında sınırlı bir role sahiptir.

Koroner mikrosirkülasyon, invaziv veya non-invaziv koroner anjiyografi çözünürlüğünün ötesinde olduğundan, KMH tanısını koymak için koroner mikrovasküler fonksiyonun doğrudan sorgulanması gerekir(83)

Koroner vazomotor disfonksiyonun değerlendirilmesi için, avantaj ve sınırlamaları olan (tablo 2.2), invazif ve non-invazif birkaç yaklaşım vardır (8).

Tablo 2.2: MVH tanı yöntemleri (8)

	Accuracy	Reproducibility	Diagnostic Threshold	Prognostic Validation	Availability	Cost
Noninvasive*						
PET	++++	++++	CFR <2	++++	++	\$\$\$
CMR	+++	+++	MPRI <2	++	++	\$\$\$
Doppler echocardiography	++	+++	CFVR <2	+++	++++	\$
Invasive*						
CFR	++++	++++	<2.3	+++	++++	\$\$\$\$
IMR	++++	+++	>25 U	++	++	\$\$\$\$

2.1.6. MVH Tanısında Girişimsel Olmayan Teknikler

Non-invazif testler, istirahat ve stres sırasında bölgesel ve global miyokard kan akışını, mikrovasküler direnci ve CFR) ölçerek koroner vazomotor fonksiyonunun sorgulanmasına dayanır. Hiperemik ve istirahat miyokardiyal kan akımlarının birbirine oranı olarak hesaplanan CFR, fokal, diffüz ve küçük damar hastalığının miyokardiyal doku perfüzyonu üzerindeki hemodinamik etkilerini birleştiren bir koroner vazomotor disfonksiyonunun ölçüsüdür. MVH, epikardiyal obstrüktif KAH yokluğunda, vazomotor fonksiyon bozukluğunu yansıtan bozulmuş CFR olarak tanımlanabilir. Bazı hastalar fokal obstrüktif KAH ve MVH birlikteliğine sahip olabilirken, hastaların büyük bir kısmında yaygın obstrüktif olmayan KAH ve MVH ile ortaya çıkmaktadır. Bölgesel miyokardiyal iskemi ve bölgesel CFR miktarının belirlenmesi, obstrüktif KAH'nın değerlendirilmesinde kritik bir rol oynamasına rağmen, MVH tüm sol ventrikülü etkilediği için tanısal ve prognostik değerlendirmelerde, miyokard kan akımı ve CFR'nin global ölçümleri kullanılır.

Pozitron emisyon tomografi (PET), koroner vazomotor fonksiyonun kantitatif değerlendirmesi için en çok çalışılmış invaziv olmayan yaklaşımdır. Teknik gelişmeler, bu ölçümlerin rutin PET miyokard perfüzyon stres testine dahil edilmesini sağlamıştır (85)

Görüntüleme protokolü istirahat ve vazodilatör-stres miyokardiyal perfüzyon çalışmasından oluşur. Dinlenme ve stres görüntülerinin işlenmesinden sonra bölgesel ve global miyokard kan akımının (ml / dak / g / miyokard cinsinden) ölçülmesi ve CFR'nin hesaplanması sağlanır.

Son verilere göre bilinen veya şüpheli KAH olan hastalarda azalmış CFR temel alınarak tespit edilen koroner vasküler disfonksiyonu sıklıkla görülmektedir. Bu hastalarda mevcut epikardiyal koroner arter hastalıklarından beklenenden daha şiddetli stres iskemisi (efekti) ve miyokardiyal hasar tespit edilmiş, MACE için de yüksek riskle ilişkilendirilmiştir (10,86,87).

PET'in, miyokard kan akımının ve CFR'nin kantitatif noninvazif ölçümü için uygunluğu, deney hayvanları ve insanlarda yaygın olarak doğrulanmıştır ve bu tekniğin tekrarlı ölçümlerde güvenilirliği yüksektir. İşlem sonrası analizi için teknik imkan ve zaman gerektirmekle birlikte, kardiyak manyetik rezonans (CMR), PET'e benzer şekilde miyokard perfüzyonunu ölçmek için de kullanılabilir. PET gibi, görüntüleme protokolü de her biri gadolinium bazlı kontrast ajanın enjeksiyonunu izleyen bir dinlenme ve vazodilatör strese sahip ilk geçiş miyokard perfüzyon çalışmasından oluşur (85).

Dinlenme ve stres görüntülerinin işlenmesinden sonra, yarı kantitatif (miyokard perfüzyon rezerv indeksi) veya tamamen kantitatif (CFR) modeller kullanılarak bölgesel ve global miyokard perfüzyonunun nicelendirilmesine izin verilir. T1 haritalama kullanan gadolinium içermeyen stres CMR yaklaşımı da yakın zamanda obstrüktif KAH olan ve olmayan miyokard iskemisinin tanısı için önerilmiştir (88).

CMR'nin avantajları, yüksek çözünürlük, miyokard kan akışının transmural değerlendirilebilmesi, iyonize radyasyon içermemesi, ayrıca kardiyovasküler yapı ve fonksiyonun kapsamlı bir değerlendirmesini yapabilme imkanı sağlamasıdır. MVH'yi değerlendirmek için azalmış bir miyokard perfüzyon rezerv indeksi kullanılmıştır ve prognozu öngördüğü gösterilmiştir (89) ancak veriler sınırlı kalmaktadır.

Sol ön inen arterin (Left anterior desendan artery-LAD) doppler ekokardiyografisi, istirahatte ve vazodilatör stres sırasında koroner kan akım hızını ölçmek için kullanılabilir. Koroner akım hızları pulse-wave Doppler ile ölçülür, istirahatte hiperemide diyastolik tepe akım hızları değerlendirilir. Koroner akım hızı rezervi, hiperemik koroner akım hızının dinlenme koroner akım hızına oranı olarak hesaplanır. Bu tekniğin avantajları düşük maliyeti, iyonlaştırıcı radyasyon içermemesi ve potansiyel olarak geniş erişimidir. Bununla birlikte, bu teknik operatöre oldukça bağlıdır ve obez yetişkinlerde önemli bir zorluk olabilen proksimal koroner arterlerin ekokardiyografik görüntülenmesini gerektirir. Düşük bir koroner akım hızı rezerv indeksinin MVH'yi tanımlamaya yardımcı olduğu ve risk derecesine izin verdiği dair gittikçe artan sayıda kanıt vardır (90–92).

Dinamik miyokard perfüzyon BT, miyokard kan akımını CMR perfüzyon görüntülemesine benzer şekilde tahmin etmek için kullanılabilir. Dinamik BT taraması kontrast maddenin, kalbin içine ilk geçişini yakalamak için ileri elektrokardiyografik tetikleme ile enjeksiyonundan sonra gerçekleştirilir (85).

Bu dinamik görüntü kümeleri daha sonra CMR için geliştirilen metodoloji kullanılarak miyokard kan akımı tahminlerini üretmek için kullanılır. Bu tekniğin en büyük avantajı BT'nin üstün çözünürlüğü ve tek incelemede hem miyokardın hem de koroner arterlerin doğru anatomik ve fonksiyonel değerlendirmelerini yapma fırsatıdır. Buna karşın hasta daha yüksek radyasyona maruz kalır (8).

2.1.7. MVH tanısında Girişimsel Teknikler

İnvaziv koroner akım rezervi (iCFR), en sık intrakoroner Doppler uçlu kılavuz tel veya termodilüsyon teknikleri kullanılarak istirahat, adenosine (endotel bağımsız) veya asetilkoline (endotel bağımlı) yanıt ile değerlendirilir (47).

Mikrovasküler anjina, obstrüktif CAD'in yokluğunda miyokard iskemisi semptomlarının olması yanında anormal iCFR veya asetilkoline mikrovasküler spazm yanıtı olarak tanımlanmaktadır (83).

Şüpheli iskemi hastalarında, adenosin ile iCFR'deki azalmalar, MACE riskinin artması ile ilişkilendirilmiştir (9).

Mikrovasküler direnç indeksi, distal koroner basıncının maksimal hiperemi sırasında ortalama geçiş süresinin tersine bölünmesiyle hesaplanır. Eş zamanlı olarak koroner basınç ve hiperemik debinin ölçülmesini sağlayan kombine bir basınç-sıcaklık sensörü uçlu koroner kılavuz tel kullanılır. Stabil obstrüktif olmayan ateroskerozu olan hastalarda, anormal bir mikrovasküler direnç indeksi daha kötü CVD sonuçları ile ilişkilendirilmiştir (93).

Fraksiyonel akım rezervi (FFR), koroner darlığın oluşturduğu akım sınırlamasının fizyolojik düzeyde değerlendirilmesini sağlar. Hiperemi sırasında lezyon distalinden ölçülen basıncın aort basıncına oranlanmasıyla hesaplanır. Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar, FFR'nin koroner revaskülarizasyon ile ilgili klinik kararları yönlendirmek için kullanılmasının, sadece bir anatomik veya konservatif stratejiye (94) göre kardiyak olayların azalmasına yol açtığını desteklemektedir. Bu bulgulara dayanarak, FFR kullanımı şimdi stabil İKH'lı hastaların yönetimi ile ilgili kılavuzlara dahil edilmiştir (68). FFR, hiperemi sırasında stenoz boyunca bir basınç oranını temsil ettiğinden, epikardiyal iletkenliğin göreceli bir endeksidir. Bu nedenle, MVH ve difüz aterosklerozun neden olduğu ulaşılabilir maksimum kan akımı sınırlarından

etkilenir. FFR öncelikle MVH'ı ölçmek için kullanılmaz ama MVH'nin varlığı mikrovasküler direnci artırır ve FFR'yi (95) psödonormalize edebilir.

Instantaneous wave-free ratio (iFR), istirahat halinde diyastolün seçilmiş bir dönemindeki (dalga formundaki haraketsiz dönem) ortalama distal koroner basıncın ortalama aort basıncına oranı olarak tanımlanmıştır. Adenosin uygulanmadan diyastolde elde edilebilen, basınç kaynaklı bir stenoz şiddeti indeksidir. Koroner darlığın ciddiyetinin objektif, hassas bir ölçüsüdür ve FFR ile yakından korreledir. Stabil anjina ve akut koroner sendromlu hastaların dahil olduğu çalışmalarda, 1 yıldaki advers olay riskine ilişkin olarak iFR kılavuzlu revaskülarizasyon yaklaşımı (iFR<0.89 için) FFR kılavuzlu revaskülarizasyon yaklaşımına (FFR<0.80 için) non-inferior bulunmuştur (96,97). Sınırlılıklar açısından da İFR ve FFR benzerdir.

MVH ile ilgili üstesinden gelinmesi gereken birçok zorluk bulunmaktadır. İlk olarak isimlendirmeyi ele alırsak, geçmişte sıklıkla kullanılan fakat objektif bir tanı yöntemine dayanmayan kardiyak sendrom X kavramı klinisyenler için kafa karıştırmaktadır. İkincisi, koroner mikro sirkülasyon in vivo olarak doğrudan görüntülenemeyecek kadar küçüktür ve ancak dolaylı olarak miyokard kan akışını düzenleme fonksiyonları sınanarak değerlendirilebilmektedir. Üçüncüsü, mikro sirkülasyon doğrudan fiziksel ve humoral faktörler yoluyla makro sirkülasyona karmaşık bir şekilde bağlıdır ve ancak birlikte değerlendirilebilir. (9,18,25,60,83,98).

“Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS)” adına Ong ve arkadaşları MVH tanı kriterleri belirlemiştir. Bu çalışmada 4 maddelik bir tanı kriteri oluşturulmuştur:

- 1) Miyokardiyal iskemi semptomlarının varlığı
- 2) Obstrüktif Epikardiyal arterlerin yokluğu,
- 3) Miyokardiyal iskeminin objektif olarak gösterilmesi
- 4) Koroner mikrovasküler fonksiyon bozukluğunun gösterilmesi.

Dört maddenin de sağlanması ile kesin MVA tanısı, ilk 2 madde yanında 3 veya 4. maddeden birinin sağlanması ile şüpheli MVA tanısı konulmaktadır (tablo2.3) (83).

Tablo 2.3:Mikrovasküler Hastalık Tanı Kriterleri (83)

1. Miyokard iskemisinin belirtileri
a. Efor ve/veya istirahat anjinası
b. Anjina eşdeğerleri (ör: nefes darlığı)
2. Obstrüktif KAH yokluğu (<50% darlık veya FFR N>0.80)
a. Koroner BTA
b. İnvaziv koroner anjiyografi
3. Miyokard iskemisinin objektif olarak kanıtlanması
a. Göğüs ağrısı atağı sırasında İskemik EKG değişikliği.
b. PET, SPECT, CMR veya stress echokardiyografi ile miyokardiyal perfüzyonun değerlendirilmesi
4. Bozulmuş koroner mikrovasküler fonksiyonun kanıtlanması
a. Bozulmuş koroner akış rezervi (kullanılan metodolojiye bağlı olarak $\leq 2.0-2.5$)
b. Asetilkolin testi sırasında epikardiyal spasm olmaksızın semptom ve EKG bulgularının tekrarlanması.
c. Anormal koroner mikrovasküler direnç indeksi (ör, IMR >25)
d. TIMI kare sayısı >25 olarak tanımlanan koroner yavaş akış fenomeni
Kesin MVH: 4 kriterin de sağlanması
Süphemeli MVH: İlk 2 kriter + 3 veya 4. Kriter

Günümüzde halen, hiçbir teknik koroner mikrosirkülasyonun insanlarda doğrudan in vivo görselleştirilmesine izin vermemektedir. Koroner mikrosirkülasyon işlevi, normal şartlar altında koroner mikrosirkülasyonun işlevsel bütünlüğüne büyük ölçüde bağlı olan parametrelerin ölçülmesini

sağlayan çeşitli invaziv ve invazif olmayan teknikler kullanılarak dolaylı olarak değerlendirilebilir.

2.2. Speckle Tracking Ekokardiyografi

Ventriküler fonksiyonların bölgesel ve global değerlendirilmesi uzun zamandır görsel değerlendirmeye dayanmaktadır. Bununla birlikte, bu yaklaşım öznel ve değişkendir; gözlemciler arası önemli değişkenliklere yol açar.

Kalp mekanik bir organdır ve sistol ve diyastolde siklik deformasyona (strain) uğrar, bu siklik deformasyon ölçülebilir. Yaklaşık 20 yıl önce, deformasyon değerlendirmesine izin veren manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri geliştirilmiştir. Ancak bu metodun kompleks ve pahalı oluşu yüzünden yalnızca bilimsel araştırmalar için kullanılmaktadır. Daha sonra, ekokardiyografi ile doku hareketini izlemek için doku doppler tabanlı metodoloji kullanılmıştır(99). Dopplerden türetilmiş strain; açısal bağımlılık, gürültü (noise) paraziti, gözlemciler arası ve gözlemcinin kendisi ile ilgili değişkenliğin fazla olması gibi birçok açıdan yetersiz kalmaktadır(100).

