

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**KORONER ANJİOGRAFİSİ NORMAL OLAN BİREYLERDE
EGZERSİZ STRES TESTİ, MİYOKARD PERFÜZYON
SİNTOGRAFI VE KORONER AKIM ÖZELLİKLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mahmut ACAR

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hakan TIKIZ

Manisa, 2010

Ç İNDEK İLER

SAYFA

ÖNSÖZ	3
TABLolar D Z N	4-5
EK L D Z N	6
G R VE AMAÇ	7-9
GENEL B LG LER	10-36
Birinci Bölüm: Koroner Kan Akımının Fizyolojisi	<i>10-15</i>
İkinci Bölüm: Egzersiz Stres Test	<i>15-25</i>
Üçüncü Bölüm: Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi	<i>26-28</i>
Dördüncü Bölüm: Kardiyak Sendrom X	<i>28-31</i>
Be inci Bölüm: Yava Koroner Akım Fenomeni	<i>31-36</i>
GEREÇ VE YÖNTEM	37-41
BULGULAR	42-57
TARTI MA	58-63
SONUÇ VE ÖNER LER	64-66
ÖZET	67
SUMMARY	68
KAYNAKLAR	69-80

ÖNSÖZ

Kardiyoloji ihtisası yaptığım beş yıl boyunca eğitimim için her türlü desteği veren bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Uğur Kemal Tezcan, Prof. Dr. Talat Tavlı, Prof. Dr. Hakan Tıkız, Doç. Dr. Ali Rıza Bilge, Yard. Doç. Dr. Ozan Ütük ve Yard. Doç. Dr. Özgür Bayturan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez danışmanım Prof. Dr. Hakan Tıkız'a asistanlık dönemimde olduğum gibi tezimin hazırlanmasında da vermiş olduğum destek için ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalıştığım tüm doktor, hemşire, hasta bakıcı ve personel arkadaşlarıma ayrı ayrı teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında sonsuz destek ve sevgileriyle her zaman yanımda olan aileme, özellikle babam Sn. Ahmet ACAR, Sn. Oktay ACAR, Sn. Hakan ACAR ve annem Ayten ACAR'a minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman destek ve sevgisini esirgemeyen sevgilim, benim Duygu ACAR'a ve deniz gözlü kızım Ada Defne ACAR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezi genç yaşımda ani kardiyak ölüm nedeniyle kaybettiğim sevgili babam Ertun ACAR'a ithaf ediyorum.

Saygılarımla

Dr. Mahmut ACAR

TABLolar D Z N

Tablo-1:Obstrüktif koroner arter hastalığı tanısında egzersiz stres testi endikasyonları.

Tablo-2:Asemptomatik bireylerde egzersiz stres testi endikasyonları.

Tablo-3:Koroner arter hastalığı bulunanlarda risk ve prognoz değerlendirme amacıyla egzersiz stres testi endikasyonları.

Tablo-4:Egzersiz stres testi kontrendikasyonları.

Tablo-5:Klinik önemi olan metabolik e de erler.

Tablo-6:Egzersiz stres testi sonlandırma endikasyonları.

Tablo-7:Kötü prognoz veya iddetli / çoklu koroner arter hastalığı ile ili kili egzersiz stres test parametreleri.

Tablo-8: TIMI akım derecelendirmesi

Tablo-9:Çalı ma grubunda saptanan tanılarının da ılımı.

Tablo-10:Çalı ma grubunun ya ortalamaları.

Tablo-11:Çalı ma grubundaki hastaların EST sonuçları.

Tablo-12:Çalı ma popülasyonundaki hastaların ekg bulgularının yüzdesel da ılımı.

Tablo-13:Çalı ma grubunda major kardiyovasküler risk faktörlerinin yüzdesel da ılımı.

Tablo-14:Çalı ma gruplarında lipid parametrelerinin ortalama de erlerinin kar ıla tırılması.

Tablo-15:Yava koroner akım saptanan koroner arterlerin da ılımı.

Tablo-16:Yava koroner akım saptanan koroner arter sayısının (YKA yaygınlı ının) oransal da ılımı.

Tablo-17:Yava koroner akım ve hem kardiyak sendrom X kriterleri hemde yava koroner akım bulunan hasta gruplarında, yava koroner akım yaygınlı ının kar ıla tırılması.

Tablo-18:Çalı ma gruplarında koroner arterlerin TIMI frame sayılarının (TFC) kar ıla tırılması.

Tablo-19:Miyokard perfüzyon sintigrafisi ile iskemi saptanan koroner arter sahalarının yüzdesel da ılımı.

Tablo-20:Miyokard perfüzyon sintigrafisi ile iskemi saptanan koroner arter sahası ile yava koroner akım yaygınlı ının kar ıla tırılması.

Tablo-21:Miyokard perfüzyon sintigrafisi ile LAD sahasında iskemi saptanan hastaların major kardiyovasküler risk faktörlerinin kar ıla tırılması.

Tablo-22:Miyokard perfüzyon sintigrafisi ile LCX sahasında iskemi saptanan hastaların major kardiyovasküler risk faktörlerinin kar ıla tırılması.

Tablo-23:Miyokard perfüzyon sintigrafisi ile RCA sahasında iskemi saptanan hastaların major kardiyovasküler risk faktörlerinin kar ıla tırılması.

Tablo-24:Miyokard perfüzyon sintigrafisi ile iskemi saptanan koroner arter sahası ile EST sonucunun kar ıla tırılması.

Tablo-25:Miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi saptanan koroner arter sahası ile EKG'de iskemi sahasının kar ıla tırılması.

Tablo-26:Egzersiz stres test ve miyokard perfüzyon sintigrafisi tetkiklerinin gerçek pozitiflik, gerçek negatiflik, yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik sonuçları.

Tablo-27:Egzersiz stres test ve miyokard perfüzyon sintigrafisi tetkiklerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim, negatif kestirim ve tanı de eri sonuçları.

EK L L E R D Z N

ekil-1:Koroner arterlerin anteriyor pozisyonundan ematik görünümü.

ekil-2:Koroner arterlerin kanlanmasını gösteren sistolo-diyastolik akım/basınç/zaman e risi.

ekil-3:Dinlenme ve egzersiz sırasında normal ve iskemik EKG de i iklikleri.

ekil-4:TIMI frame count (TFC) yönteminde TIMI kare sayılarının sayımının ba langıcı.

ekil-5:TFC yönteminin uygulanması.

ekil-6:Çalı ma grubunda saptanan tanılarının grafik üzerinde da ılımı.

ekil-7:Yava koroner akım saptanan koroner arterlerin da ılımının grafik olarak görünümü.

ekil-8:Yava koroner akım saptanan koroner arter sayısının (YKA yaygın l ının) grafik olarak görünümü.

ekil-9:Çalı ma gruplarında koroner arterlerin TIMI frame sayılarının (TFC) grafik olarak görünümü.