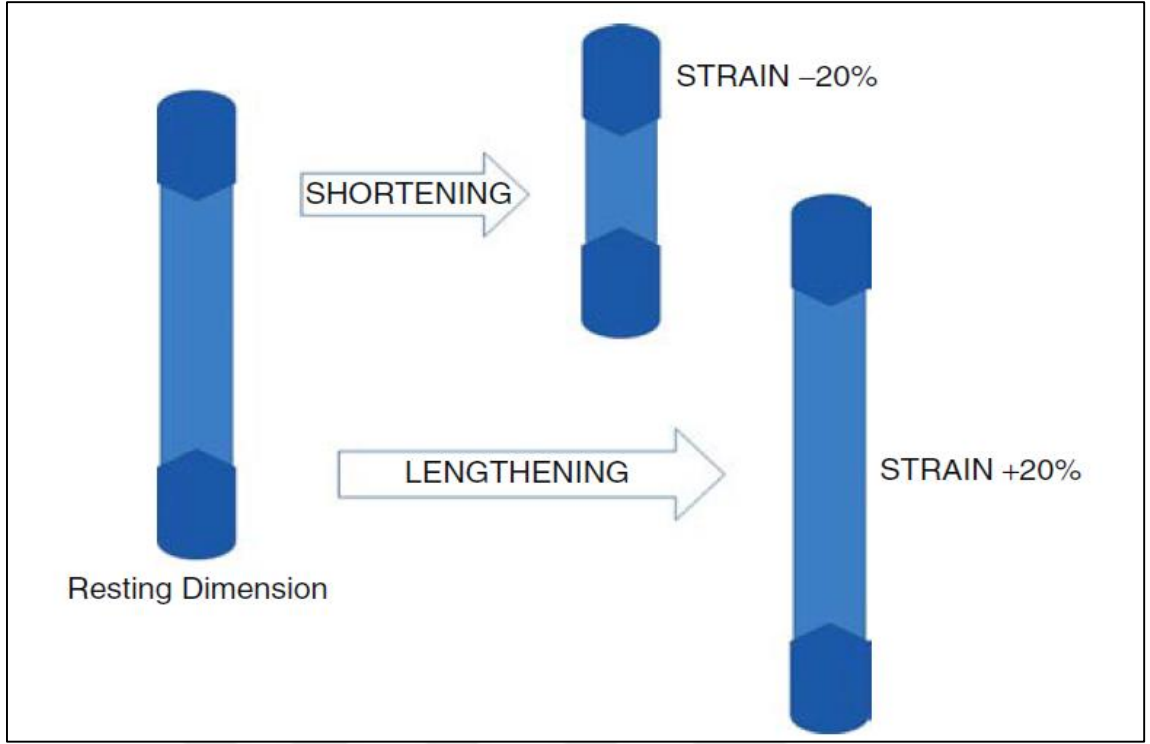
Tekniklerin daha da iyileştirilmesi, ekokardiyografik imajlarda noktacık takibi yapan speckle tracking ekokardiyografi (STE) yöntemi ile değerlendirilmesini sağlamıştır (101). Bu metod açıdan bağımsız olup, ölçümler aynı anda imaj planlarına bağlı olarak birçok bölgeden yapılabilir.

Doku Doppler ekokardiyografisi (DDE) ile karşılaştırıldığında STE; doku deformasyonlarının 2 boyutlu olması, daha düşük frame hızlarına ihtiyaç duyması, daha iyi uzaysal çözünürlüğe sahip olması ve geliş açısından bağımsız olması gibi avantajlara sahiptir. STE'de doku hareketleri komşu doku esas alınarak, DDE ise doku hareketleri prob esas alınarak değerlendirilir (102).

STE, hareketi doğal akustik yansımalarından ultrasonik bir pencerede tarayarak analiz eder. İmaji işleme algoritması kullanıcının belirlediği bölgeleri tarar. Bu bölgeler 20-40 piksellik bloklar olup “speckle”, “marker”, “patern”, “özellik” veya “parmak izi” olarak adlandırılır (103).

2.2.1. Strain Hesaplanması

Günlük dilde 'strain' sözcüğü gerilme anlamında kullanılmakla birlikte, bir fizik terimi olarak strain; elastik bir cisme uygulanan bir yük neticesinde cismin orijinal boyutuna göre meydana gelen göreceli deformasyon miktarı olarak tanımlanır ve $\epsilon = (L - L_0) / L_0 = \Delta L / L_0$ formülü ile hesaplanır(104). Bu deformasyon formülünde; L_0 cismin başlangıç uzunluğunu, L uygulanan yük sonrası oluşan uzunluğu, ΔL uzunluk değişimini, ϵ ise göreceli deformasyon miktarını göstermektedir. Bu tariften de anlaşılacağı gibi; deformasyon miktarı boyuttan bağımsız ve göreceli bir ölçüt olup, birimi % olarak ifade edilmektedir. Pozitif strain değerleri uzama ve kalınlaşma, negatif strain değerleri ise kısılma ve incelmeye şeklinde olan deformasyonu gösterir (Şekil 2.5) (102).

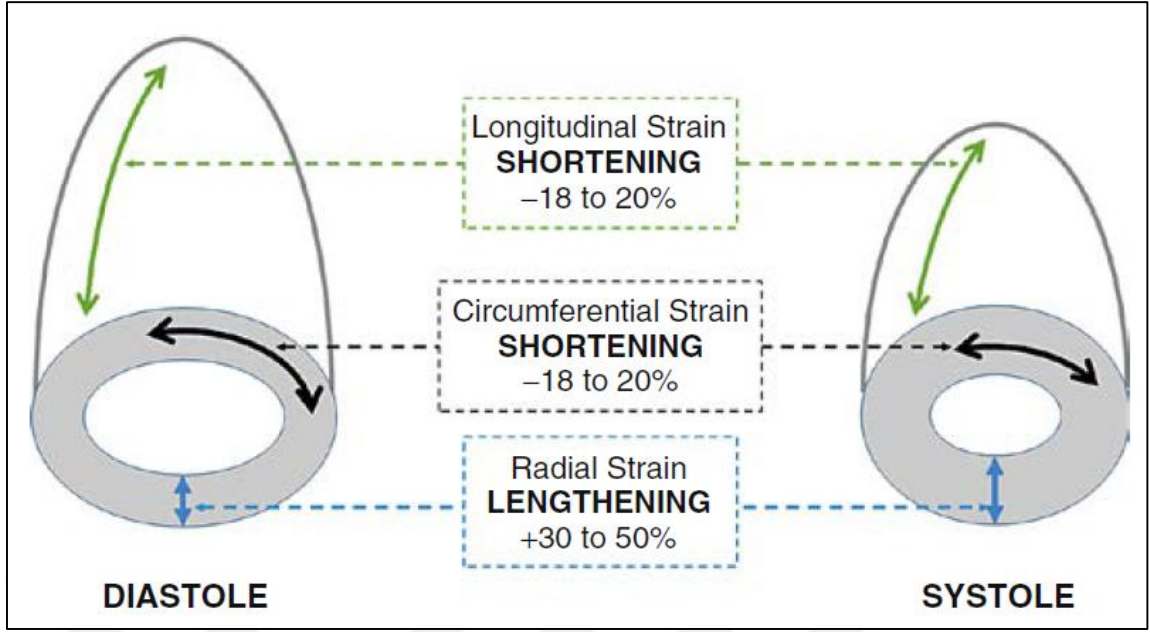


Şekil 2.5: Strain kavramı (105)

Strain rate (SR), bu deformasyonun (uzunluk değişimi) meydana geldiği hızdır ve $1/\text{saniye}(\text{sn}^{-1})$ olarak ifade edilir. Strain ve strain rate kısaltma ve kısaltma hızına benzer parametreler sağlayarak, bölgesel ve global miyokard fonksiyon fizyolojisinin değerlendirilmesini sağlar (106)

İki cismin deformasyon miktarları, yani strain değerleri eşit olduğu halde; SR değerleri farklı olabilir. Örneğin başlangıç uzunluğu 2 cm olan ve uygulanan yükü 1,6 cm'ye kısalan iki cismin de straini negatif ve eşit olup %-20 olarak hesaplanır. Ancak cisimlerden biri 1 sn'de bu uzunluğa ulaşır, diğeri 2 sn'de ulaşır; ilkinde SR $0,20 \text{ sn}^{-1}$, ikincisinde $0,10 \text{ sn}^{-1}$ olarak hesaplanır (107).

Miyokard deformasyonu üç boyutlu bir fenomendir Strain ile bu 3 farklı düzlemde (longitudinal, circumferential ve radial) değerlendirilebilmektedir (Şekil 2.6) (103). Daha sonra geliştirilen 3D strain ile aynı anda da değerlendirilebilmektedir.

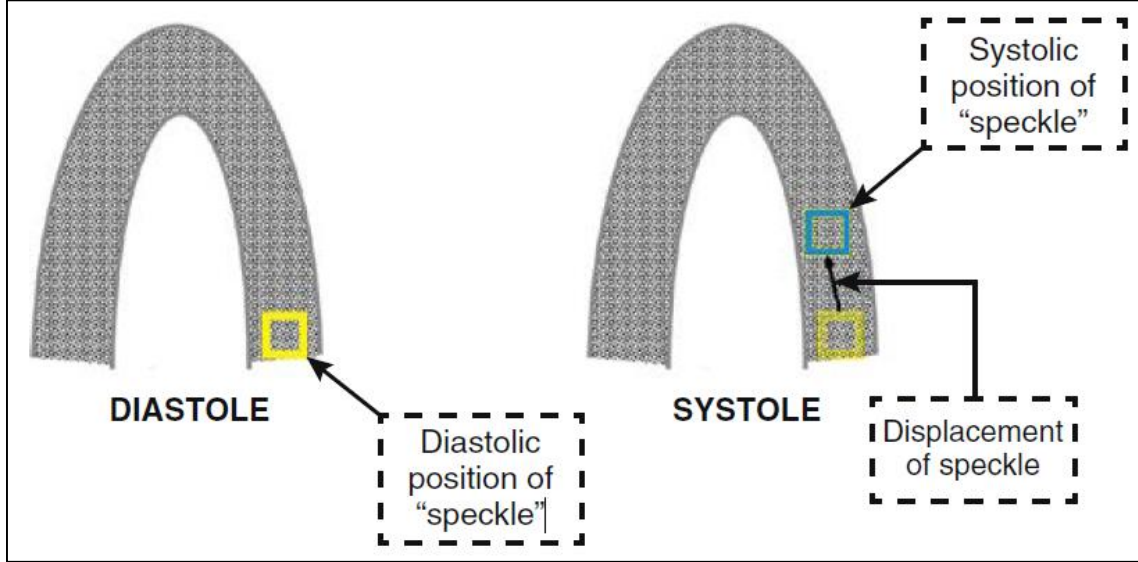


Şekil 2.6: Longitudinal, sirkumferensial ve radyal strain (105)

2.2.2. Strain Görüntüleme İlkeleri

Miyokarttan yansıyan ultrason dalgalarının interferansı 2D gri skala görüntüde her bir bölgesinde diğerinden farklı, rastgele ve düzensiz bir parlaklık (speckle) oluşturur. Bu parlaklıkların rastgele dizilişi, aynı zamanda her bir miyokart bölgesi için parmak izi gibi özel oluşunu da sağlar. Miyokart hareketiyle birlikte parlak yansımalar da hareket ettiği için, bir görüntü karesinden diğerine geçildiğinde bu parmak izi niteliğindeki yansımalar da kısmen şeklini koruyarak farklı bir konuma hareket eder (108). STE metodolojisinde sistem, Speckle-Benek adı verilen miyokard içindeki akustik desenleri izler. Bu benekler takip edilir, beneklerin yer değiştirmesi strain ve strain rate hesaplamak için kullanılır (Şekil 2.7) (109). Bu yöntem nispeten açı bağımsızdır, çünkü Doppler prensibine dayanmaz. Sol ventrikül duvarları operatör tarafından belirlendikten sonra benek

takibi yazılım tarafından yapılarak otomatikleştirilebildiğinden, bu teknik yarı otomatik strain ölçüm yöntemidir.



Şekil 2.7:2D STE metodoloji (105)

Speckle tracking ekokardiyografi (STE) ile hesaplanan miyokart deformasyon parametrelerinin, altın standart olarak gösterilen sonomikrometri ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile karşılaştırıldığında, güvenilir olduğu gösterilmiştir (109).

Circumferential ve radyal strain değıştirme değeri mitral kapak, papiller kas ve apeks seviyesinde standart parasternal kısa eksen görünümünde elde edilir. Longitudinal strain altı duvarın her birinde bazal, orta ve apikal bölümleri olan apikal iki, üç ve dört boşluk görüntülerden hesaplanır. Aort kapak kapanmasının zamanlaması (AVC), kalp döngüsündeki sistol sonunu tanımlamak için kullanılır. Çevresel ve radyal gerginlik analizleri yaparken dairesel bir LV görüntü elde etmek ve longitudinal strain analizinde foreshortened apikal oda görüntülerinden kaçınmak önemlidir. Tüm segmentlerden ortalama olarak hesaplanan global longitudinal strain (GLS), genel olarak LV fonksiyonunun bir ölçüsü olarak kullanılır.. Sağlıklı katılımcılarda normal GLS değeri %18 ile %25 arasında bildirilmiştir (110).

2.2.3. STE'nin Klinik Uygulamadaki Yeri

Strain ve SR, diyabetik veya iskemik olmayan kardiyomiyopati, miyokard iskemisi, arteriyel hipertansiyon ve kalp kapak hastalığı dahil olmak üzere subklinik hastalıkların hassas göstergeleridir. Ayrıca enfarktüs sonrası miyokard hasarının ve revaskülarizasyon sonrası sonucun değerlendirilmesinde de yararlıdır (111–113). Miyokard iskemisi, Peak sistolik strain azalma ile ilişkilidir ve sıklıkla post-sistolik kısalma ile birlikte dir. Enfarktüs veya şiddetli iskemi sistolik uzama ile ilişkilidir. Strain ve SR'deki bu değişiklikler dinamiktir yani, iskemideki azalma ve kan akışının restorasyonu üzerine hemen normale döner (114–117).

Strain görüntülemenin bir başka önemli uygulaması, miyokardiyal canlılığı değerlendirmek için düşük doz dobutamin stres ekokardiyografisiyle birleşmektir. Dobutamin infüzyonu sonrası strain ve SR'nin artması canlı kasları tanımlamaya yardımcı olur. Postsistolik kısalma, aktif miyokard kasılması varlığında ortaya çıkar ve bu nedenle canlı miyokardı yansıtır. Bununla birlikte, canlılığı belirten tek parametre olarak kullanılmamalıdır, çünkü postsistolik kısalma, transmural nekroz veya skarlı miyokarda da mevcut olabilir (118).

Fonksiyonlardaki minimal değişiklikleri belirleyebilir ve erken evre tanı imkânı sağlar. Global bilgi verebildiği gibi sadece örnek volüm içindeki alan ile ilgili de bilgi verebilmesi hastalıklı alanın lokalizasyonuna imkan sağlar. Deformasyonun belirlenmesine yardımcı olmakla birlikte hâlâ mükemmellikten uzak olması, karmaşık algoritmalar kullanılması ve uzun süren hesaplar ve deneyimli kullanıcı gereksinimi dezavantajları olarak sayılabilir. Birçok terapötik gelişmeler olmasına rağmen kalp yetmezliği belirti ve bulguları ile gelen hastalar hâlâ kötü prognoza sahiptir. Erken evrede tanımlamak ve uygun tedavi stratejileri kullanmak ileri evre KY'ne gidişi yavaşlatabilir, durdurabilir ve hatta geri çevirebilir. Günümüzde amiloidoz, Friedrich ataksisi, LV hipertrofisi, Fallot tetralojisi, kapak hastalıkları gibi birçok durumda normal EF değerlerinde bozulmuş strain gösterilmiştir. Yine Fabry hastalığı, hipertansif kalp hastalığı,

diyabet ve obezite durumlarında tedavi ile subklinik disfonksiyonlarda iyileşme olduğu strain takibi ile gösterilmiştir(105).

Strain ölçümü iskemik kalp hastalıklarının erken evre tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Göğüs ağrısı ile gelen hastalarda efor testi sırasında ölçülen strain bölgesel fonksiyonların kantitatif değerlendirilmesinde prognostik bilgi vermiştir. Kısaca strain klinisyene global ve bölgesel miyokardiyal fonksiyonların kantitatif değerlendirilmesinde önemli bir klinik araç olmaya başlamıştır. Daha objektif ve kantitatif olması, subklinik evrede bilgi vermesi ve iskemik kalp hastalıklarında viyabilite çalışmasına kadar genişleyen bir spektrumda potansiyel kullanılabilirliği önemli avantajlarıdır.

2.3.Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi

Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) , koroner arter hastalığının tanısında ve ciddiyetinin belirlenmesinde kullanılan invaziv olmayan görüntüleme yöntemlerinden biridir. Özgüllüğünün(%85) ve duyarlılığının(%85) yüksek olması, uygulama kolaylığının olması, operatör bağımlılığının az olması kardiyoloji pratiğindeki yeri her geçen gün daha da önemli hale gelmektedir (119).