I. G R VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) günümüzde gelişmiş toplumlarda en sık görülen hastalıkların başında gelir. Türk erkeklerinde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması çalışmasına göre, erkek nüfusta koroner arter hastalığı prevalansı % 3.8 olarak saptanmış olup 2003/2004 verilerine göre 60-69 yaş grubunda prevalans erkeklerde % 20.1 ve kadınlarda % 18.3 bulunmuştur.¹ Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 2000 yılında yayımlanan bir raporda ölümlerin % 35'ini KAH'ın oluşturduğunu bildirilmiştir.^{1,2} Koroner arter hastalığı tanısında birçok invaziv ve noninvaziv yöntem kullanılmaktadır. Noninvaziv tanı yöntemleri; 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG), egzersiz stres test (EST), transtorasik ekokardiyografi (EKO), farmakolojik stres ekokardiyografi, nükleer kardiyolojik yöntemler ve son zamanlarda yaygın olarak kullanılan bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi ile magnetik rezonans (MR) anjiyografidir.^{3,4} Invaziv yöntemler ise, koroner anjiyografi (KAG), koroner intravasküler ultrasonografi (IVUS) ve koroner anjiyoskopidir.⁵ Koroner anjiyografi, invaziv bir yöntem olmasına karşın aynı seansta tedavi olanakları da sağladığı için koroner arter lezyonlarının gösterilmesinde halen en yararlı yöntem olarak kabul edilmektedir.⁶ Egzersiz stres test yönteminde hastanın egzersiz kapasitesi, nabız ve kan basıncı değişimleri gibi fiziksel özelliklerinin yanı sıra egzersiz ile gelişen nefes darlığı, iskemik EKG değişimleri gibi bulgular KAH'ın değerlendirilmesine olanak sağlar. Egzersiz stres testinin duyarlılığı % 64, özgüllüğü ise % 82 olarak saptanmış olup KAH'ın şiddeti ve yaygınlığı arttıkça duyarlılık ve özgüllüğü artı göstermektedir.⁴⁹ Son yıllarda dobutamin, dipiridamol ve adenozin gibi farmakolojik ajanlar eşliğinde yapılan stres ekokardiyografi KAH'na bağlı duvar hareket kusurlarını ortaya çıkarmada oldukça pratik ve güvenilir bir yöntem olarak kullanılmaktadır.⁷ Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS), koroner arter hastalığı tanısında ve değerlendirilmesinde kullanılan

noninvaziv bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir. Bu test esas olarak miyokard mikrosirkülasyonunda oluşan patolojileri göstermesi bakımından koroner anjiyografiden ayrı bir öneme sahiptir. Miyokard perfüzyon sintigrafisi teknesyum- 99m (99mTc) i aretli radyofarmasötikler ve talyum-201 klorid (201Tl) kullanılarak yapılmaktadır. Egzersiz yada farmakolojik stres-istirahat MPS görüntüleri birlikte değerlendirilerek miyokardın kanlanması hakkında bilgi elde edilir.^{8,9} Yumuşak doku atenüasyonu ve artefaktlar MPS SPECT görüntülerinde önemli bir sorundur. Kadınlarda meme ve erkeklerde sol diyafragma atenüasyonları özgüllüğü azaltan önemli faktörlerdir.

Klinik pratikte çoğu zaman EST ile MPS bulguları kendi aralarında ve KAG bulguları ile uyumsuz çıkmaktadır. Egzersiz stres test ile MPS bulgularının uyumu çeşitli çalışmalarda araştırılmış ve EST pozitif olan hastaların %29.8'inde EST ile uyumlu alanda MPS iskemi bulgusu, %16.3'ünde farklı alanda MPS iskemi varlığı ve %53.8'inde MPS iskemi bulgusunun olmadığı saptanmıştır.¹⁰

Göğüs ağrısı ile başvuran hastaların bazıları noninvaziv yöntemler sonucu KAG'ye yönlendirilir. Koroner anjiyografi yapılan bu hastaların bir kısmında ciddi darlığı neden olan ya da olmayan KAH tespit edilir; diğer kısmında ise bazı sebepler dışında normal koroner arterler saptanır. Ancak anatomik olarak normal koronerlere sahip bazı hasta gruplarında tipik kardiyak orjinli göğüs ağrısının eşlik ettiği EST pozitifliği mevcuttur ki, bu kardiyak sendrom X (KSX) olarak adlandırılmıştır. Diğer bir deyişle KSX angina pectoris, pozitif EST veya miyokardiyal iskemi bulguları ve normal KAG bulgularından oluşan bir triada sahiptir.¹¹ Kardiyak sendrom X hastalığının patofizyolojik mekanizmalarından en önemli iki mekanizma olarak koroner mikrovasküler disfonksiyon ve ağrı algılamada yetersizlik olarak belirtilmiştir.¹² Bunun yanı sıra yapılan anjiyografik incelemelerde normal koroner anatomik yapı görülmesine karşın verilen opak maddenin daha yavaş ilerlediği gözlemlenmiştir ve bu durum farklı kategoride değerlendirilerek yavaş koroner akım (YKA) olarak

adlandırılmı tır.¹³ Bu anjiyografik bulgunun nedeni tam olarak belirlenememekle birlikte bu konuda birçok çalı ma yapılmı tır. Altta yatan fizyopatolojik neden olarak mikrovasküler disfonksiyon, endotelial ve vazomotor disfonksiyon ve oklüzif hastalık gösterilmi tır.^{13,14,15,16,17} Son yıllarda yapılan çalı malarda YKA hastalarının önemli bir kısmında koroner arterlerde intimal kalınla ma, yaygın kalsifikasyon ve lümen düzensizli i yapmayan aterom plakları oldu u saptanmı tır.^{18,19,20} Bunlara dayanarak daha önceleri KSX' in bir alt grubu olarak de erlendirilen YKA'yı, KAH olarak de erlendirmek daha do ru olacaktır.²¹ YKA tanısında kullanılabilir kantitatif bir yöntem olan TIMI frame count: TFC (TIMI frame sayısı) tanımlanmı tır ve günümüzde de halen YKA tanısında kullanılan en kolay ve kantitatif yöntem olarak geçerlili ini korumaktadır.²² Kontrol grubuna göre YKA bulunan grupta TFC de erleri anlamlı olarak fazladır ve YKA bulunan hastalarda akut koroner sendrom ile prezentasyon daha sıktır, ayrıca YKA bulunan hastaların uzun dönem prognostik izleminde sık anjinal yakınma tespit edilmi ancak akut miyokard infarktüs (AMI) oranı dü ük saptanmı tır.²³ Kardiyak sendrom X tanılı hastaların TFC sayıları kontrol grubu ile kar ıla tırılmı ve sonuçta KSX patolojisine ba lı TFC sayısında artı ın olmadı ı saptanmı tır.²⁴ Yava koroner akım hastalarında arttı ı saptanan TFC sayısının KSX hastalarında normal bulunması aslında bu iki fenomenin birbirinden farklı patolojik mekanizmalara sahip oldu unu ve aynı perspektifte de erlendirilmemesi gerekti ini göstermektedir.

Bu çalı mayı planlamadaki amacımız günlük pratikte sıkça kullandı ımız EST ve MPS gibi tetkiklerin duyarlılı ını ve özgüllü ünü ara tırmanın yanında, normal koroner anjiyografi sonucuna sahip hastaların koroner kan akım özellikleri ile bu tetkik sonuçları arasındaki ili kiyi ara tırmaktır.