Kalbin nükleer görüntülenmesi; intravenöz yoldan verilen miyokarda özel, gama ışınları yayan radyoaktif atomların gama kamera veya pozitron emisyon tomografisi yardımıyla miyokarddaki dağılımının tespit edilip düzenlenmesi yöntemiyle gerçekleştirilir. KAH tespiti amacıyla kullanılan radyonüklid görüntülemeler, miyokardiyal canlılık, iskemi ve fonksiyonel değerlendirme amacıyla istirahat ve stres anında yapılabilir. Miyokard perfüzyon sintigrafisi ile istirahat halinde koroner akım bozukluğunun saptanabilmesi için %80-90, stres ile indüklenen iskemi oluşabilmesi için en az %50 koroner stenozun olması gerekmektedir (120).

2.3.1. MPS 'de Kullanılan Radyofarmasötikler

Miyokard perfüzyonunu görüntülemeye kullanılacak ideal bir ajanın taşınması gereken özellikler(121) :

- Miyokard dokusu tarafından kan akımı ile orantılı tutulabilmeli
- Kalpten ilk geçişi sırasında miyokard tarafından yeterli düzeyde tutulabilmeli
- Çekim tamamlanana kadar dokuda kalabilmeli
- Çekim tamamlandıktan sonra kısa zamanda vücuttan atılabilmeli
- Enerjisi yüksek görüntü kalitesi sağlayacak düzeyde olmalı (100-200 keV)
- Hastaya verdiği radyasyon dozu düşük olmalı
- Kolay elde edilebilir ve ucuz olmalı

Miyokard perfüzyon sintigrafisi çalışması için sıklıkla Teknesyum 99m işaretli radyofarmasötikler veya Talyum-201 klorid kullanılmaktadır. Bu ajanların dezavantaj ve avantajları bulunmaktadır. TI-201 klorid miyokard kanlanması ve canlılığı hakkında bilgi verir. TI-201 özellikle ikinci enjeksiyonu sonrası miyokard canlılığı hakkında verdiği bilgiler nedeniyle miyokardiyal viabilite testi olarak sık kullanılır. Ancak TI-201 klorid'in egzersiz sonrası enjeksiyonundan en fazla 10 dakika içinde görüntü alınması zorunluluğu, sıklıkla hareket, meme ve diyafragma artefaktına bağlı olarak, yalancı perfüzyon defektlerinin oluşmasına yol açması gibi dezavantajları vardır. Ayrıca biyolojik yarılanma ömrü uzun olduğu için (10 gün) hastaların maruz kaldığı radyasyon dozu yüksektir. Radyasyon maruziyetini azaltmak amacıyla uygulayıcı tarafından düşük dozda uygulanabilir ve bu da görüntü kalitesini olumsuz etkiler. Enerji seviyesinin düşük olması rezolüsyonu düşürür, yumuşak doku atenüasyonunun görüntülere yansıyan olumsuz etkisini artırır. Miyokard perfüzyon sintigrafisinin diğer bir yalancı pozitiflik nedeni de diyafragma atenüasyonu ve kadınlarda meme dokusunun atenüasyonuna bağlıdır. Bu nedenle inferior duvarda izlenen iskemik defektlerin büyük bir kısmı aslında atlanmış atenüasyon artefaktlarıdır.

2.3.2. MPS için Kardiyak Stres uygulama:

Miyokard perfüzyon sintigrafisi istirahat ve stres görüntülerinin karşılaştırılmasına dayanan bir test olduğundan her hastaya stress görüntülerini almak amacıyla fiziksel egzersiz veya adenozin, dobutamin, dipiridamol gibi ajanlarla farmakolojik stress protokolleri uygulanmaktadır. Maksimum efor yapamayan ve fiziksel eforu ortopedik, nörolojik, periferik vasküler hastalıklar nedeniyle yapamayacak olan hastalara farmakolojik stres tercih edilir (122).

2.3.3. KAH Tanısında MPS ve Prognostik Değeri

Noninvaziv bir görüntüleme tekniği olan MPS yüksek diagnostik ve prognostik etkinliğe sahiptir. Bilinen şüpheli KAH'ın değerlendirilmesinde MPS çok değerli bir yöntemdir. Dipiridamol, dobutamin ve adenozin gibi farmakolojik stres ajanları MPS yapılabilen hasta gruplarını daha da genişletmiştir. MPS'nin tanısal etkinliği yaygın kullanımına büyük katkı sağlar. Aynı zamanda bu görüntüleme tekniği hastaların risk sınıflamasında da çok önemli rol oynar (122). Bilinen ve şüpheli KAH'da izlemde ortaya çıkabilecek hafif ve ağır kardiyak olay, nonkardiyak cerrahiye gidecek hastaların sahip olduğu risk açısından güçlü bir öngörüye sahiptir. Perfüzyon görüntülemesi ile tehlike altında olan miyokard miktarı tespit edilir ve koroner hastalığın patolojik etkileri gösterilebilir. Bu da kardiyak kateterizasyon ile elde edilen anatomik bilgi gibi kardiyovasküler hastalığı ve ölümü öngörebilir. KAH'ın tanısında MPS, değişik teknik ve uygulama merkezlerine göre kısmi farklılıklar göstermekle birlikte %90 duyarlılığa ve özgünlüğe sahip bir testtir (123).

En fazla yarar sağladığı grup orta olasılıklı koroner hastalığı taşıyan hasta grubudur. Bu gruptaki hastalar, atipik göğüs ağrısı olan veya şüpheli pozitif ya da gerçek pozitif egzersiz EKG'si olduğu halde semptomu olmayan veya tipik göğüs

ağrısı olduğu halde normal egzersiz EKG'si olan hastalardır (124). Akut koroner sendromda uygulamadaki pratik zorluklar nedeniyle, koroner hastalığının tanısında olduğu kadar yaygın kullanılamamaktadır. Bununla birlikte EKG'nin tanısız özellik taşımadığı hastalarda istirahatte yapılan MPS ile saptanan perfüzyon defekti akut miyokard enfarktüsü için yüksek pozitif öngörüye sahiptir(125). Koroner hastalıklarında prognoz belirlenmesinde, MPS'nin normal olması halinde hastalarda bir yıllık kardiyak olay beklentisi %1'den azdır. MPS ile belirlenen perfüzyon defektinin yaygınlığı ve defekt şiddeti diğer testler ve klinikten daha güçlü bir prognoz göstergesidir (126). Özellikle gated SPECT uygulaması ile birlikte perfüzyon ve fonksiyonun birlikte değerlendirilmesi prognostik değerini artırmıştır (125).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Şubat 2019 – Nisan 2019 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran ve MPS testi pozitif olması nedeniyle KAG yapılan tıkalı koroner arter hastalığı olmayan (<50 epikardiyal koroner arter darlığı) 40 hasta dahil edildi. Bu çalışma için Çanakkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 2011-KAEK-27/2019-E.190000385 proje numarası ve 20.02.2019 tarih ve 04-02 no'lu karar ile etik kurul onayı alındı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

- Kararlı angina pectoris öntanısı konulan, MPS iskemi izlenen ve yapılmış olan KAG'de ciddi KAH izlenmemesi (<50 darlık izlenen)
- ≥18 yaş aralığında olması
- Çalışmaya katılmayı kabul edip onam verilmesi

Bu çalışmadan dışlanma kriterleri:

- <18 yaş
- Gebeler
- Kardiyak pacemaker olması
- Kanıtlanmış koroner arter hastalığı olanlar
- Tanı konulmuş non-iskemik kardiyomiyopati olması
- Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu < %55 olan olgular
- EKG'de sol dal veya sağ dal bloğu saptanan olgular
- Orta-Ciddi kapak hastalığı
- Protez kapak
- Atriyal fibrilasyon/flutter varlığı veya öyküsü olması
- Sık ventriküler ekstrasistoller

- Konjenital kalp hastalığı olması
- Böbrek yetmezliği olması
- Karaciğer yetmezliği olması
- Malignite veya kardiyotoksik etkisi bilinen kemoterapötik kullanımı
- Yeterli kalitede ekokardiyografik görüntüleme sağlanamaması
- Bilgilendirilmiş olur formunu okuduktan sonra çalışmaya katılmayı

kabul etmeyen hastalar

Bütün hastalar demografik özellikleri, eşlik eden hastalıkları, ve kullandıkları ilaçlar , aile öyküleri, sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörleri, ve dışlanma kriterleri açısından detaylı bir biçimde sorgulandı ve kaydedildi. Bütün hastaların son 1 ay içerisinde değerlendirilmiş olan böbrek fonksiyonları, lipit profilleri, açlık kan şekeri ve tam kan sayımı değerleri kaydedildi. Açlık kan şekeri 126 mg/dl' nin üzerinde olanlar ile bilinen diyabetes mellitus tanısı nedeniyle tedavi görmekte olanlar diyabetik olarak kabul edildi. Diyabetik hastaların sistolik kan basıncı 140 mmHg'nın, diyastolik kan basıncı 90 mmHg'nın üzerinde olanlar ya da antihipertansif kullanım hikâyesi olanlar hipertansif olarak kabul edildi. Açlık LDL seviyesi 130 mg/dl' nin üzerinde olanlar ya da statin kullanım öyküsü olanlar hiperkolesterolemik, açlık trigliserid düzeyi 150 mg/dl'nin üzerinde olanlar ya da antilipidemik ilaç kullanım öyküsü olanlar hipertrigliseridemik olarak belirlendi.

3.1. Ekokardiyografik Değerlendirme

Transtoraksik ekokardiyografik inceleme, kliniğimize ait ekokardiyografi laboratuvarında bulunan General Electric Healthcare Vivid 7 Dimension cardiovascular ultrasound system cihazı (Horten, Norway) ile 3 mHz transdüser kullanılarak yapıldı. Ekokardiyografik değerlendirme hasta sol lateral dekübit pozisyonda iken parasternal uzun eksen, apikal iki ve dört boşluk görüntülerden Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti standartlarına uygun şekilde yapıldı . İki boyutlu ölçümlerin yanında, CW ve PW (continuous ve pulse wave) Doppler örnekleri, renkli Doppler incelemeleri ve doku Doppler parametreleri elde edildi.

STE yöntemiyle strain analizi için 2 boyutlu görüntüler ayrı bir çalışma birimine aktarıldı.

Parasternal uzun aks ve apikal dört boşluk görüntüler kullanılarak atriyum ve ventriküllerin çapları, interventriküler septum ve arka duvarın diyastol sonu kalınlıkları ölçüldü. Sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimleri, atım hacmi ve EF, apikal dört ve iki boşluk görüntüler üzerinden modifiye Simpson metodu ile hesaplandı..

Mitral giriş yolu akımı apikal dört boşluk görüntüden elde edildi. Görüntü tam olarak ayarlandıktan sonra örneklem hacmi mitral kapakların ucuna yerleştirildi. PW Doppler yöntemi ile mitral akım örneği elde edildi. Bu örnekten pik erken doluş hızı (E dalgası), atriyal sistol sırasındaki pik doluş hızı (A dalgası), erken doluş hızının deselerasyon zamanı (MDZ), izovolümetrik gevşeme zamanı (İVGZ), A dalga süresi ölçüldü. E/A oranı hesaplandı.

Apikal dört boşluk görüntüde anüler düzlemde mitral kapağın lateral ve septal kenarına örneklem hacmi yerleştirilerek PW Doppler yöntemi ile yapılan doku Doppler görüntülemeye diyastolde e' dalgasının hızları ölçüldü. Lateral e' ve septal e' hızlarının aritmetik ortalaması hesaplandı. Analizlerde Mitral E dalga hızı ile lateral ve inferoseptal e' hızlarının ortalamasının oranı ile E/e' hesaplandı.

Strain analizi, ayrı bir bilgisayar üzerinde, apikal uzun eksen, apikal 4 boşluk, apikal 2 boşluk görüntüden LV endokart ve epikart sınırlarının manuel olarak çizilmesi ile benek takibi esasına göre EchoPAC analiz paketi (General Electric, Horten, Norway) kullanılarak yapıldı. Bu kayıtlardan Amerikan Ekokardiyografi Cemiyetinin önerdiği 17. segment model esas alınarak, yazılım (analiz) programı vasıtasıyla her bir segmentte pik sistolik strain ölçümleri otomatik olarak yapıldı.

3.2. Koroner Anjiografi

Çalışmaya koroner anjiografisi yapılmış hastalar alınmış olup, hastanın koroner anjiografisi müdahil olunmadı. Hastalar koroner anjiografi raporları ve kayıtları üzerinden tekrar kontrol edilerek dahil etme ve dışlama kriterlerine uygun olan hastalarla iletişime geçildi.. Koroner arterlerdeki darlığın derecesine, en fazla darlığın gösterildiği projeksiyon esas alınarak karar verildi.

3.3. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi

Çalışmaya MPS yapılmış hastalar alınmış olup, hastanın MPS sürecine dahil olunmadı. Hastaların istirahat ve stres single-photon emission computed tomography (SPECT) çalışması aynı gün protokolü ile technetium-99m methoxyisobutylisonitrile (Tc-99m MIBI) gated miyokard perfüzyon sintigrafisi protokolü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Stres çalışmasında hastalara Bruce protokolüne göre yürüme bandı ile egzersiz stres testi uygulanmıştır. Bu test sırasında hastanın yaşına göre saptanan maksimum kalp hızının %85'ine ulaşıldığında 925 MBq Tc-99m MIBI I.V. olarak verilmiş ve bunu takiben 30 dakika sonra SPECT görüntüleri istirahat çalışması ile aynı yöntemler kullanılarak elde edilmiştir. Efor yapamayan hastalarda ise 140mcg/kg/dk dozunda adenzinin 6 dakikalık infüzyonu ortasında 10 mCi Tc 99m MIBI'nin i.v enjeksiyonundan sonra 45. dakikada egzersiz GATED SPECT görüntüleri elde edildi. Yaklaşık 3 saat sonra 24 mCi Tc-99m MIBI istirahatte intravenöz olarak enjekte edildi. Enjeksiyondan bir saat sonra istirahat gated SPECT görüntüleri alındı. Elde edilen SPECT görüntüleri iki nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics Version 20.0 ticari yazılım programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için

ortalama \pm standart sapma, en düşük - en yüksek değer; kategorik değişkenler için vaka sayısı ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Grupların değerlerinin karşılaştırılması için normal dağılım histogram, Q-Q grafiği ve Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildikten sonra bağımsız gruplar student t-testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiki açıdan anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

Çalışmaya alınan 40 hastanın 14'ü (%35,0) erkek, 26'sı (%65,0) kadındı. Tüm hastaların yaş ortalaması $58,85 \pm 9,73$ idi. Klinik özellikleri değerlendirildiğinde, hastaların 25'sinde (%62,5) hipertansiyon, 15'sinde (%37,5) diyabetes mellitus, 14'ü (%35,0) aktif olarak sigara içicisi, 9'unun (%22,5) sigara bırakmış, 12'sinde (%40) dislipidemi, 10'nunda(%25) ailede KAH öyküsü mevcuttu. Çalışmaya alınan 40 hastanın demografik ve klinik özellikleri Tablo 4.1'de mevcuttur.

Tablo 4.1: Hastaların demografik ve klinik özellikleri

	n=40
Yaş, ortalama \pm ss	58,85 \pm 9,73
Cinsiyet	
erkek, n(%)	14 (35)
kadın ,n(%)	26 (65)
Hipertansiyon	
var, n(%)	25 (62,5)
yok, n(%)	15 (37,5)
Daibetes Mellitus	
var, n(%)	15 (37,5)
yok, n(%)	25 (62,5)
Sigara	
var, n(%)	14 (35,0)
yok, n(%)	16 (40,0)
bırakmış, n(%)	10 (25,0)
Hiperlipidemi	
var, n(%)	12 (40)
yok, n(%)	28 (60)
Ailede KAH öyküsü	
var, n(%)	10 (25)
yok, n(%)	30 (75)

ss:standart sapma

Hastaların Laboratuvar bulguları ortalaması; açlık kan şekeri 105,4 mg/dL, total kolesterol 221,25mg/dL, HDL-K 45,68 mg/dL, LDL-K 140,18 mg/dL, TG 174,29 mg/dL, hemoglobin 13,7 mg/dl ve kreatinin 0,89 mg/dL saptandı. Hastaların laboratuvar özellikleri Tablo 4.2’de özetlenmiştir.

Hastaların ortalama sistolik kan basıncı 123,54mmHg, diastolic kan basıncı 75,68mmHg, VKİ ortalaması ise 28,65’dir (tablo 4.2).

Tablo 4.2:Hastaların laboratuvar ve klinik parametreleri

	Ortalama ± standart sapma	Ortanca (minimum-maksimum)
Açlık kan şekeri, mg/dL	105,4 ± 22,3	104 (75-130)
Total Kolesterol, mg/dL	221,25 ± 49,38	220 (109-334)
HDL kolesterol, mg/dL	45,68 ± 9,78	44 (29-75)
LDL kolesterol, mg/dL	140,18 ± 40,42	144 (60-237)
Trigliserit, mg/dL	174,29 ± 78,98	156,7 (55-392)
Hemoglobin, g/dL	13,04 ± 1,57	13,40 (9,2-16,1)
Kreatinin, mg/dL	0,89 ± 0,42	0,84 (0,5-1,6)
Sistolik Kan Basıncı, mmHg	123,54 ± 12,84	121 (97-143)
Diastolik Kan Basıncı, mmHg	75,68 ± 9,21	77 (58-103)
Boy, cm	164,90 ± 8,39	163 (150-182)
Kilo, kg	80,69 ± 11,42	79 (52-130)
VKİ, kg/m ²	28,65 ± 4,72	28,3 (21,2-38,7)

Tüm hastaların LVEF'si değerlendirildiğinde minimum LVEF:%55,maksimum LVEF:%74 ve ortalama LVEF %63,87 olarak saptandı. Sol ventrikül diyastol sonu çap (LVEDD) 46,95 mm; sol ventrikül sistol sonu çap (LVESD) 32,02mm; interventriküler septum (İVS):11,55mm, arka duvar:11,00mm saptandı. Hastaların konvansiyonel ekokardiyografi parametreleri Tablo 4.3'da doku doppler ekokardiyografi bulguları da tablo 4,4'de özetlenmiştir.

Tablo 4.3: Hastaların konvansiyonel ekokardiyografi bulguları

	ortalama± standart sapma	ortanca (minimum-maksimum)
LV EF, %	63,87 ± 7,10	64 (55-74)
LV diyastol sonu çapı, mm	46,95 ± 5,13	45 (37-55)
LV sistol sonu çap, mm	32,02 ± 6,64	32 (23-43)
LV EDV, mL	138,18 ± 22,9	135 (98-162)
LV ESV, mL	46,48 ± 8,76	50 (22-60)
Septum duvar kalınlığı, mm	11,55 ± 1,72	11,50 (8-14)
Posterior duvar kalınlığı, mm	11,00 ± 1,48	11 (8-14)

LV: sol ventrikül, EDV:diastole sonu volüme, ESV: sistol sonu volüm

Tablo 4.4:Hastaların doku doppler bulguları

	ortalama± standart sapma	Ortanca (minimum-maksimum)
E ,cm/s	73,75 ± 14,79	76 (40-110)
A ,cm/s	87,76 ± 22,80	90 (43-131)
E/A oranı	0,89 ± 0,28	0,83 (0,53-1,46)
Medyal e' ,cm/s	8,97 ± 2,59	8,0 (4-16)
Lateral e' ,cm/s	9,70 ± 2,57	10 (5-15)
Ortalama E/e'	8,1 ± 1,6	8,0 (5-11,58)

Hastaların strain analizleri ortalama 99,05 frame rate ve 73,02 nabız ile yapıldı. Tüm hastaların global longitudinal peak strain ortalamaları ; apikal uzun ekseninde %-19,95; apikal 4 boşluk kesitinde %-19,79; apikal 2 boşluk kesitinde %-21,41 olarak saptandı. Ortalama global longitudinal stain ise %-20,36'dır (Tablo 4.5)

Tablo 4.5: Tüm hastalara ait strain ortalamaları

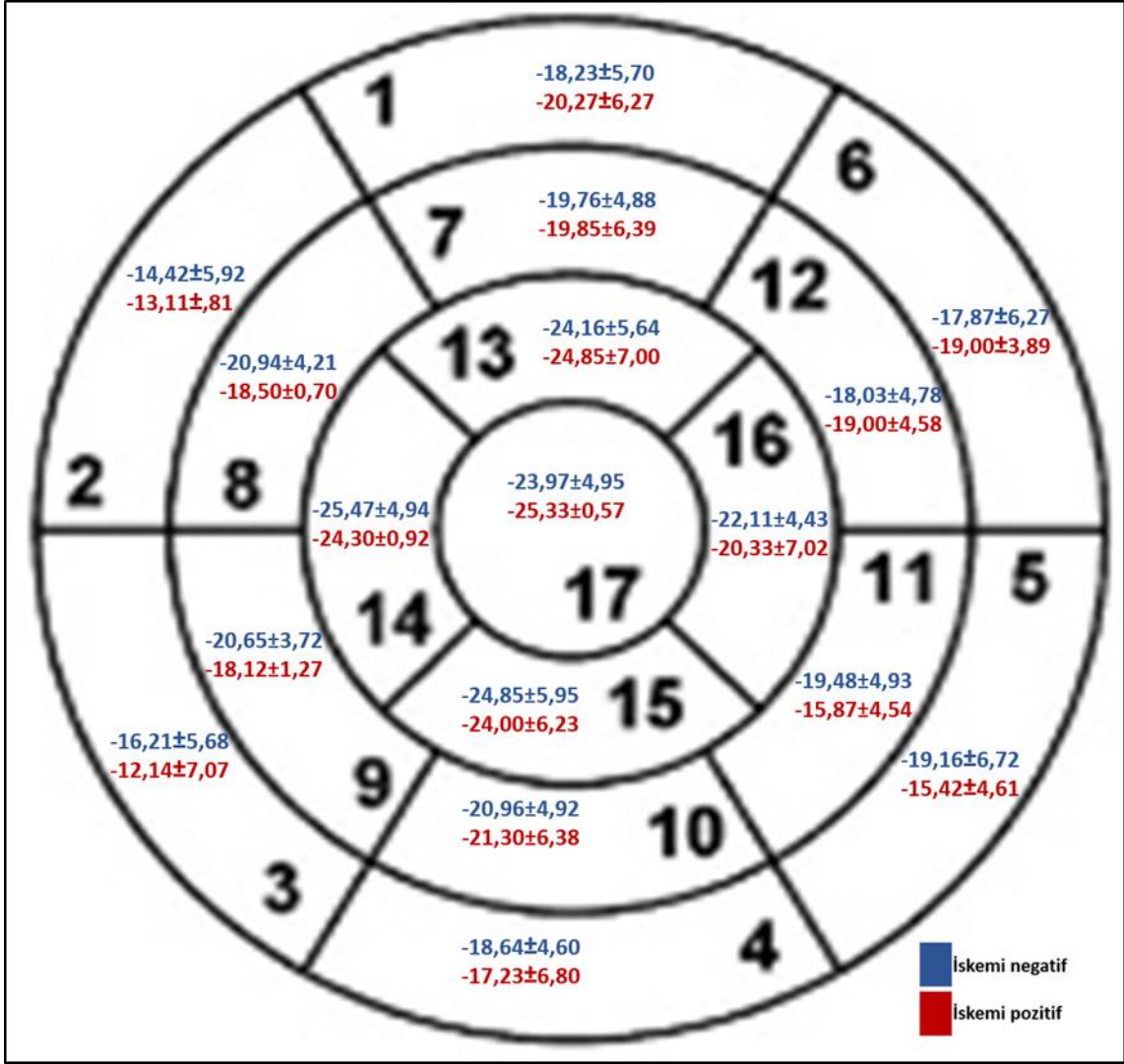
	Ortalama ± standart sapma	ortanca	minimum	maksimum
Frame rate	99,05 ± 12,05	103	82	122
HR	73,02 ± 13,5	73,05	47	105
GLPS LAX, %	-19,95 ± 3,56	-19,65	-26,20	-12,90
GLPS A4C, %	-19,79 ± 3,31	-19,65	-26,10	-13,40
GLPS A2C, %	-21,41 ± 3,79	-21,20	-28,00	-12,90
GLS ortalama, %	-20,36 ± 3,03	-20,55	-25,80	-13,50

GLS:Global longitudinal peak strain, A4C:Apikal dört boşluk, A2C:Apikal iki boşluk, LAX:Apikal uzun eksen

Tüm hastaların strainlerinin segmenlere göre değerlendirildiğinde en düşük strain %-14,38 ile bazal anteroseptum, en yüksek strain %-25,44 ile apikal septumda elde edildi. Tüm Segmentlere göre stain değişimi tablo 4.6 ve şekil 4.1’de özetlenmiştir.

Tablo 4.6: Segmentlere göre strain parametreleri

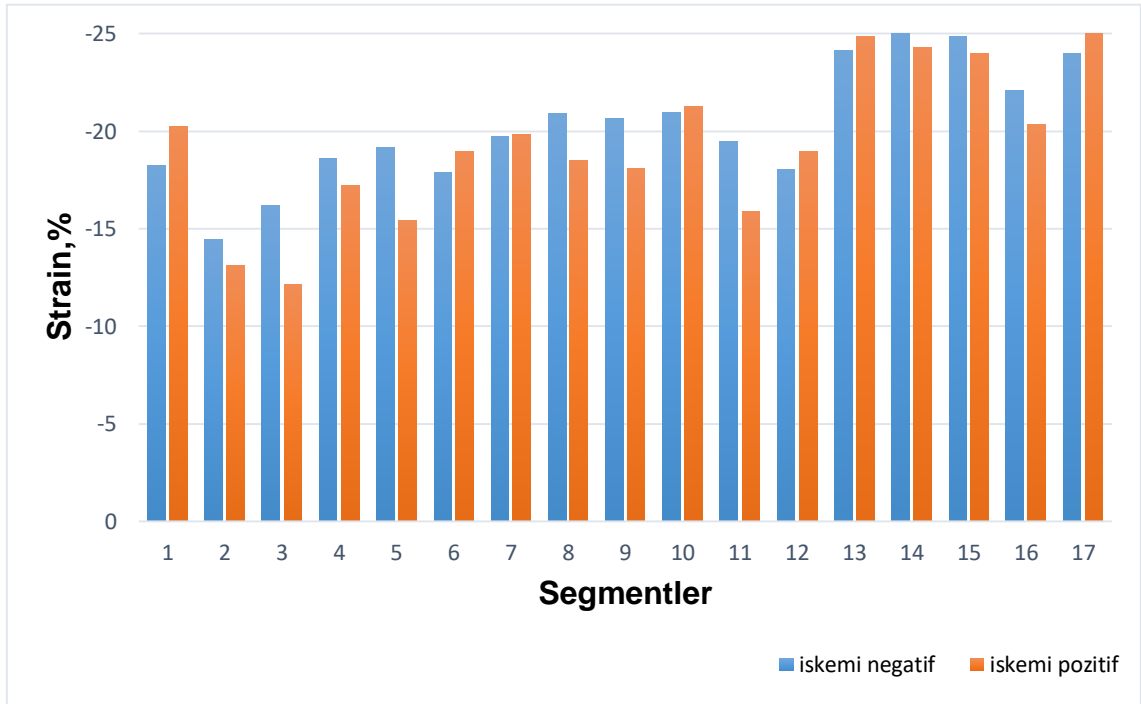
Segment No	Segment adı	Strain, %		
		Ortalama \pm Standart Sapma	Minimum	Maksimum
1	Bazal anterior	-18,84 \pm 5,87	-29,00	-9,00
2	Bazal anteroseptal	-14,38 \pm 5,85	-25,00	5,00
3	Bazal inferoseptal	-16,00 \pm 5,73	-29,00	4,00
4	Bazal inferior	-18,16 \pm 5,41	-26,00	-5,00
5	Bazal inferolateral	-18,47 \pm 6,50	-29,00	6,00
6	Bazal anterolateral	-18,05 \pm 5,95	-28,00	5,00
7	Mid anterior	-19,79 \pm 5,39	-30,00	-8,00
8	Mid anteroseptal	-20,82 \pm 4,14	-30,00	-11,00
9	Mid inferoseptal	-20,59 \pm 3,70	-27,00	-10,00
10	Mid inferior	-21,08 \pm 5,37	-32,00	-10,00
11	Mid inferolateral	-18,74 \pm 5,02	-28,00	-6,00
12	Mid anterolateral	-18,21 \pm 4,70	-25,00	-4,00
13	Apikal anterior	-24,41 \pm 6,09	-37,00	-12,00
14	Apikal septal	-25,44 \pm 4,89	-35,00	-15,00
15	Apikal inferior	-24,59 \pm 5,98	-37,00	-13,00
16	Apikal lateral	-21,97 \pm 4,58	-32,00	-11,00
17	Apeks	-24,08 \pm 4,77	-33,00	-14,00
	Ortalama	-20,36 \pm 3,03	-25,80	-13,50



Şekil 4.1: Segmentlere göre strain parametreleri

- 1: Bazal anterior segment, 2: Bazal anteroseptal segment, 3: Bazal inferoseptal segment, 4: Bazal inferior segment, 5: Bazal inferolateral segment, 6: Bazal anterolateral segment, 7: Mid anterior segment, 8: Mid anteroseptal segment 9: Mid inferoseptal segment, 10: Mid inferior segment, 11: Mid inferolateral segment, 12: Mid anterolateral segment, 13: Apikal anterior segment, 14: Apikal septal segment, 15: Apikal inferior segment 16: Apikal lateral segment 17: Apeks segment 18: Ortalama segment

Mps'de iskemi negatif ve pozitif olan segmenlerin strain değerleri karşılaştırıldığında; bazal anteroseptal, bazal inferoseptal , bazal inferior, bazal inferolateral, mid anteroseptal, mid inferoseptal, mid inferolateral, apikal septal, apikal inferior ,apikal lateral segmentlerde iskemi negatif grupta daha iyi strain değerleri görüldü. Diğer taraftan bazal anterior, bazal anterolateral, mid anterior, mid inferior, mid anterolateral, apikal anterior, apeks segmentlerinde ise iskemik grupta daha iyi strain değerleri görüldü (Şekil 4.2, Tablo 4.7).



Şekil 4.2: Herbir segmentte iskemi varlığına göre strain parametreleri

Mps'de iskemi negatif ve pozitif olan segmenlerin strain değerleri her bir segment arasında karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamaktadır ($p>0,05$) (Tablo4,7).