II. GENEL B LG LER

B R NC BÖLÜM

KORONER KAN AKIMININ F ZYOLOJ S

Epikardiyal Koroner Arterler

Epikardiyal koroner arterler, sol sinüs valsolvada bulunan ostiumdan çıkan sol ana koroner arter'den (left main coronary artery:LMCA) ayrılan, sol ön inen arter (left anterior descending artery:LAD) ve sol sirkumflex arter (left circumflex artery:LCX) ile sa sinüs valsolvada bulunan ostiumdan çıkan sa koroner arterden (right coronary artery:RCA) olu maktadır (ekil-1). Koroner ostiumlar valsalva sinüsünün içinde veya aortanın sinotübüler birle me kısmında bulunurlar. Bu yerle im sıklıkla diyastol sırasında kanlanan koroner arterlerin, ventrikül diyastolü sırasında maksimum koroner kanlanmasını sa lar.²⁵

1. LAD dalları

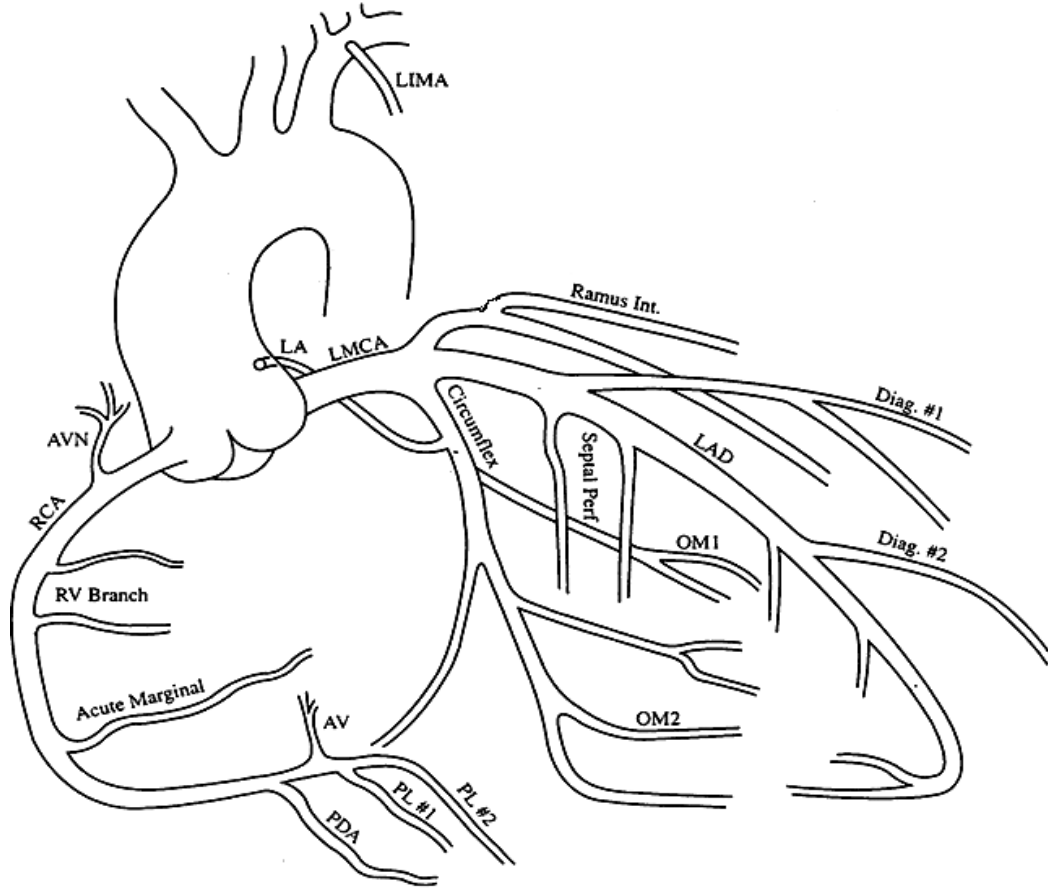
- ✓ Diagonal dallar (1,2,3...)
- ✓ Septal perforatör dallar (1,2,3...)
- ✓ Sa ventrikül dalı (nadiren LAD' den kaynaklanır)

2. LCX dalları

- ✓ Sinüs nod arteri (%40-50 LCX 'den kaynaklanır)
- ✓ Sol atriyum dalı
- ✓ Anterolateral marjinal
- ✓ Distal sirkumflex arter
- ✓ Posterior interventriküler dal (%10-15 LCX 'den kaynaklanır)
- ✓ Bir veya daha fazla posterolateral marjinaler

3. RCA dalları

- ✓ Konus arteri (%40-50 RCA'dan kaynaklanır)
- ✓ Sinüs noduna (%50-60 RCA'dan kaynaklanır)
- ✓ Sağ ventrikül dalları
- ✓ Sağ atriyum dalı, sol ventrikül ve sol atriya terminal dallar
- ✓ Akut marjinal dal
- ✓ Atriyoventriküler nod dalı
- ✓ Posteriyor interventriküler arter



ekil-1: Koroner arterlerin anterior pozisyondan ematik görünümü

(LMCA:left main coronary artery, LAD:left anterior descending artery, RCA:right coronary artery, OM:optus marginalis, AV:atriyoventriküler, PL:posterolateral, PDA:posterior descending artery, Diag:diagonal artery, LA:left atrium, AVN:atriyoventricular node, RV:right ventricule, LIMA:left internal mammarian artery)

Koroner Arter Da ılımı

Koroner arterler tarafından miyokardiyal alanların beslenmesi çok çe itli varyasyonlar gösterebilir. Kollateral damarlardan etkilenerek miyokardiyal beslenme varyasyonlar gösterebilir. Konjenital malformasyonlar ve ba ka faktörlerde miyokardiyal beslenmede varyasyonlara yol açabilir, ancak sıklıkla a a ıda listelenen ekildedir.

1. LAD tarafından beslenen miyokardiyal alanlar

- ✓ Septumun 2/3 bazal kısmı
- ✓ Sol ventrikül anterior duvarı
- ✓ Sol ventrikül lateral duvarı
- ✓ Sol ventrikül apeksi
- ✓ Sol ventrikülün posterior apikal kısmı
- ✓ Anterior papiller kas
- ✓ İleti sisteminin büyük kısmı

2. LCX tarafından beslenen miyokardiyal alanlar

- ✓ Sol ventrikül lateral duvarı
- ✓ Sol ventrikülün posteriyor duvarı
- ✓ Sol atriyum
- ✓ Sinoatriyal nod

3. RCA tarafından beslenen miyokardiyal alanlar

- ✓ Sağ ventrikülün anterior, lateral, posteriyor duvarları
- ✓ Septumun 1/3 apikal kısmı (PDA)
- ✓ Sol ventrikülün posteriyor duvarı(PDA)
- ✓ Atriyovenriküler nod
- ✓ H S demeti
- ✓ Sağ atriyum

Sol ön inen arter yakla ık 10-20 cm uzunlu unda ve 1,5-5,5 mm çapında sol ventrikül anterior duvardaki olu unda seyrederek sol ventrikülün posteriyoruna do ru apeksi dolandır. Apikal duvarı, sa -sol ileti sisteminin o unu ve sol ventrikülün anterolateral papiller adelelerini besler ve aynı zamanda sa ventrikülün anterior duvarına Vioussens sirkülasyonuyla kollateral dola ım sa layabilir, septal perforatörlerle septumun arka segmentine ula abilir.