Tablo 4.7: Her bir segmentte iskemi varlığına göre strain parametreleri

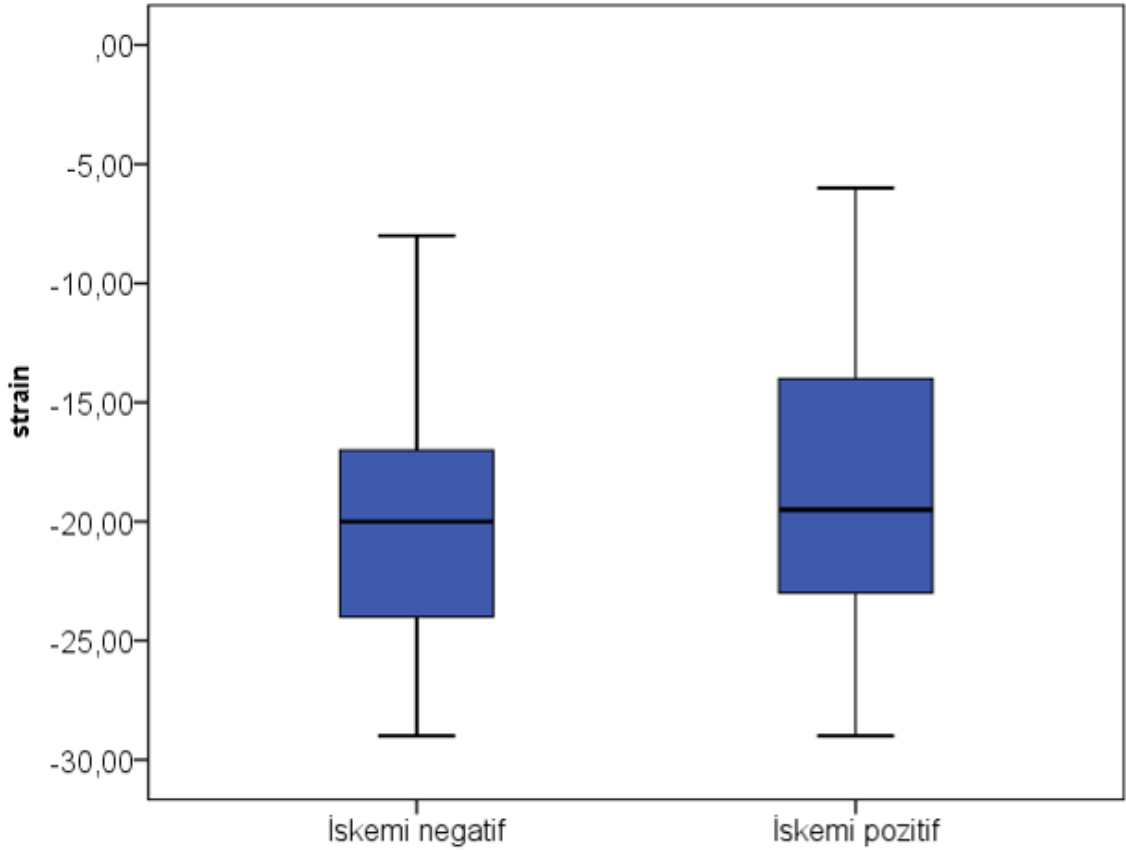
Segment	MPS Sonucu				t	p
	İskemi negatif		İskemi pozitif			
	n	strain	n			
1	26	-18,23±5,70	14	-20,27±6,27	0,967	0,340
2	38	-14,42±5,92	2	-13,11±0,81	-0,237	0,814
3	37	-16,21±5,68	3	-12,14±7,07	-1,014	0,317
4	25	-18,64±4,60	15	-17,23±6,80	-0,757	0,454
5	31	-19,16±6,72	9	-15,42±4,61	-1,389	0,173
6	33	-17,87±6,27	7	-19,00±3,89	0,420	0,677
7	25	-19,76±4,88	15	-19,85±6,39	0,053	0,958
8	37	-20,94±4,21	3	-18,50±0,70	-0,810	0,423
9	38	-20,65±3,72	2	-18,12±1,27	-0,704	0,486
10	26	-20,96±4,92	14	-21,30±6,38	0,187	0,852
11	31	-19,48±4,93	9	-15,87±4,54	-1,870	0,069
12	32	-18,03±4,78	8	-19,00±4,58	0,489	0,628
13	25	-24,16±5,64	15	-24,85±7,00	0,339	0,736
14	38	-25,47±4,94	2	-24,30±0,92	-0,294	0,770
15	27	-24,85±5,95	13	-24,00±6,23	-0,406	0,687
16	36	-22,11±4,43	4	-20,33±7,02	-0,641	0,525
17	36	-23,97±4,95	4	-25,33±0,57	1,529	0,136
Ortalama	541	-20,24±6,00	139	-20,11±6,46	-0,222	0,824

1: Bazal anterior segment,	10: Mid inferior segment,
2: Bazal anteroseptal segment,	11: Mid inferolateral segment,
3: Bazal inferoseptal segment,	12: Mid anterolateral segment,
4: Bazal inferior segment,	13: Apikal anterior segment,
5: Bazal inferolateral segment,	14: Apikal septal segment,
6: Bazal anterolateral segment,	15: Apikal inferior segment
7: Mid anterior segment,	16: Apikal lateral segment
8: Mid anteroseptal segment	17: Apeks segment
9: Mid inferoseptal segment,	

Tüm hastaların MPS'ye göre iskemik ve iskemik olmayan segmentleri karşılaştırdığımızda iskemi negative grubun ortalama strain değeri %-20,24, iskemi pozitif grubun ise %-20,11 olarak tespit edildi. Her iki grup arasında istatistiksel anlamı fark izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo4.8) (şekil4.3).

Tablo 4.8: Tüm segmentlerin iskemi varlığına göre strain parametlerinin karşılaştırılması

	Segment, n	Strain, %		t	p
		Ortalama ±standart sapma			
iskemi negative	541	-20,24±6,00		-0,222	0,824
iskemi pozitif	139	-20,11±6,46			

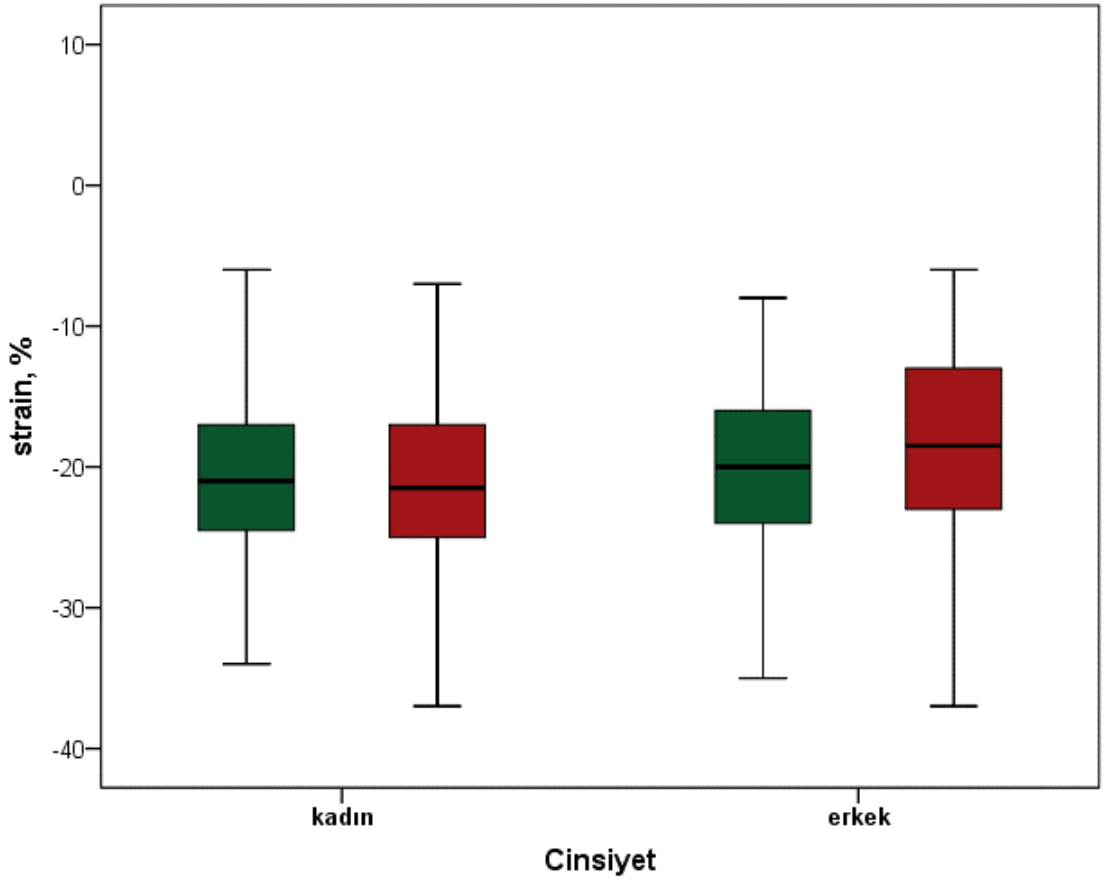


Şekil 4.3: Tüm hastaların iskemik olan ve olmayan segmentlerinin strain parametrelerinin karşılaştırılması

İskeminin negative ve pozitif olduğu segmentlerin strain parametreleri cinsiyete göre alt grup analiz yapıldığında ortalama strain kadınlarda iskemi negative segmentlerde %-20,59, iskemi pozitif segmentlerde %-20,94; erkeklerde ise iskemi negative segmentlerde %-19,64, iskemi pozitif segmentlerde %-18,50 tespit edildi. Erkek ve kadın alt grup analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$) (tablo4,9) (şekil4.4)

Tablo 4.9: Cinsiyete göre iskemi olan ve olmayan segmentlerin strain parametreleri

	Segment, n	Strain, %		t	p
		Ortalama	±standart sapma		
Kadın (n=26)					
iskemi negative	344	-20,59	± 5,68	0,472	0,637
iskemi pozitif	78	-20,94	± 6,24		
Erkek (n=14)					
iskemi negative	197	-19,64	± 6,49	-1,013	0,312
iskemi pozitif	40	-18,50	± 6,66		



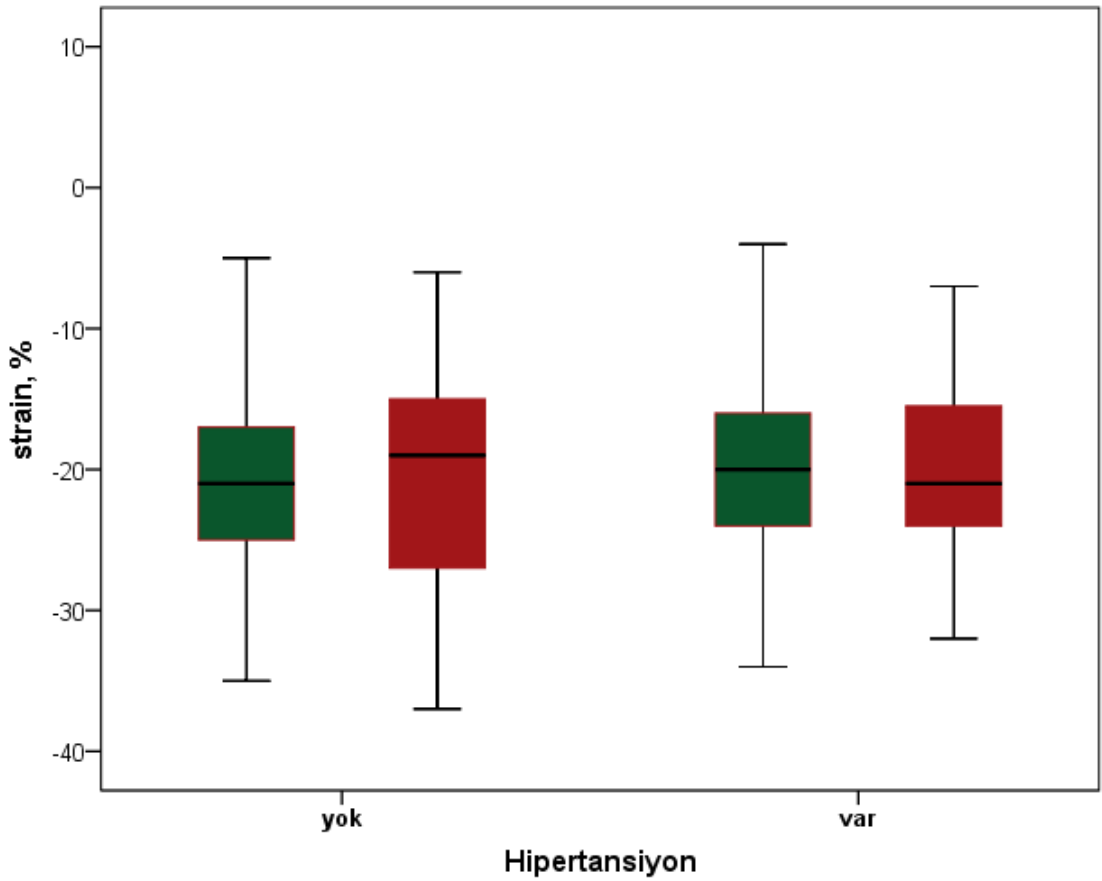
Şekil 4.4 :Cinsiyete göre iskemi olan ve olmayan segmentlerin strain parametreleri

İskeminin negative ve pozitif olduğu segmentlerin strain parametreleri hipertansiyon varlığına göre alt grup analiz yapıldığında ortalama strain hipertansiyonu olmayan hastalarında iskemi negative segmentlerde %-20,57, iskemi pozitif segmentlerde %-20,06; hipertansiyon hastalarında ise iskemi negative segmentlerde %-20,03, iskemi pozitif segmentlerde %-20,13 tespit edildi. Hipertansiyon alt grup analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$) (tablo4,10) (şekil4.5)

Tablo 4.10 : Hipertansiyon varlığına göre iskemi olan ve olmayan segmentlerin strain parametreleri

	Segment, n	Strain, %		t	p
		Ortalama ± standart sapma			
HT yok (n=15)					
iskemi negative	221	-20,57 ± 5,19	-0,372	0,712	
iskemi pozitif	34	-20,06 ± 7,62			
HT var (n=25)					
iskemi negative	320	-20,03 ± 6,12	0,138	0,891	
iskemi pozitif	84	-20,13 ± 5,98			

HT: Hipertansiyon



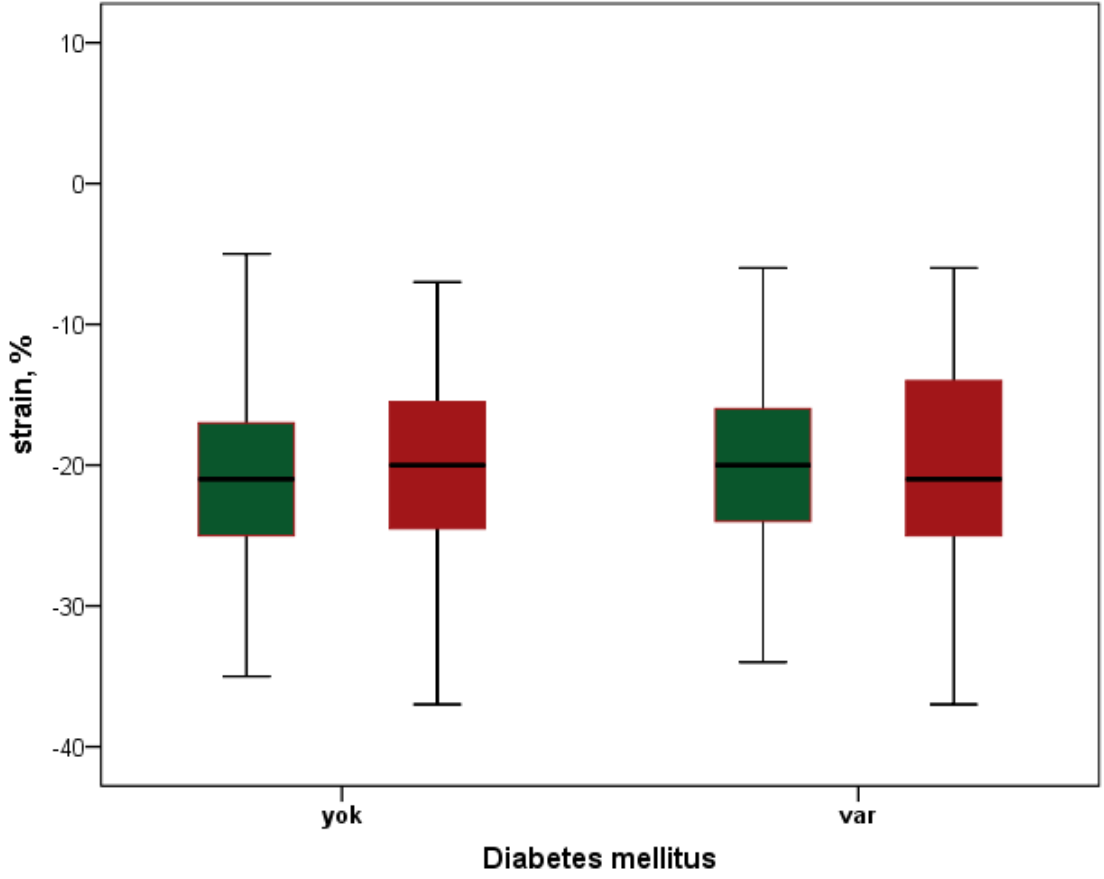
Şekil 4.5 Hipertansiyon varlığına göre iskemi olan ve olmayan segmentlerin strain parametreleri

İskeminin negative ve pozitif olduğu segmentlerin strain parametreleri diabetes mellitus(DM) varlığına göre alt grup analiz yapıldığında ortalama strain DM olmayan hastalarında iskemi negative segmentlerde %-20,48, iskemi pozitif segmentlerde %-20,12; DM hastalarında ise iskemi negative segmentlerde %-19,83, iskemi pozitif segmentlerde %-20,10 tespit edildi. DM alt grup analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$) (tablo4,11) (şekil4.6)

Tablo 4.11: Diabetes mellitus varlığına göre iskemi olan ve olmayan segmentlerin strain parametreleri

	Segment, n	Strain, % Ortalama \pm standart sapma	t	p
DM yok (n=25)				
iskemi negative	347	-20,48 \pm 5,94	-0,432	0,666
iskemi pozitif	60	-20,12 \pm 6,60		
DM var (n=15)				
iskemi negative	194	-19,83 \pm 6,11	0,296	0,767
iskemi pozitif	50	-20,10 \pm 6,39		

DM: diabetes mellitus



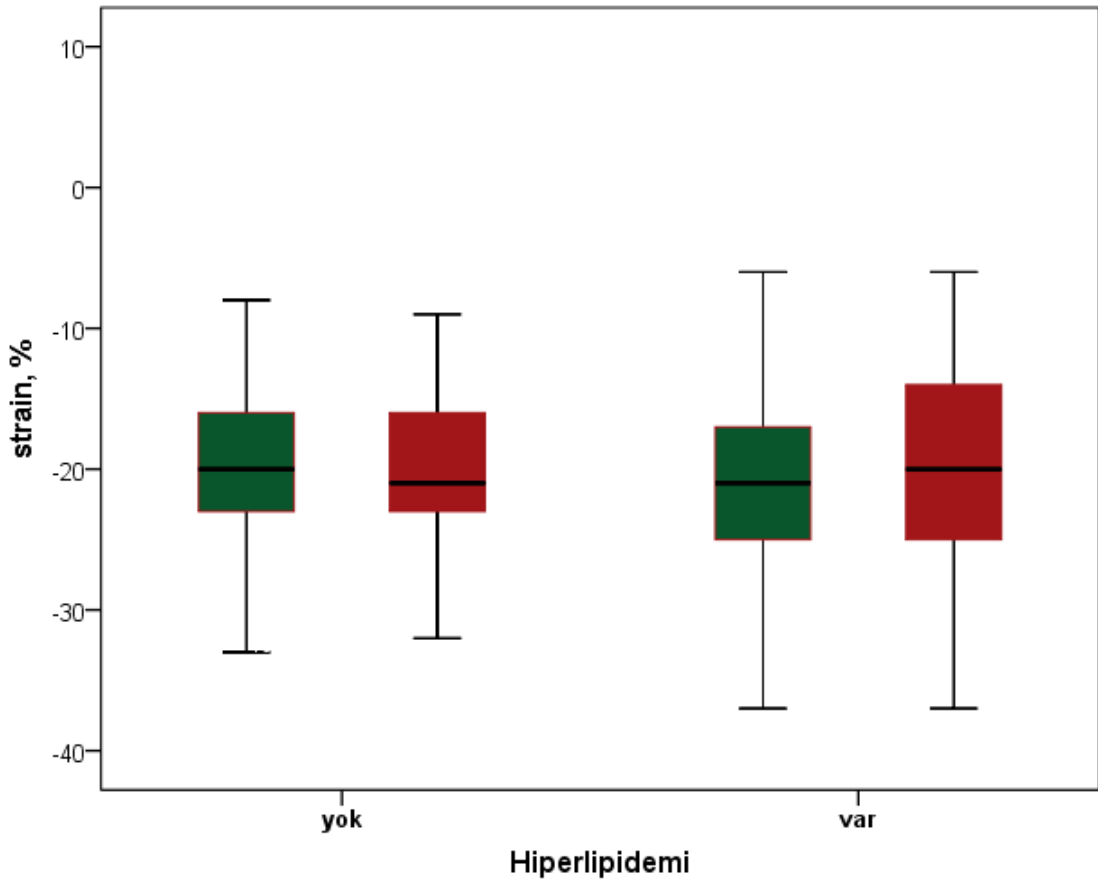
Şekil 4.6: Diabetes mellitus varlığına göre iskemi olan ve olmayan segmentlerin strain parametreleri

İskeminin negative ve pozitif olduğu segmentlerin strain parametreleri hiperlipidemi (HL) varlığına göre alt grup analiz yapıldığında ortalama strain HL olmayan hastalarında iskemi negative segmentlerde %-19,37, iskemi pozitif segmentlerde %-20,18; HL hastalarında ise iskemi negative segmentlerde %-20,86, iskemi pozitif segmentlerde %-20,08 tespit edildi. HL alt grup analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$) (tablo4,12) (şekil4.7)

Tablo 4.12: Hiperlipidemi varlığına göre iskemi olan ve olmayan segmentlerin strain parametreleri

	Segment, n	Strain, %		t	p
		Ortalama ±standart sapma			
HL yok (n=28)					
iskemi negative	221	-19,37 ± 6,04		0,726	0,468
iskemi pozitif	33	-20,18 ± 5,87			
HL var (n=12)					
iskemi negative	320	-20,86 ± 5,91		-1,042	0,298
iskemi pozitif	85	-20,08 ± 6,71			

HL: Hiperlipidemia



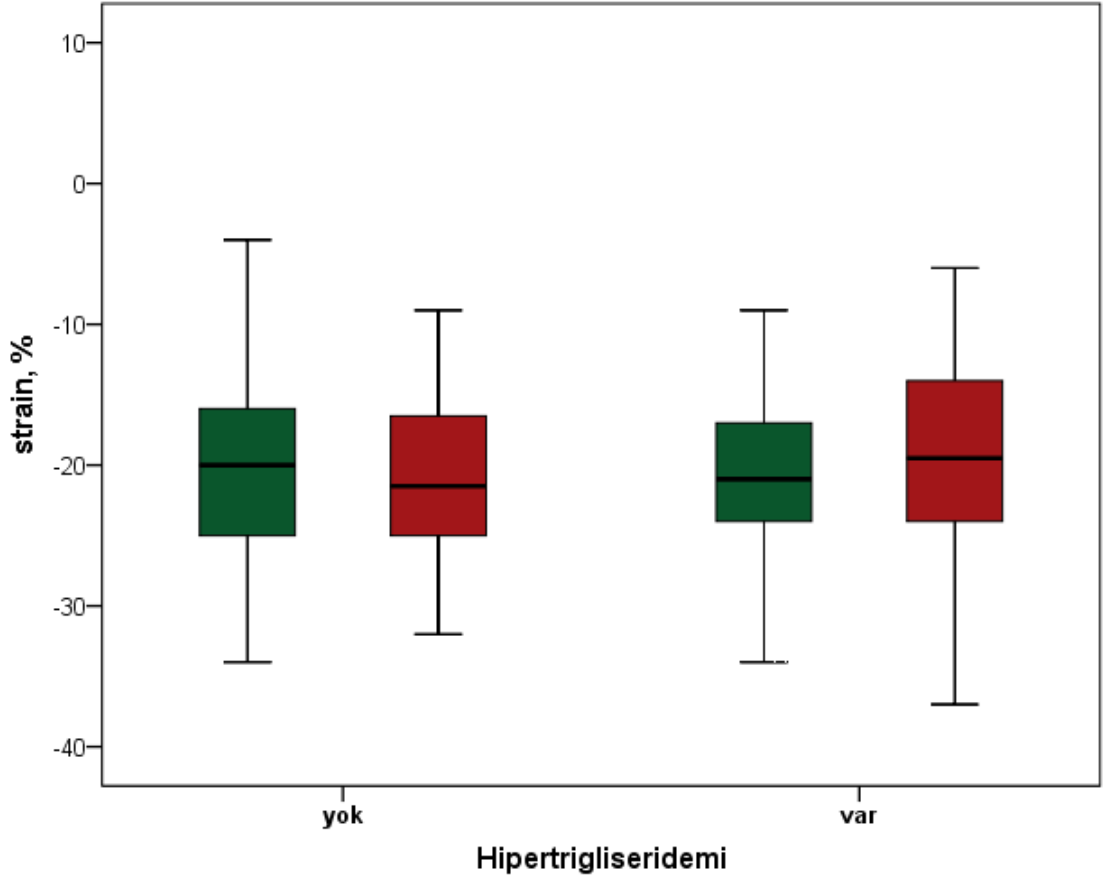
Şekil 4.7: Hiperlipidemi varlığına göre iskemi olan ve olmayan segmentlerin strain parametreleri

İskeminin negative ve pozitif olduğu segmentlerin strain parametreleri hipertrigliseridemi (HTG) varlığına göre alt grup analiz yapıldığında ortalama strain HTG olmayan hastalarında iskemi negative segmentlerde %-19,92, iskemi pozitif segmentlerde %-21,08; HTG hastalarında ise iskemi negative segmentlerde %-20,62, iskemi pozitif segmentlerde %-19,68 tespit edildi. HTG alt grup analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$) (tablo 4,13) (şekil 4.8).

Tablo 4.13: Hipertrigliseridemi varlığına göre iskemi olan ve olmayan segmentlerin strain parametreleri

	Segment, n	Strain, %		t	p
		Ortalama ±standart sapma			
HTG yok (n=21)					
iskemi negative	287	-19,92 ± 6,60		1,006	0,315
iskemi pozitif	36	-21,08 ± 6,18			
HTG var (n=19)					
iskemi negative	254	-20,62 ± 5,22		-1,325	0,186
iskemi pozitif	82	-19,68 ± 6,58			

HTG: Hipertrigeliseridemi



Şekil 4.8: Hipertrigliseridemi varlığına göre iskemi olan ve olmayan segmentlerin strain parametreleri

5. TARTIŞMA

Transtorasik ekokardiyografi hızlıca ulaşılabilir fazla olması, maliyetinin düşük olması, işlem süresinin kısa olması olması nedeniyle klinik pratikte sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmek için en sık kullanılan tekniktir. Sol ventrikül fonksiyonlarını değerlendirirken elde edilen görüntülerin optimal olması, endokardiyal sınırların tutarlı bir şekilde çizilmesi gerekmektedir (127). Sol ventrikül segmental duvar hareketlerini değerlendirmek ise çok daha zordur ve yüksek oranda operatörün bilgi düzeyine ve deneyimine dayanmakta olup görsellik üzerinden niteliyici düzeyde kalmakta. Geleneksel ekokardiyografinin bu sınırlılıkları sol ventrikül segmental fonksiyonların izlenmesi için yeni metodların aranmasına neden olmuştur (14).

Klinikteki bu ihtiyaç strain analizine olan ilginin artmasına neden olmuştur. Öncelikle doku doppler temeline dayanan strain analizi geliştirilmiştir. Fakat bu yöntemin açı bağımlı olması ve açı değişikliklerinin sonuçları önemli ölçüde etkilemesi en büyük sınırlılığıydı (128).

Daha sonra geliştirilen 2D speckle tracking ekokardiyografi ile strain değerlendirmesi açıdan bağımsız olarak yapılabilmektedir. Bunun yanında longitudinal, radyal ve sirküferensiyel fonksiyonlar da ayrı ayrı değerlendirme imkanı sağlamıştır. 2D STE strain analizi için daha kolay ve daha tutarlı bir yöntem haline gelmiştir (129).

Miyokard liflerinin karmaşık üçlü sarmal yapısı mevcuttur. En iç tabaka olan subendokardiyum lifleri saat yönünde oblik olarak uzanım gösterir. En dış tabaka olan subepikardiyum lifleride longitudinal yönde dakat bu sefer saat yönünün tersinde uzanım gösterir. İki tabakanın arasına ise sirküferensiyel lifler yer almaktadır. Koroner dolaşım epikardiyal koroner arterlerden köken aldığı için iskemiden en fazla en içte yer alan subendokardiyal lifler etkilenmektedir. Bu liflerin de longitudinal uzanım göstermesi ile iskemide ilk önce longitudinal strain bozulmalı ve longitudinal strain iskeminin erken bir göstergesi olabileceği ileri

sürülmüştür (130). Chan arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışmada subendokardiyal miyokard enfaktüsü öyküsü olan hastalarda normal miyokardium ile karşılaştırıldığında longitudinal strain parametrelerinde belirgin azalma izlenirken sirkumferensiyel ve radyal strain fonksiyolarının benzer olduğu gösterilmiştir (131). Tsai ve arkadaşlarının 2010 yılında 150 normal LVEF'li stabil koroner arter hastalığı şüphesi olan hastayı tetkik edildiği çalışmada global ve segmental longitudinal strain parametrelerinin KAH tanısı için etkin bir yöntem olabileceği gösterilmiştir. Bu çalışmada KAH için >75 stenoz eşik değeri olarak belirlenmiştir ve STE %77.3 sensitivite ve %79.2 spesifite ile stress elektrokardiyografiye benzer düzeyde etkin bulunmuştur (130).

Çalışmamızda mevcut literatür bilgileri göz önünde bulundurularak, 2D STE'nin mikrovasküler hastalık grubunda da iskemiye gösterebileceği ve MPS'ye benzer düzeyde iskemi tespiti yapabileceği hipotezini kurduk. Bunun için 2D STE ekokardiyografi ile yapılan segmental ve global strain analizlerinin mikrovasküler hastalık tanısında etkinliği MPS ile karşılaştırılarak sınıandı.

Marques-Alves ve arkadaşlarının 61 acil servise unstable anjina pectoris kliniği ile başvuran 61 hasta ile yaptığı çalışmada ciddi koroner arter hastalığı olmayan hasta grubunun 2D STE GLS değerleri daha iyi bulunmuştur (% -19,4 ve %-15,9, $p<0,001$). Ciddi KAH (>%70) için %-17,5 GLS %87 sensitivite ve %82 spesifite ile tanı koydurucu bulunmuştur (132).

Moustafa ve arkadaşlarının geleneksel koronar ekokardiyografi ile patoloji izlenmeyen stabil koroner arter hastalığı düşünülen iki yüz hastayı incelediği çalışmada 2D STE GLS düzeyi koroner arter hastalığı varlığı ve etkinlenen epikardiyal arter sayısı ile ilişkili bulunmuş. Ciddi koroner arter hastalığı olmayan grupta GLS %-20.11, tek damar hastalarında %-18,34, iki damar hastalarında %-16,14, üç damar hastalarında ise %-14,81 bulunmuştur (133).

Atıcı ve arkadaşlarının geleneksel ekokardiyografi ile duvar hareket kusuru gözlenmeyen 120 st elevasyonsuz miyokard enfaktüsü (NSTMI)

hastasınının %50'den fazla koroner darlık izlenenleri KAH grubu, %50 den az darlık izlenen grubu ise kontrol grubu olarak ele aldığı çalışmada GLS sırasıyla %-16,27 ve %-18,74 ($p < 0,01$) izlenmiştir. Segmentleri LAD, CX ve RCA sahalarına göre analize dildiğinde LAD için %-17.04 ve %-19.20 ($P < 0.001$); CX için %-17.40 ve %-18.34 ($p=0,028$); RCA için %-17.04 ve %-19.20 ($P < 0.001$) longitudinal strain değerleri elde edilmiş her koroner arter sahasında KAH ve kontrol gurubu arasında ıstratistksel anlamlı fark izlenmiştir (134).

Bilinen koroner arter hastalığı olmayan, acil serviste henüz troponin değerleri yükselmemiş 64 NSTMI hastalarının erken dönemde STE ile değerlendirildiği bir çalışmada; ciddi koroner arter hastalığı (>50 darlık) %93 sensitivite ve %78 spesivite ile tespit edilmiştir. Pozitif prediktif ve negatif prediktif değerler ise sırası ile %74 ve %92'dir. 2D-STE acil serviste NSTMI süphehesine sahip fakat ekg ve laboratuvar olarak desteklenemeyen hasta grubunda ciddi koroner arter hastalığı ekartasyonu için kullanılmasını önermişlerdir (135).

Stabil koroner arter şüphesi olan 296 hasta efor testi, 2D-STE, ve koroner anjiyografi ile değerlendirilmiş. >70 üzerinde lezyon olan ciddi koroner arter grubu(107) ve ile ciddi koroner arter lazyonu olmayan gurup karşılaştırılmıştır. Ciddi koroner arter hastalığı olan grupta Global Longitudinal Peak Strain daha düşük bulunmuştur (%-17.1±2.5 ve %-18.8±2.6; $P < 0.001$). Bozulmuş longitudinal sistolik strainin iskemik koroner arteri tespit ettiği de gösterilmiştir (136).

Hubbard ve arkadaşlarının cinsiyetin etkisi gözlemek için tamamı kadın olan 35 kadın KAH (>%50 darlık) ve 35 kontrol ile yaptığı çalışmada GLS KAH grubunda %-14.3, kontrol grubunda ise -17.2% izlenmiş arada fark ıstatistksel olarak da anlamlı düzeye ulaşmıştır ($p < .001$) (137).