Koroner Dola ımın Fizyolojisi

Koroner arterlerin temel fonksiyonu miyokarda oksijen ve besin maddesi sa lamaktır. htiya halinde koroner kan akımı 5-6 kat arttırılabilir.²⁶ Miyokard oksijen tüketimi (MVO_2) koroner kan akımı ile koroner vasküler yatak boyunca olan arteriyovenöz oksijen gradyentinin (koroner arteryal oksijen içeri i ile koroner sinüs oksijen içeri i farkı) arpımına e ittir.

$$MVO_2 = \text{Koroner kan akımı} \times (A-V) O_2 \text{ (Fick e itli i)}$$

Koroner dola ımın miyokarda ek oksijenli kan sa lama kapasitesine koroner vasküler rezerv denir. stiraht halinde normal koroner kan akımı 60-90 ml/100gr/dk, O_2 tüketimi 8-10 ml/100g/dk'dır. Koroner sinüs O_2 içeri i 5 ml/100 ml kan, % O_2 satürasyonu %30, pO_2 18-20 mmHg'dır. Oksijen gereksinimi artı ı, koroner kan akımı artı ıyla kar ılanır.²⁷

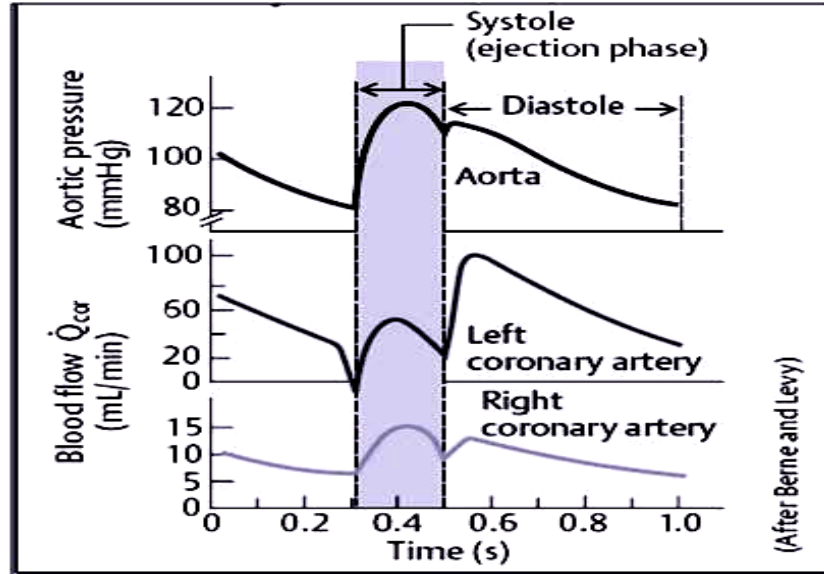
Koroner Kan Akımının Düzenlenmesi

Normal koroner kan akımı düzenlenmesi insanlarda karma ıktır ve metabolik, otonomik ve mekanik faktörleri içerir. En önemli metabolik faktörler arasında adenzin, prostaglandinler ve endotel kaynaklı faktörlerden vazodilatör nitrik oksid ile vazokonstrüktör endotelindir. Miyokard hücrelerinden salınan ajanlardan muhtemelen en önemlisi adenzindir. Adenzin yüksek enerjili fosfatların yıkımından elde edilir ve

dü ük oksijen gerilimi sebebiyle iskemi sırasında rejenerere olamaz. Yıkım ürünü olan adenozin monofosfat (AMP) birikir ve adenozine dönü türülür.

Otonomik sinir sisteminin koroner kan akımının kontrolüne katkısı oldukça azdır. Koroner kan akımında sempatik ya da parasempatik stimülasyonla olan de i iklikler, a ırlıklı olarak yüklenme ko ullarında ve kontraktiledeki de i ikliklere ba lıdır.

Mekanik faktörlerin koroner kan akımında temel bir etkisi vardır. Miyokard kontraksiyonu sırasında intramiyokardiyal basınç artar ve bunun etkisi en fazla küçük damarlarda görülür. Sonuçta a ırlıklı olarak diyastolik kan akımı paterni olu ur. Sol ön inen koroner arterden koroner kan akımının yakla ık %60'ı diyastol sırasında olu ur. Bu durum proksimal RCA'da terstir (ekil-2). Dü ük basınçlı sa ventriküler kontraksiyon sırasında çok daha az damar kompresyonu vardır ve sistol sırasındaki kan akımında azalma daha azdır. Sistol sırasında proksimal RCA' daki kan akımı diyastol sırasındaki akıma neredeyse e ittir. Ancak distal RCA' da (sa ventriküler marjinal dallardan sonra) koroner kan akımı a ırlıklı olarak inferior sol ventrikülü perfüze eder ve diyastolik kan akımı yine a ırlıktadır.



ekil-2: Koroner arterlerin kanlanmasını gösteren sistolo-diyastolik akım/basınç/zaman e risi

Miyokardın kompresif etkileri, subendokardiyal tabakada subepikardiyal tabakadakinden daha çöktür ve bu sebeple subendokardiyumda iskemi riski fazladır. Maksimal vazodilatasyon sırasında miyokard perfüzyonu asıl olarak koroner perfüzyon basıncı ve miyokard kompresif etkileri tarafından düzenlenir. Koroner kan akımı azaldı ında subendokardiyum, miyokardın iskemik olan ilk bölgesidir. Subendokardiyal iskemi, EKG'de ST segment depresyonu ile prezente olur, istirahat halinde akım normal olsa da egzersiz yada stresle subendokardiyal iskemi gözlenebilir. Koroner arterler normal olsa bile bu etki hipertrofik sol ventrikülde, koroner endotelial disfonksiyonun bulunduğu patolojilerde ve mikrovasküler disfonksiyonda özellikle belirgin olabilir.