2D STE iskemi taraması içi bir çok defa gerek akut koroner sendrom gerekse stabil anjina pektoris hasta grubunda sınanmış ve başarılı olmuştur. Bu çalışmaların hepsinde en az %50 epikardiyal koroner arter darlığı mevcut olan hastalar KAH grubu adlandırılmıştır. Bizim çalışmamızda ise 2D STE sınırları

biraz daha zorlanmış ve ciddi KAH izlenmeyen fakat MPS ile de iskemi kanıtı mevcut olan mikrovasküler hasta gurubunda etkinliği araştırılmıştır. Çalışmamızdaki iskemik grup diğer çalışmalardaki kontrol grubuna benzer özellikler göstermektedir. İskemik olan ve olmayan segmentleri tek tek karşılaştırdığımızda istatistiksel anlamlı fark izlenmedi. İskemik olan ve olmayan tüm segmentlerin GLS ortalamaları da benzer bulundur ve anlamlı farklılık gözlenmedi. Cinsiyet, HT, DM, HL ve HTG'nin GLS üzerindeki etkisi göze alınarak alt grup analizleri yapıldığında istatistiksel fark tespit edilmedi.

Çalışmamızın örneklem özgünlüğü nedeniyle daha önceki çalışmalardan farklı veya benzer bir elde ettiğimizi söylemeyiz. Bu düzeydeki iskemi tespit edememizde MPS'nin skapula, meme veya diafragma atünüasyonu nedeniyle yanlış-pozitif iskemi tespiti olabilir. 2D STE teknik olarak bu düzeydeki iskemik değişlikleri izlemeye yeterli olmaması da ihmal dahilinde. Daha gelişmiş proplar, yazılımlar ve daha yüksek frame rate ile müspet sonuçlar elde edilebilir. Mikrovasküler hastalık kesin tanısının koymadaki zorluklar, henüz ortak bir görüşün olmaması nedeniyle örneklemimiz muhtemel mikrovasküler hastalık gurubundan oluşmaktadır. Bu açıdan mikrovasküler hastalıklı tanısının kesin olarak konulduğu ve daha fazla olgunun yer çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Mikrovasküler hastalık kavramı henüz yeni gelişmekte bir kavram olup hala aydınlatılmamış bir çok yönü bulunmaktadır. Tanı yöntemleri oldukça sınırlı kalmaktadır. CMR için tanıda etkinliğinin gösterilmesi çok büyük bir sağlamıştır. Fakat CMR gerek cihaz bazında gerekse yorumlayacak tecrübeli hekim azlığı ve ülkemiz için olmasa da dünya genelinde yüksek maliyeti nedeniyle ulaşılabilirliği sınırlı kalmaktadır. Bir çok hasta klostrofobi nedeniyle protollere uyum sağlayamamaktadır. Doppler Ekokardiyografi bazlı değerlendirme daha ucuz ve ulaşılabilir olması açısından avantaj sağlamakta fakat koroner arterlerin teknik için ideal bir açıdan gösterilmesi her hastada mümkün olmamaktadır.

Epikardiyal arter hastalıkları gibi kolay görüntülenememesi, hala etkin bir tedavinin olmaması da hastalığa klinikte gösterilen ilgilinin düşük kalmasına neden olmaktadır. Bununla birlikte bu hastalığın prognozdaki önemi son çalışmalarla gösterilmiştir.

Çalışmamızda, kararlı angina pectoris kliniği ile başvurup MPS sonucuna KAG yapılan ve ciddi KAH izlenmeyen hastalarda iskemi olan ve olmayan segmentlerin 2D STE GLS parametreleri arasında fark olmadığını gösterdik. Cinsiyet, HT, DM, HL ve HTG gibi değişkenler de bu sonucu etkilememektedir. Sonuç olarak, sol ventrikülün 2D longitudinal global ve segmenter strain analizinin KAG öncesi KAH varlığını ve lokalizasyonunu öngörmede bu hasta gurubu için MPS ile uyumlu sonuçlar vermediğini bulduk.

STE ulaşılabilir, hızlı ve ucuz olması, efor kapasitesi gerektirmemesi, radyasyon ve radyoaktif etkisinin olmaması gibi birçok açıdan mevcut KAH tanı yöntemlerine göre avantaj sağlayacaktır. Ekokardiyografi cihazları ve STE yazılımlarındaki teknolojik ilerlemelerle birlikte gelişmeye açık bir sahadır. Klinik uygulamaya girebilmesi için daha geniş hasta popülasyonlarında etkinliğinin ve sınırlarının sınanması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. Vol. 139, Circulation. 2019. 56–66 p.
2. Bradley SM, Maddox TM, Stanislawski MA, O'Donnell CI, Grunwald GK, Tsai TT, et al. Normal coronary rates for elective angiography in the veterans affairs healthcare system: Insights from the VA CART program (Veterans Affairs Clinical Assessment Reporting and Tracking). J Am Coll Cardiol. 2014 Feb 11;63(5):417–26.
3. Farrehi PM, Bernstein SJ, Rasak M, Dabbous SA, Stomel RJ, Eagle KA, et al. Frequency of negative coronary arteriographic findings in patients with chest pain is related to community practice patterns. Am J Manag Care. 2002;8(7):643–8.
4. Reis SE, Holubkov R, Lee JS, Sharaf B, Reichel N, Rogers WJ, et al. Coronary flow velocity response to adenosine characterizes coronary microvascular function in women with chest pain and no obstructive coronary disease. Results from the pilot phase of the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. J Am Coll Cardiol. 1999 May;33(6):1469–75.
5. Graf S, Khorsand A, Gwechenberger M, Novotny C, Kletter K, Sochor H, et al. Typical chest pain and normal coronary angiogram: cardiac risk factor analysis versus PET for detection of microvascular disease. J Nucl Med [Internet]. 2007;48(2):175–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17268011>
6. Geltman EM, Henes CG, Senneff MJ, Sobel BE, Bergmann SR. Increased myocardial perfusion at rest and diminished perfusion reserve in patients with angina and angiographically normal coronary arteries. J Am Coll Cardiol [Internet]. 1990 Sep [cited 2019 Dec 10];16(3):586–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2387931>

7. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, Gaber M, Di Carli G, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation*. 2011 Nov 15;124(20):2215–24.
8. Taqueti VR, Di Carli MF. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2018;72(21):2625–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.042>
9. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, et al. Coronary Microvascular Reactivity to Adenosine Predicts Adverse Outcome in Women Evaluated for Suspected Ischemia. Results From the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2010;55(25):2825–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.054>
10. Herzog BA, Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, Siegrist PT, Tay FM, et al. Long-Term Prognostic Value of 13N-Ammonia Myocardial Perfusion Positron Emission Tomography. Added Value of Coronary Flow Reserve. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009;54(2):150–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.02.069>
11. Fukushima K, Javadi MS, Higuchi T, Lautamäki R, Merrill J, Nekolla SG, et al. Prediction of short-term cardiovascular events using quantification of global myocardial flow reserve in patients referred for clinical 82Rb PET perfusion imaging. *J Nucl Med*. 2011 May 1;52(5):726–32.
12. Britten MB, Zeiher AM, Schächinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long-term outcome. *Coron Artery Dis*. 2004 Aug;15(5):259–64.
13. Shimoni S, Gendelman G, Ayzenberg O, Smirin N, Lysyansky P, Edri O, et al. Differential effects of coronary artery stenosis on myocardial function: The value of myocardial strain analysis for the detection of coronary artery

- disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011 Jul;24(7):748–57.
14. Liang HY, Cauduro S, Pellikka P, Wang J, Urheim S, Yang EH, et al. Usefulness of Two-Dimensional Speckle Strain for Evaluation of Left Ventricular Diastolic Deformation in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2006 Dec 15;98(12):1581–6.
 15. Choi JO, Cho SW, Song Y Bin, Cho SJ, Song BG, Lee SC, et al. Longitudinal 2D strain at rest predicts the presence of left main and three vessel coronary artery disease in patients without regional wall motion abnormality. *Eur J Echocardiogr*. 2009 Jul;10(5):695–701.
 16. Nucifora G, Schuijf JD, Delgado V, Bertini M, Scholte AJHA, Ng ACT, et al. Incremental value of subclinical left ventricular systolic dysfunction for the identification of patients with obstructive coronary artery disease. *Am Heart J*. 2010 Jan;159(1):148–57.
 17. Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*. 2010;362(10):886–95.
 18. Camici PG, Crea F. Coronary Microvascular Dysfunction. *N Engl J Med* [Internet]. 2007 Feb 22;356(8):830–40. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra061889>
 19. Reis SE, Holubkov R, Smith AJC, Kelsey SF, Sharaf BL, Reichek N, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: Results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J*. 2001;141(5):735–41.
 20. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries: The ACOVA study (abnormal coronary vasomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2012;59(7):655–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.015>

21. Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med.* 1973;54(6):735–42.
22. Kaski JC. Pathophysiology and Management of Patients with Chest Pain and Normal Coronary Arteriograms (Cardiac Syndrome X). Vol. 109, *Circulation.* 2004. p. 568–72.
23. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J.* 2012;33(6):734–44.
24. Maddox TM, Stanislawski MA, Grunwald GK, Bradley SM, Ho PM, Tsai TT, et al. Nonobstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2014;312(17):1754–63.
25. Chilian WM. Coronary microcirculation in health and disease: Summary of an NHLBI workshop. Vol. 95, *Circulation.* Lippincott Williams and Wilkins; 1997. p. 522–8.
26. Crea F, Lanza GA, Camici PG. Physiology of Coronary Microcirculation. In: *Coronary Microvascular Dysfunction* [Internet]. Milano: Springer Milan; 2014 [cited 2019 Dec 10]. p. 3–30. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-88-470-5367-0_1
27. Camici PG, Olivotto I, Rimoldi OE. The coronary circulation and blood flow in left ventricular hypertrophy. Vol. 52, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 2012. p. 857–64.
28. Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: From mystery to reality. *Eur Heart J.* 2012;33(22):2771–81.
29. Patel B, Fisher M. Therapeutic advances in myocardial microvascular resistance: Unravelling the enigma. Vol. 127, *Pharmacology and Therapeutics.* 2010. p. 131–47.

30. Kuo L, Chilian WM, Davis MJ. Coronary arteriolar myogenic response is independent of endothelium. *Circ Res.* 1990;66(3):860–6.
31. Crea F, Lanza GA, Camici PG. Methods to Assess Coronary Microvascular Function. In: *Coronary Microvascular Dysfunction* [Internet]. Milano: Springer Milan; 2014 [cited 2019 Dec 10]. p. 49–72. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-88-470-5367-0_3
32. Crea F, Camici PG, Merz CNB. Coronary microvascular dysfunction: An update. Vol. 35, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2014. p. 1101–11.
33. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Matsuda M, Hamashima Y, et al. Quantitative analysis of narrowings of intramyocardial small arteries in normal hearts, hypertensive hearts, and hearts with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* [Internet]. 1987 Jun [cited 2019 Dec 10];75(6):1130–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3552306>
34. Clarke JG, Kerwin R, Larkin S, Lee Y, Yacoub M, Davies GJ, et al. Coronary Artery Infusion of Neuropeptide Y in Patients With Angina Pectoris. *Lancet.* 1987;329(8541):1057–9.
35. Ong P, Athanasiadis A, Mahrholdt H, Borgulya G, Sechtem U, Kaski JC. Increased coronary vasoconstrictor response to acetylcholine in women with chest pain and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Clin Res Cardiol.* 2012;101(8):673–81.
36. Matsuda K, Teragawa H, Fukuda Y, Ueda K, Higashi Y, Sakai K, et al. Response of the left anterior descending coronary artery to acetylcholine in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 2003;92(12):1394–8.
37. Gould KL, Johnson NP, Bateman TM, Beanlands RS, Bengel FM, Bober R, et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease: Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J Am*

- Coll Cardiol. 2013;62(18):1639–53.
38. Inoue K, Hamada M, Ohtsuka T, Hara Y, Shigematsu Y, Nakata S, et al. Myocardial microvascular abnormalities observed by intravenous myocardial contrast echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2004;94(1):55–8.
 39. Choudhury L, Rosen SD, Patel D, Nihoyannopoulos P, Camici PG. Coronary vasodilator reserve in primary and secondary left ventricular hypertrophy. A study with positron emission tomography. *Eur Heart J.* 1997;18(1):108–16.
 40. Amann K, Wiest G, Zimmer G, Gretz N, Ritz E, Mall G. Reduced capillary density in the myocardium of uremic rats - A stereological study. *Kidney Int* [Internet]. 1992;42(5):1079–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.1992.390>
 41. Asghar O, Al-sunni A, Khavandi K, Khavandi A, Withers S, Greenstein A, et al. Diabetic cardiomyopathy *Clinical Science* (London , England : 1979) Diabetic cardiomyopathy *Diabetic cardiomyopathy.* 2009;116(Pt 10):741–60.
 42. Mosseri M. Coronary capillaries in patients with congestive cardiomyopathy or angina pectoris with patent main coronary arteries: Ultrastructural morphometry of endomyocardial biopsy samples. *Circulation.* 1991;84(1):203–10.
 43. Mosseri M, Yarom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small-vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation.* 1986;74(5):964–72.
 44. Suzuki H, Takeyama Y, Koba S, Suwa Y, Katagiri T. Small vessel pathology and coronary hemodynamics in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol.* 1994;43(2):139–50.
 45. Opherk D, Zebe H, Weihe E, Mall G, Dürr C, Gravert B, et al. Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium

- in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation*. 1981;63(4):817–25.
46. Richardson P, Livesley B, Oram S, Olsen E, Armstrong P. Angina pectoris with normal coronary arteries. Transvenous myocardial biopsy in diagnosis. *Lancet*. 1974;2:677–80.
 47. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Maruoka Y, Kai H, et al. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1993;91(1):29–37.
 48. Di Carli MF, Charytan D, McMahon GT, Ganz P, Dorbala S, Schelbert HR. Coronary circulatory function in patients with the metabolic syndrome. *J Nucl Med*. 2011;52(9):1369–77.
 49. Di Carli MF, Janisse J, Grunberger G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2003;41(8):1387–93. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(03\)00166-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(03)00166-9)
 50. Yokoyama I, Momomura SI, Ohtake T, Yonekura K, Nishikawa J, Sasaki Y, et al. Reduced myocardial flow reserve in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 1997;30(6):1472–7. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(97\)00327-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(97)00327-6)
 51. Hamasaki S, Al Suwaidi J, Higano ST, Miyauchi K, Holmes DR, Lerman A. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2000;35(6):1654–60. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097\(00\)00594-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0735-1097(00)00594-5)
 52. Laine H, Raitakari OT, Niinikoski H, Pitkänen OP, Iida H, Viikari J, et al. Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32(1):147–53.
 53. Quercioli A, Pataky Z, Montecucco F, Carballo S, Thomas A, Staub C, et

- al. Coronary vasomotor control in obesity and morbid obesity: Contrasting flow responses with endocannabinoids, leptin, and inflammation. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2012;5(8):805–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2012.01.020>
54. Campisi R, Czernin J, Schöder H, Sayre JW, Marengo FD, Phelps ME, et al. Effects of long-term smoking on myocardial blood flow, coronary vasomotion, and vasodilator capacity. *Circulation*. 1998;98(2):119–25.
 55. Charytan DM, Skali H, Shah NR, Veeranna V, Cheezum MK, Taqueti VR, et al. Coronary flow reserve is predictive of the risk of cardiovascular death regardless of chronic kidney disease stage. *Kidney Int* [Internet]. 2018;93(2):501–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.07.025>
 56. Shah NR, Charytan DM, Murthy VL, Lami HS, Veeranna V, Cheezum MK, et al. Prognostic value of coronary flow reserve in patients with dialysis-dependent ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(6):1823–9.
 57. Majmudar MD, Murthy VL, Shah R V., Kolli S, Mousavi N, Foster CR, et al. Quantification of coronary flow reserve in patients with ischaemic and non-ischaemic cardiomyopathy and its association with clinical outcomes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(8):900–9.
 58. Neglia D, Michelassi C, Giovanna Trivieri M, Sambuceti G, Giorgetti A, Pratali L, et al. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation*. 2002;105(2):186–93.
 59. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries: The ACOVA study (abnormal coronary vasomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol*. 2012 Feb 14;59(7):655–62.
 60. Shimokawa H. 2014 williams harvey lecture: Importance of coronary vasomotion abnormalities - From bench to bedside. *Eur Heart J*.

2014;35(45):3180–93.

61. Khuddus MA, Pepine CJ, Handberg EM, Bairey Merz CN, Sopko G, Bavry AA, et al. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: A substudy from the national heart, lung and blood institute-sponsored women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Interv Cardiol.* 2010;23(6):511–9.
62. Lee BK, Lim HS, Fearon WF, Yong AS, Yamada R, Tanaka S, et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation.* 2015;131(12):1054–60.
63. Gould KL, Nakagawa Y, Nakagawa K, Sdringola S, Hess MJ, Haynie M, et al. Frequency and clinical implications of fluid dynamically significant diffuse coronary artery disease manifest as graded, longitudinal, base-to-apex myocardial perfusion abnormalities by noninvasive positron emission tomography. *Circulation.* 2000;101(16):1931–9.
64. De Bruyne B, Hersbach F, Pijls NHJ, Bartunek J, Bech JW, Heyndrickx GR, et al. Abnormal epicardial coronary resistance in patients with diffuse atherosclerosis but “normal” coronary angiography. *Circulation.* 2001;104(20):2401–6.
65. Hoffmann U, Ferencik M, Udelson JE, Picard MH, Truong QA, Patel MR, et al. Prognostic Value of Noninvasive Cardiovascular Testing in Patients with Stable Chest Pain: Insights from the PROMISE Trial (Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain). *Circulation.* 2017;135(24):2320–32.
66. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: Clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation.* 2010 Jun 1;121(21):2317–25.
67. Takeuchi M, Kuroiwa A. Alteration of coronary flow velocity during spontaneous angina in a patient with microvascular angina. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000;50(1):63–7.

68. Montalescot G, Sechtem U. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease—addenda. *Opie (South Africa) Jeroen J Bax Marc J Claeys Cetin Erol*. 2013;34:1–32.
69. Kaski JC, Rosano GMC, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: Clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25(4):807–14.
70. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, Foster CR, Gaber M, Hainer J, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation*. 2014;129(24):2518–27.
71. Vermeltfoort IAC, Raijmakers PGHM, Riphagen II, Odekerken DAM, Kuijper AFM, Zwijnenburg A, et al. Definitions and incidence of cardiac syndrome X: Review and analysis of clinical data. *Clin Res Cardiol*. 2010;99(8):475–81.
72. Van 't Hof AWJ, Liem A, Suryapranata H, Hoorntje JCA, De Boer MJ, Zijlstra F. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: Myocardial blush grade. *Circulation*. 1998;97(23):2302–6.
73. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97(8):765–72.
74. Cassar A, Chareonthaitawee P, Rihal CS, Prasad A, Lennon RJ, Lerman LO, et al. Lack of correlation between noninvasive stress tests and invasive coronary vasomotor dysfunction in patients with nonobstructive coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009 Jun;2(3):237–44.
75. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT, Alexander B, Marble SJ, et al. TIMI frame count: A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):879–88.
76. Kern MJ. Coronary physiology revisited: Practical insights from the cardiac

- catheterization laboratory. *Circulation*. 2000 Mar 21;101(11):1344–51.
77. Pijls NHJ, De Bruyne B, Smith L, Aarnoudse W, Barbato E, Bartunek J, et al. Coronary thermodilution to assess flow reserve: Validation in humans. *Circulation*. 2002;105(21):2482–6.
 78. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HMO, Robbins RC, Fitzgerald PJ, Yock PG, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation*. 2003;107(25):3129–32.
 79. Melikian N, Kearney MT, Thomas MR, De Bruyne B, Shah AM, MacCarthy PA. A simple thermodilution technique to assess coronary endothelium-dependent microvascular function in humans: Validation and comparison with coronary flow reserve. *Eur Heart J*. 2007;28(18):2188–94.
 80. Yong ASC, Ho M, Shah MG, Ng MKC, Fearon WF. Coronary microcirculatory resistance is independent of epicardial stenosis. *Circ Cardiovasc Interv*. 2012;5(1):103–8.
 81. Herrmann J, Lerman A. The endothelium: Dysfunction and beyond. *J Nucl Cardiol*. 2001;8(2):197–206.
 82. Newby DE. Intracoronary infusions and the assessment of coronary blood flow in clinical studies. *Heart*. 2000;84(2):118–20.
 83. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* [Internet]. 2018;250:16–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.068>
 84. Mygind ND, Michelsen MM, Pena A, Frestad D, Dose N, Aziz A, et al. Coronary microvascular function and cardiovascular risk factors in women with angina pectoris and no obstructive coronary artery disease: The iPOWER study. *J Am Heart Assoc*. 2015;5(3):1–11.
 85. Feher A, Sinusas AJ. Quantitative Assessment of Coronary Microvascular Function: Dynamic Single-Photon Emission Computed Tomography, Positron Emission Tomography, Ultrasound, Computed Tomography, and

- Magnetic Resonance Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;10(8):1–21.
86. Gupta A, Taqueti VR, van de Hoef TP, Bajaj NS, Bravo PE, Murthy VL, et al. Integrated Noninvasive Physiological Assessment of Coronary Circulatory Function and Impact on Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017;136(24):2325–36.
 87. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, Guo A, Chow BJW, Renaud JM, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011;58(7):740–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.01.065>
 88. Liu A, Wijesurendra RS, Liu JM, Forfar JC, Channon KM, Jerosch-Herold M, et al. Diagnosis of Microvascular Angina Using Cardiac Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Mar 6;71(9):969–79.
 89. Doyle M, Weinberg N, Pohost GM, Bairey Merz CN, Shaw LJ, Sopko G, et al. Prognostic value of global MR myocardial perfusion imaging in women with suspected myocardial ischemia and no obstructive coronary disease: results from the NHLBI-sponsored WISE (Women’s Ischemia Syndrome Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2010;3(10):1030–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.07.008>
 90. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Sicari R, Galderisi M, Bovenzi F, et al. Additional Prognostic Value of Coronary Flow Reserve in Diabetic and Nondiabetic Patients With Negative Dipyridamole Stress Echocardiography by Wall Motion Criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(14):1354–61.
 91. Gan LM, Svedlund S, Wittfeldt A, Eklund C, Gao S, Matejka G, et al. Incremental Value of Transthoracic Doppler Echocardiography-Assessed Coronary Flow Reserve in Patients With Suspected Myocardial Ischemia Undergoing Myocardial Perfusion Scintigraphy. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(4):1–8.
 92. Rigo F, Sicari R, Gherardi S, Djordjevic-Dikic A, Cortigiani L, Picano E.

- Prognostic Value of Coronary Flow Reserve in Medically Treated Patients With Left Anterior Descending Coronary Disease With Stenosis 51% to 75% in Diameter. *Am J Cardiol.* 2007;100(10):1527–31.
93. Lee JM, Jung JH, Hwang D, Park J, Fan Y, Na SH, et al. Coronary Flow Reserve and Microcirculatory Resistance in Patients with Intermediate Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(10):1158–69.
 94. 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. *N Engl J Med.* 2012;367(11):991–1001.
 95. Echavarría-Pinto M, Escaned J, Macías E, Medina M, Gonzalo N, Petraco R, et al. Disturbed coronary hemodynamics in vessels with intermediate stenoses evaluated with fractional flow reserve a combined analysis of epicardial and microcirculatory involvement in ischemic heart disease. *Circulation.* 2013;128(24):2557–66.
 96. Götberg M, Christiansen EH, Gudmundsdóttir IJ, Sandhall L, Danielewicz M, Jakobsen L, et al. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI. *N Engl J Med.* 2017;376(19):1813–23.
 97. Davies JE, Sen S, Dehbi HM, Al-Lamee R, Petraco R, Nijjer SS, et al. Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI. *N Engl J Med.* 2017 May 11;376(19):1824–34.
 98. Noel Bairey Merz C, Pepine CJ, Walsh MN, Fleg JL. Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evidence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade. *Circulation.* 2017;135(11):1075–92.
 99. Edvardsen T, Gerber BL, Garot J, Bluemke DA, Lima JAC, Smiseth OA. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: Validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002 Jul 1;106(1):50–6.

100. Castro PL, Greenberg NL, Drinko J, Garcia MJ, Thomas JD. Potential pitfalls of strain rate imaging: angle dependency. *Biomed Sci Instrum* [Internet]. 2000 [cited 2019 Dec 12];36:197–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10834232>
101. Langeland S, D'Hooge J, Wouters PF, Leather HA, Claus P, Bijnens B, et al. Experimental validation of a new ultrasound method for the simultaneous assessment of radial and longitudinal myocardial deformation independent of insonation angle. *Circulation*. 2005 Oct 4;112(14):2157–62.
102. Blessberger H, Binder T. Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles. [cited 2019 Dec 12]; Available from: <http://heart.bmj.com/>
103. Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: A novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004 Jun;17(6):630–3.
104. Mirsky I, Parmley WW. Assessment of passive elastic stiffness for isolated heart muscle and the intact heart. *Circ Res*. 1973;33(2):233–43.
105. Solomon SD, Wu JC, Gillam LD. *Essential echocardiography: a companion to Braunwald's Heart disease*. 486 p.
106. Abraham TP, Laskowski C, Zhan WZ, Belohlavek M, Martin EA, Greenleaf JF, et al. Myocardial contractility by strain echocardiography: Comparison with physiological measurements in an in vitro model. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol*. 2003 Dec;285(6 54-6).
107. Huang SJ, Orde S. From speckle tracking echocardiography to torsion: Research tool today, clinical practice tomorrow. Vol. 19, *Current Opinion in Critical Care*. 2013. p. 250–7.
108. Bohs LN, Trahey GE. A Novel Method for Angle Independent Ultrasonic Imaging of Blood Flow and Tissue Motion. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1991;38(3):280–6.

109. Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: Validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Feb 21;47(4):789–93.
110. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: How useful is it in clinical decision making? Vol. 37, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2016. p. 1196-1207b.
111. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U, et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation*. 2003 Apr 29;107(16):2120–6.
112. Weidemann F, Jung P, Hoyer C, Broscheit J, Voelker W, Ertl G, et al. Assessment of the contractile reserve in patients with intermediate coronary lesions: A strain rate imaging study validated by invasive myocardial fractional flow reserve. *Eur Heart J*. 2007 Jun;28(12):1425–32.
113. Sutherland GR, Di Salvo G, Claus P, D'Hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: A new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr*. 2004;17(7):788–802.
114. Hare JL, Brown JK, Marwick TH. Association of Myocardial Strain With Left Ventricular Geometry and Progression of Hypertensive Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2008 Jul 7;102(1):87–91.
115. Marciniak A, Claus P, Sutherland GR, Marciniak M, Karu T, Baltabaeva A, et al. Changes in systolic left ventricular function in isolated mitral regurgitation. A strain rate imaging study. *Eur Heart J*. 2007 Nov;28(21):2627–36.
116. Wong SL, Barriere SL, Kitt MM, Goldberg MR. Multiple-dose pharmacokinetics of intravenous telavancin in healthy male and female subjects. *J Antimicrob Chemother*. 2008;62(4):780–3.

117. Marciniak A, Sutherland GR, Marciniak M, Claus P, Bijmens B, Jahangiri M. Myocardial deformation abnormalities in patients with aortic regurgitation: A strain rate imaging study. *Eur J Echocardiogr.* 2009 Jan;10(1):112–9.
118. Edvardsen T, Skulstad H, Aakhus S, Urheim S, Ihlen H. Regional myocardial systolic function during acute myocardial ischemia assessed by strain Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol [Internet].* 2001 Mar 1 [cited 2019 Dec 12];37(3):726–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11693743>
119. Dowsley T, Al-Mallah M, Ananthasubramaniam K, Dwivedi G, McArdle B, Chow BJW. The Role of Noninvasive Imaging in Coronary Artery Disease Detection, Prognosis, and Clinical Decision Making. Vol. 29, *Canadian Journal of Cardiology.* 2013. p. 285–96.
120. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol.* 1974;34(1):48–55.
121. Won KS, Song B-I. Recent Trends in Nuclear Cardiology Practice. *Chonnam Med J.* 2013;49(2):55.
122. Rigo P, Braat S. Radiopharmaceuticals for the study of heart. In: Murray I, Ell P, editors. *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment.* Hong Kong: Churchill Livingstone; 1994. p. 1059–68.
123. Van Train K, Garcia E, Cooke C, Areeda J. Quantitative Analysis of SPECT Myocardial perfusion: 99mTc-sestamibi SPECT. In: *Cardiac SPECT imaging.* Hong Kong: Lippincott-Raven Publisher; 1996. p. 121–46.
124. Anagnostopoulos C, Henein MY, Underwood SR. Non-invasive investigations. *Br Med Bull.* 2001 Oct 1;59(1):29–44.
125. Ladenheim ML, Kotler TS, Pollock BH, Berman DS, Diamond GA. Incremental prognostic power of clinical history, exercise electrocardiography and myocardial perfusion scintigraphy in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1987 Feb 1;59(4):270–7.
126. Bobbio M, Pollock BH, Cohen I, Diamond GA. Comparative accuracy of

- clinical tests for diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1988 Nov 1;62(13):896–900.
127. Feigenbaum H, Armstrong W, Ryan T. Evaluation of systolic and diastolic function of the left and right ventricles. In: Feigenbaum's Echocardiography. 6th editio. Philadelphia: Lipincott Williams-Wilkins; 2005.
 128. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Bovenzi F, Picano E, Sicari R. Implication of the Continuous Prognostic Spectrum of Doppler Echocardiographic Derived Coronary Flow Reserve on Left Anterior Descending Artery. *Am J Cardiol*. 2010 Jan 15;105(2):158–62.
 129. Gorcsan J, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2011 Sep 27;58(14):1401–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.038>
 130. Tsai WC, Liu YW, Huang YY, Lin CC, Lee CH, Tsai LM. Diagnostic value of segmental longitudinal strain by automated function imaging in coronary artery disease without left ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010 Nov;23(11):1183–9.
 131. Chan J, Hanekom L, Wong C, Leano R, Cho GY, Marwick TH. Differentiation of Subendocardial and Transmural Infarction Using Two-Dimensional Strain Rate Imaging to Assess Short-Axis and Long-Axis Myocardial Function. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Nov 21;48(10):2026–33.
 132. Marques-Alves P, Espírito-Santo N, Baptista R, Teixeira R, Martins R, Gonçalves F, et al. Two-dimensional speckle-tracking global longitudinal strain in high-sensitivity troponin-negative low-risk patients with unstable angina: a “resting ischemia test”? *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2018 Apr 1;34(4):561–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10554-017-1269-x>
 133. Moustafa S, Elrabat K, Swailem F, Galal A. The correlation between speckle tracking echocardiography and coronary artery disease in patients with suspected stable angina pectoris. *Indian Heart J* [Internet]. 2018 May 1;70(3):379–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ihj.2017.09.220>

134. Atici A, Barman HA, Durmaz E, Demir K, Cakmak R, Tugrul S, et al. Predictive value of global and territorial longitudinal strain imaging in detecting significant coronary artery disease in patients with myocardial infarction without persistent ST-segment elevation. *Echocardiography*. 2019 Mar 1;36(3):512–20.
135. Dahlslett T, Karlsen S, Grenne B, Eek C, Sjøli B, Skulstad H, et al. Early assessment of strain echocardiography can accurately exclude significant coronary artery stenosis in suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Soc Echocardiogr [Internet]*. 2014;27(5):512–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2014.01.019>
136. Biering-Sørensen T, Hoffmann S, Mogelvang R, Iversen AZ, Galatius S, Fritz-Hansen T, et al. Myocardial strain analysis by 2-dimensional speckle tracking echocardiography improves diagnostics of coronary artery stenosis in stable angina pectoris. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7(1):58–65.
137. Hubbard RT, Arciniegas Calle MC, Barros-Gomes S, Kukuzke JA, Pellikka PA, Gulati R, et al. 2-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography predicts severe coronary artery disease in women with normal left ventricular function: A case-control study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Aug 24;17(1):1–7.