K NC BÖLÜM

EGZERSİZ STRES TESTİ

Egzersiz stres testi kardiyovasküler fonksiyon ve fiziksel kapasitesini de erlendiren ve miyokardiyal iskemi hakkında fikir veren noninvaziv tanı ve de erlendirme testidir. Egzersiz stres testi kademeli olarak artan, sınırları belirli bir efora karşı tüm vücudun ve özellikle kardiyovasküler sistemin yanıtını de erlendirir. E imi ve hızı giderek artan bir koşu bandı üzerinde yürümeye ve koşmaya dayanan bir testtir. Bant hızı ve e iminin de i ikli ine dair birçok farklı protokol bulunmakla birlikte klinik pratikte en yaygın kullanılan modifiye Bruce protokolüdür. Bu protokol her biri 3 dakikadan oluşan ve giderek egzersiz yükü artan 4 a ama ile 6 dakikalık dinlenme fazından oluşur. Miyokard oksijen tüketiminin en üst düzeye çıktığı 6-12 dakikalık sürekli ve a ırlı ı giderek artan bir egzersiz tanısı ve prognostik açıdan en optimal protokoldür.²⁸ İskemik kalp hastalığı tanısında, prognozunun belirlenmesinde ve takibinde, ayrıca kardiyovasküler hastalıklarda hastanın efor kapasitesinin de erlendirilmesinde EST önemli bir uygulama alanına sahiptir. Egzersiz

kapasitesinin saptanması hastanın iyilik durumunun, hastalının seyrinin ve prognozunun bir göstergesi olup koroner kalp hastalının takibinde çok önemlidir.²⁹ Skemik olduğu düşünülen anginal yakınma ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde EST halen ilk basamak tanı testidir.³⁰ Hastaya EST için randevu verilmesi sırasında testin risklerinin ve faydalarının anlatılması gerekmektedir. Hasta teste gelmeden birkaç saat önce hafif yemek yemeli, egzersize izin veren rahat spor kıyafetler ve ayakkabılar ile gelmelidir. Test öncesinde kalp hızını etkileyen ve test sırasında hedef kalp hızına ulaşmayı engelleyen ilaçların kesilmesi gerektiğinden, hastanın kullandığı ilaçlar sorgulanmalıdır. Test öncesi alkol, egzersiz, kafeinli gıdalar, alkol yemek gibi testin sonucunu etkileyebilecek aktivitelerden uzak durulmalıdır.

Egzersiz stres testinin tanı, prognoz ve fonksiyonel kapasite değerlendirilmesine ilişkin asemptomatik sağlıklı bireylerde, KAH tanısında, dökümanente KAH bulunanlarda ve AMI sonrasında endikasyonları ile kontrendikasyonları ve sonlandırma kriterleri, Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti ve Amerikan Kalp Birliğinin yayınladığı son kılavuzlarında aşağıdaki tablolarda özetlenmiştir (Tablo-1-2-3-4).³¹

Tablo-1: Obstrüktif koroner arter hastalığı tanıısında egzersiz stres testi endikasyonları³¹

Sınıf 1	<ul style="list-style-type: none">Yaş, cinsiyet ve semptomlara dayanarak orta derecede koroner arter hastalığı riski olan erişkin hastalar (komplet sağ dal bloku veya istirahat ekg'de 1 mm az ST depresyonu olanlar dahil)
Sınıf 2A	<ul style="list-style-type: none">Vasospastik angina pectoris olduğu düşünülen hastalar
Sınıf 2B	<ul style="list-style-type: none">Yaş, cinsiyet ve semptomlara dayanarak yüksek derecede koroner arter hastalığı riski olan erişkin hastalarYaş, cinsiyet ve semptomlara dayanarak düşük derecede koroner arter hastalığı riski olan erişkin hastalarDigoksin alan ve 1 mm den az ST depresyonu olan hastalarEKG ile sol ventrikül hipertrofisi kriterleri olan ve bazal ekg'de 1 mm'den az ST depresyonu olan hastalar
Sınıf 3	<ul style="list-style-type: none">Preeksitasyon bulguları bulunan hastalarVentriküler pace ritmi olan hastalarSol dal bloku bulunan hastalarİstirahatte > 1 mm ST depresyonu olan hastalarDökümanite edilmiş miyokard infarktüsü veya önceki koroner arter hastalığı dökümanite edilmiş hastalarda koroner arter hastalığı tanısı için

Tablo-2: Asemptomatik bireylerde egzersiz stres testi endikasyonları³¹

Sınıf 1	<ul style="list-style-type: none">Yok
Sınıf 2A	<ul style="list-style-type: none">Asemptomatik diyabetik hastalar
Sınıf 2B	<ul style="list-style-type: none">Asemptomatik >45 yaş erkek ve >55 yaş kadınlarda, ikiden fazla risk faktörü bulunması veya sedanter yaşam tarzı olması
Sınıf 3	<ul style="list-style-type: none">Atipik göğüs ağrısı için rutin tarama amaçlı

Tablo-3: Koroner arter hastalığı bulunanlarda risk ve prognoz değerlendirme amacıyla egzersiz stres testi endikasyonları³¹

Sınıf 1	<ul style="list-style-type: none">• Koroner arter hastalığı bulunan veya koroner arter hastalığı şüphesi olan hastaların ilk değerlendirilmesinde (komplet sağ dal bloğu ve <1 mm ST depresyonu bulunanlar dahil)• Koroner arter hastalığı bulunan veya koroner arter hastalığı şüphesi olan hastaların klinik durumunda yeni gelişen belirgin dikişik durumda• Düşük riskli anstabil angina pectoris bulunanlarda• Orta riskli anstabil angina pectoris bulunanlarda
Sınıf 2A	<ul style="list-style-type: none">• Kardiyak enzimleri normal, belirgin EKG dikişikliği ve istirahat göğüs ağrısı olmayan orta riskli anstabil anjinalı hastaların değerlendirilmesi
Sınıf 2B	<ul style="list-style-type: none">• İstirahat EKG'sinde preeksitasyon (Wolf Parkinson White), ventriküler pace ritmi, >1 mm ST depresyonu ve QRS süresi 120 ms'ın altında olan komplet sağ dal bloğu veya diğer ileti defekti bulunan hastalarda• Stabil klinik durumu olan hastaların tedavisinin düzenlenmesine kılavuzluk etmesi amacıyla periyodik monitörizasyon
Sınıf 3	<ul style="list-style-type: none">• Yüksek riskli anstabil angina pectoris• Ciddi komorbiditesi bulunan ve muhtemel yaşam beklentisi bulunan revaskülarizasyona aday hastalar

Bu endikasyonların dışında kalp kapak hastalığı takibinde, kalp ritim bozukluklarında, koroner revaskülarizasyon sonrasında, hipertansiyon değerlendirilmesinde ve kadınlarda olmak üzere birçok özel popülasyonda EST endikasyonları belirlenmiştir.³¹

Tablo-4: Egzersiz stres testi kontrendikasyonları³¹

Kesin Kontrendikasyonlar	<ul style="list-style-type: none">• Akut ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (ilk 2 gün)• Yüksek riskli kararsız angina pectoris• Semptomatik veya hemodinamiyi bozan, kontrol altına alınmamı aritmiler• Dekompanse kalp yetmezli i• Akut pulmoner emboli• Pulmoner infarkt• Akut miyokardit ve perikardit• Aort diseksiyonu• Ciddi aort stenozu (özellikle semptomatik hastalar)
Göreceli Kontrendikasyonlar	<ul style="list-style-type: none">• Bilinen sol ana koroner lezyonu• Elektrolit imbalansı• İlimli kapak stenozu• Ciddi hipertansiyon (SKB>200 mmhg, DKB>110 mmhg)• Ciddi pulmoner hipertansiyon• Ta i aritmi, bradiaritmi• Egzersiz yapamayacak morbidite bulunması• Yüksek dereceli AV blok• Hipertrofik kardiyomiyopati ve di er ç ık ı yolu obstrüksiyonu bulunan durumlar

(AV:atriyoventriküler , SKB:sistolik kan basıncı , DKB:diyastolik kan basıncı)

Egzersiz Yükü ve Kapasitesi

Yeterli bir EST'den bahsedebilmek için hastanın egzersiz sırasında hedef kalp hızına ulaşabilmesi olması gerekmektedir. Hedef kalp hızı bireyler arasında farklılık gösterebilir. Sedanter yaşam tarzına sahip olanlar ve obez hastalarda daha düşük hedef kalp hızı sözkonusudur. Ancak kadınlarla, erkekler arasında veya ırklara göre hedef kalp hızında bir farklılık bulunmamaktadır. Motivasyonu zayıf hastalar, ortopedik problemi olan hastalar, akciğer ve endokrin sistem hastalığı bulunanlar ve test öncesi kalp hızını azaltan ilacı kesilememi hastalarda hedef kalp hızına ulaşamayabilir.

Hedef kalp hızını hesaplamak için aşağıdaki formül kullanılmaktadır.³²

Hedef kalp hızı = 220 - ya

Egzersiz stres testinde hastalara özel hedef kalp hızları tanımlanması olmasına rağmen günlük pratikte hedef kalp hızının %85'ine ulaşılması yeterli kabul edilmektedir. Ancak efor kapasitesinin değerlendirilmesinde veya miyokard infarktüsü sonrası hastaların değerlendirilmesinde submaksimal egzersiz stres testi denilen, hedef kalp hızının daha düşük tutulduğu protokoller de uygulanmaktadır.

Maksimum oksijen alımı egzersiz kapasitesini ve kardiyovasküler fonksiyonları yansıtan çok iyi bir parametredir. Ancak fiziki yapı, yaş, cinsiyet, aktivite durumu gibi faktörlerden etkilendiği için maksimum oksijen alımı yerine günlük pratikte kullanımı daha kolay olan ve daha objektif bir kriter olan metabolik eşdeğer kavramı kullanılmaktadır.³³

MET: metabolik eşdeğer veya oturur pozisyonda istirahat oksijen alım ünitesi olarak tanımlanır. 1 MET = 3,5 ml/kg/dk oksijen alımıdır, MET değerlerinin normal sınırları belirlenmiştir, buna dayanarak maksimum egzersiz kapasitesini değerlendirmek daha objektif olmaktadır.³³ Metabolik eşdeğer normal hesaplanırken 40 yaşında, sağlıklı, 70 kg ağırlığında bir bireyin istirahat halinde oksijen alımı olarak hesaplanır (tablo-5).

Tablo-5: Klinik önemi olan metabolik e de erler^{34,35}

1 MET	İstirahatte oturur pozisyonda oksijen alım ünitesi, yemek yemek, giyinmek
2 MET	3.2 km/saat yürüme düzeyi
4 MET	6.4 km/saat yürüme düzeyi, hafif ev i leri yapmak
<5 MET	Kötü prognoz, AMI sonrası maksimum aktivite düzeyi
10 MET	Tıbbi tedavi ile prognoz cerrahi tedavi kadar iyi
13 MET	Mükemmel prognoz
18 MET	Profesyonel atletler
20 MET	Dünya klasmanında atletler, maratoncular

Egzersiz Stres Testinin De erlendirilmesi

Egzersiz stres testi de erlendirilirken hastanın test sırasında alınan elektrokardiyografik kayıtları, kalp hızı yanıtı ve tansiyon arteriyel yanıtı dikkate alınır. Elektrokardiyografi kayıtlarında normal yanıtların iyi bilinmesi yanlı pozitif sonuçlardan kaçınılması için oldukça önemlidir. Ayrıca gerçek pozitifli e yol açan iskemik EKG bulgularının da iyi ayırdedilmesi gerekir. Egzersiz stres testinin de erlendirilmesinde ilk basamak hedef kalp hızına ula ılıp ula ılamadı ıdır. Her hastanın ya ına uygun hedef kalp hızı yanıtlarına göre EST yetersiz, submaksimal ve yeterli ve/veya maksimal olarak yorumlanır. Ayrıca test boyunca alınan tansiyon arteriyel kayıtları da de erlendirme sırasında çok önemlidir. Hedef kalp hızının %85-90'ına ula ılması durumunda maksimal egzersizden, altında kalınması durumunda ise submaksimal egzersizden bahsedilir, ayrıca 7 MET altındaki egzersizler yorum yapılması için yetersiz olarak kabul edilir.

Tablo-6: Egzersiz stres testi sonlandırma endikasyonları³¹

Kesin Sonlandırma Endikasyonları	<ul style="list-style-type: none">• Sistolik kan basıncında >10 mmHg düşmesi olması ve iskemik bulguların gözlenmesi• Ciddi yeni gelişen angina pectoris• Sürekli ventriküler taşikardi• Kötü perfüzyon bulguları (siyanoz, solukluk)• Artan nörolojik bulgular (ataksi, baş dönmesi, presenkop)• Q dalgası olmayan ve V1 – aVR derivasyonlarda >1 mm ST elevasyonu• Hastanın testi sonlandırma isteği• Kan basıncı ve EKG monitörizasyonunda teknik zorluk
Göreceli Sonlandırma Endikasyonlar	<ul style="list-style-type: none">• Sistolik kan basıncında >10 mmHg düşmesi olması ve iskemik bulguların bulunmaması• >2 mm horizontal veya downsloping ST depresyonu• Sürekli ventriküler taşikardi dışında multifokal VPS, triplet VPS, supraventriküler taşikardi, bradikardi, AV blok gelişmesi• Aırı yorgunluk, taşipne, wheezing ve klidikasyon gelişmesi• Yeni gelişen dal bloku (VT ile ayırımı yapılamayan)• Hipertansif yanıt (TA>240/120)• Artan gövüs sıcaklığı

(VPS:ventriküler prematür kompleks, AV:atrioventriküler, VT:ventriküler taşikardi, TA:tansiyon arteriyel)

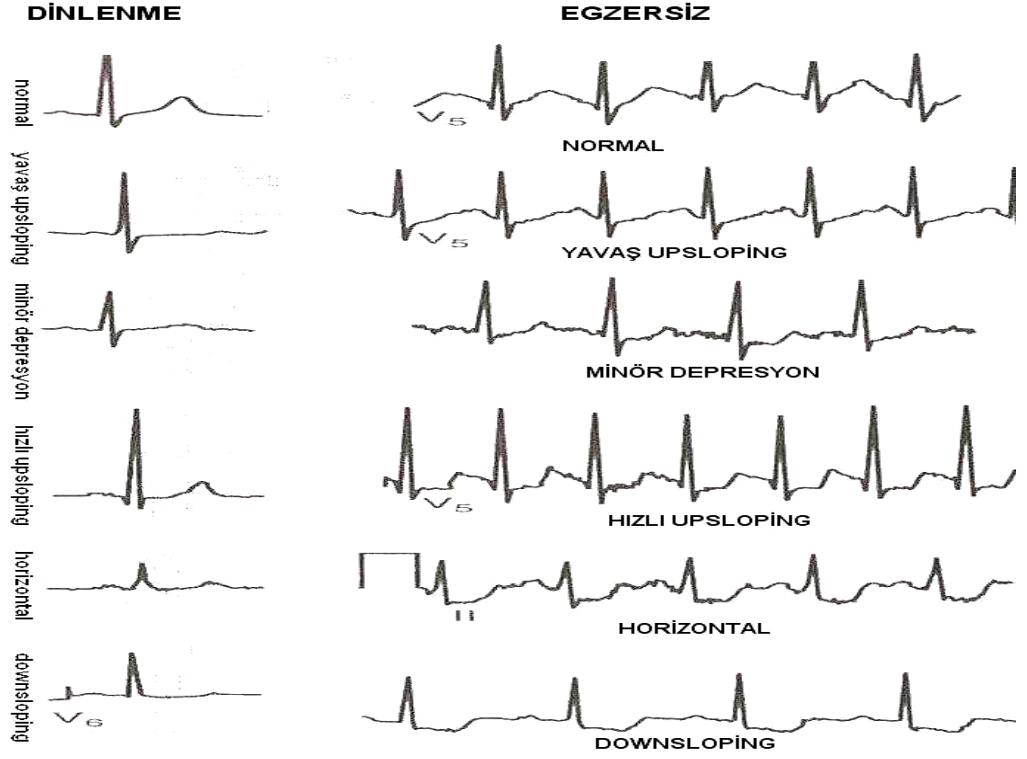
Egzersiz Stres Testi Sırasında Görülen Normal EKG Yanıtları

Egzersiz ile birlikte sempatik de arj ve katekolamin artışı ile kalpte ileti hızı artar ve QRS süresi kısalabilir. Özellikle inferior derivasyonlarda olmak üzere PR segmentinde kısalma ve çökme izlenebilir ve bazen yanlışlıkla iskemik olarak yorumlanabilir. Sağ dal bloku olan hastalarda V1-2-3 derivasyonlarda gelişen T negatifliği ve ST depresyonu normal olarak yorumlanmalıdır. Maksimal efor sırasında ve dinlenme fazının başında R dalga amplitüdünde özellikle lateral de i iklikler olabilir. Hemen tüm derivasyonlarda T dalga amplitüdünde azalma ve upsloping tarzında ST depresyonu ile J noktasında depresyon izlenebilir ve normal olarak yorumlanmalıdır. Egzersize bağlı görülen normal EKG yanıtları sıklıkla

maksimal egzersiz sırasında en belirgin olup, istirahat fazının hemen başında geriler.³²

Egzersiz Stres Testi Sırasında Görülen İskemik EKG Yanıtları

Egzersiz sırasında ST segmentinin 1 mm (0.1 mV) ve daha fazla depresyonu veya elevasyonu anlamlı olarak kabul edilir.³⁶ ST depresyonunun standart kriteri birbiri ile ilgili derivasyonlarda, pe pe en az 3 atım boyunca horizontal veya downsloping tarzda gözlenmesidir. ST depresyonunun en iyi değerlendirildiği ve tanısal anlamda en güvenilir olan derivasyonlar inferior (D2-D3-aVF) ve lateral (V5-V6) derivasyonlarıdır. ST depresyonu görülen derivasyonlar iskeminin lokalizasyonunu göstermezken sadece ST depresyonunun tarzı iskeminin şiddeti hakkında fikir vericidir. Hemen her zaman downsloping ST depresyonu daha şiddetli iskeminin belirteçidir.³⁷ istirahat halinde yokken egzersiz ile ST depresyonu gelişmesi subendokardiyal iskeminin iyi bir göstergesidir. Test öncesi EKG'sinde Q dalgası olmayan derivasyonlarda J noktasından 60 ms sonra minimum 1 mm (0.1 mV) ST elevasyonunun gelişmesi olasılıkla aynı derivasyonla ilgili koroner arter proksimalinde şiddetli vasospazm veya ciddi aterosklerotik stenoza işaret eder. Oysa test öncesi Q dalgası bulunan derivasyonlarda gelişen ST elevasyonları, derivasyon ile ilgili miyokard bölgesinin daha önceki iskemisine bağlı duvar hareket anormallikini veya anevrizmasına işaret eder. Egzersiz başlı normal ve iskemik EKG bulguları aşağıdaki şekilde gösterilmektedir (ekil-3).



ekil-3: Dinlenme ve egzersiz sırasında normal ve iskemik EKG de i iklikleri

Egzersiz Stres Testi Sırasında Kalp Hızı Yanıtı

Egzersiz ile ilk önce vagal inhibisyon olur ve kalp hızında artı izlenir ardından sempatik de arıda artı ile kalp hızı daha yüksek seviyelere çıkar. Egzersize ba lı kalp hızı artı nı etkileyen ba lıca faktörler ya , bedensel aktivite durumu, motivasyon düzeyi ve e lik eden komorbid hastalıkların bulunmasıdır. Artan i yükü ve egzersiz ile paralel kalp hızı artı nın olmaması durumunda kronotropik yetersizlik ve ciddi aterosklerotik kalp hastalı ından bahsedilir.^{38,39}

Egzersiz Stres Testi Sırasında Kan Basıncı Yanıtı

Egzersize verilen normal yanıt giderek artan i yüküyle birlikte sistolik kan basıncında artı eklindedir. Maksimal yanıt 160-200 mmHg

arasında de i mekle beraber ya lı populyasyonda vasküler sistem bu yanıtı daha az uyum gösterir.^{28,31,40,41} Normal ki ilerde diyastolik kan basıncı önemli ölçüde de i mez. Sistolik kan basıncını artan egzersize ra men 120 mmHg üstüne çıkaramama veya yineleyen ölçümlerde kalıcı olarak devam eden 10 mmHg'lik azalma olması ile istirahat kan basıncının en az 10 mmHg altına dü mesi anormal kabul edilir. Egzersize kan basıncı yanıtının olmaması sol ventrikül sistolik pompa disfonksiyonu, sol ventrikül çıkı yolu obstrüksiyonu veya iddetli aterosklerotik kalp hastalı na i aret eder.^{42,43,44} iddetli aterosklerotik kalp hastalı ı veya üç damar - sol ana koroner hastalı na i aret eden di er bulgular a a ıdaki tabloda gösterilmi tir (Tablo-7). skemik kalp hastalı ı dı nda vagal inhibisyon, kardiyak aritmi, hipovolemi, antihipertansif ilaç alımı gibi durumlarda da yeterli kan basıncı yanıtının olmayaca ı unutulmamalıdır.

Tablo-7: Kötü prognoz veya iddetli / çoklu koroner arter hastalı ı ile ili kili egzersiz stres test parametreleri³⁰

- Semptomla sınırlı egzersiz kapasitesinin < 5 MET olması
- Sistolik kan basıncının 120 mmHg yükselmemesi veya giderek artan egzersize ra men istirahat düzeyinden 10 mmHg azalma olması
- < 3 MET'den itibaren en az 5 derivasyonda 2 mm horizontal veya downsloping ST segment depresyonu olması ve bu durumun dinlenme fazının 5. dakikasına kadar sürmesi
- Egzersiz ile ST segment elevasyonu
- Dü ük egzersiz i yükünde tipik angina pectoris
- Tekrarlayan, sürekli olan veya semptomatik ventriküler ta ikardi
- Akut iskemik hastalık geli mesi (aort diseksiyonu, pulmoner emboli)

(MET: metabolik eşdeğer)

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

MİYOKARD PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ

Miyokard perfüzyon sintigrafisi koroner arterlerin ilgili alanları kanlandırma yeteneğini test eder, MPS verdiği yararlı bilgiler nedeniyle kardiyak tanı yöntemleri arasında yerini almıştır. Noninvaziv olması, fonksiyonel ve metabolik parametreleri doğru göstermesi nedeniyle kullanımı giderek artmaktadır.⁴⁵ Miyokard perfüzyon sintigrafisinin koroner arter hastalığının tanısında bir yöntem olarak gelişiminde ilk çalışmalar 1970-1980 yılları arasında yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu koroner arteriyografi baz alınarak, egzersiz stres test ve perfüzyon sintigrafisi sonuçları karşılaştırılarak yapılmıştır. Bulunan duyarlılık ve özgüllük değerleri sintigrafik yöntemler için %80 ve %92, EST için %64 ve %82 olarak saptanmıştır.^{46,47,48,49}

Miyokard perfüzyon sintigrafisi, bilinen ve şüpheli iskemik kalp hastalığı olgularının tanısı, tedavi sonrası izlenmesi ve prognozlarının belirlenmesinde sık olarak kullanılmaktadır. Miyokard perfüzyon sintigrafisinin, iskemik kalp hastalığının belirlenmesinde EST'ne göre duyarlılık ve özgüllüğü biraz daha yüksektir. Koroner anjiyografide olguların yaklaşık % 30'unun normal koroner arterlere sahip olması ve koroner anjiyografi mortalite-morbidite riskinin yüksek olması nedeniyle, angina pectoris olgularında noninvaziv MPS yöntemi miyokard iskemisinin gösterilmesi ve tedavinin etkinliğinin izlenmesinde seçkin bir yöntem olmuştur. Son yıllarda KAH olgularının tanısı yanı sıra prognozlarının belirlenmesinde de yararlanılmaktadır. Ayrıca, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan olgularda canlı miyokard dokusunun varlığının gösterilebilmesi revaskülarizasyondan yararlanacak olguların doğru seçilmesini sağlamak ve revaskülarizasyon sonrası olgunun izlenmesini kolaylaştırmaktadır.⁵⁰

Miyokard perfüzyon sintigrafisi görüntüleri, istirahat ve stres sonrasında gama kameranın hasta etrafında 180° derece döndürülmesi ile elde edilir. Görüntüleme 45° sağ ön oblik pozisyonda başlar ve 45° sol arka oblik pozisyonda biter. Miyokard perfüzyon sintigrafisi çalışması için sıklıkla Tc-99m işaretli radyofarmasötikler veya TI-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 atenuasyonunun görüntülere yansıyan olumsuz etkisini artırır. Miyokard perfüzyon sintigrafisinin diğer bir yalancı pozitiflik nedeni de diyafragma atenuasyonu ve kadınlarda meme dokusunun atenuasyonuna bağlıdır. Bu nedenle inferior duvarda izlenen iskemik defektlerin büyük bir kısmı aslında atlanmı atenuasyon artefaktlarıdır. Miyokard perfüzyon sintigrafisinin değerlendirilmesi oldukça subjektif olabilmektedir ve birçok farklı nükleer tıp uzmanı aynı sonuçları farklı farklı yorumlayabilmektedirler ki bu aslında sözü geçen subjektivitenin göstergesidir.

Miyokard perfüzyon sintigrafisi istirahat ve stres görüntülerinin karşılaştırılmasına dayanan bir test olduğundan her hastaya stres görüntülerini almak amacıyla egzersiz protokolleri uygulanır ancak unutulmamalıdır ki MPS hasta popülasyonunun büyük bir kısmı EST yapılamayan hastalardan oluşmaktadır. Bu nedenle uygulanan protokole göre fiziksel egzersiz bazı hastalarda maksimal düzeye ulaşmadan stres

görüntüleri alınması zorunluluğu testin yanlış değerlendirilmesine yol açabilmektedir. Egzersiz stres test uygulanamayan hastalara sıklıkla adenosin, dobutamin, dipiridamol gibi ajanlarla farmakolojik stres uygulanmaktadır. Ancak farmakolojik stres testte uygulanan ajanların ciddi yan etkilerinin yanında her hastada aynı beklenen etkinin gözlenmemesi gibi sorunları vardır ki bu durumda da MPS sonuçlarının güvenilirliği sorgulanır olmaktadır.

Miyokard perfüzyon sintigrafisi sonuçları yapılan çalışmalara göre EST'den daha anlamlı olarak saptanmasına karşın⁵¹ istirahat halinde koroner akım bozukluğunun saptanabilmesi için %80-90, stres ile indüklenen iskemi oluşabilmesi için en az %50 koroner stenozun olması gerekmektedir.^{46,47,48} Ancak bilindiği üzere akut koroner sendromların büyük bir kısmından sorumlu olan aterosklerotik plaklar <%50 stenoza yol açan plaklardır ve genellikle ilaçla tedaviye karşın MPS ile bu düzeydeki aterosklerotik kalp hastalığının tanısı mümkün değildir. Aterosklerotik kalp hastalığında sürecinde erken tanı sonucu yapılan yaşam tarzı değişikliği ve medikal tedavi ile gelişebilecek akut koroner olaylar ve ilgili komorbiditeleri engellenebileceği düşünülmüşse koroner anjiyografi altın standart tanı yöntemi olmaya devam etmektedir.

DÖRDÜNCÜ BÖLÜM

KARDİYAK SENDROM X

Giri : Klinik değerlendirme sonucu koroner arter hastalığı düşünülen ve EST pozitif saptanan hastaların %10-30'unda koroner anjiyografi normal bulunmakta ve epikardiyal arterlerde vasospazm saptanamamaktadır.⁵² Koroner arterleri anjiyografik olarak normal yada çok hafif derecede hasta bulunan kişilerde angina pectoris nedenleri üzerine yapılan tartışmalar hemen tüm kliniklerde sık karşılaşılan bir sorundur. İlk

kez 1967 yılında, koroner anjiyografileri normal oldu u halde tipik angina pektoris bulunan, EST sonucu iskemik görünen hastalardan olu an seriler bildirilmi tir.^{53,54} 1973 yılında Kemp tarafından sözkonusu hastalardaki angina pektoris etyolojisinin belirsizli ini vurgulamak için 'Sendrom X' terimini kullanmı tır.⁵⁵ 1988 yılında bu hastaların koroner damarlarının metabolik ve farmakolojik uyarılara yetersiz vazodilatör yanıt verdi ini, vazokonstriktör uyarılara ise daha hassas oldu unu bu nedenle mikrovasküler yatakta anormallik oldu unu tespit edilmesi nedeniyle 'mikrovasküler angina' terimi kullanılmaya ba lanmı tır.⁵⁶

Tanı Kriterleri: Tüm çalı maların ı ında KSX'in tanı kriterleri a a ıdaki maddeleri içermektedir.^{57,58}

- 1) Angina ve angina benzeri gö üs a rısının olması
- 2) Egzersiz stres testi esnasında ST segment depresyonu olması
- 3) Koroner anjiyografide normal koroner arterlerin saptanması
- 4) Di er kardiyak hastalıkların ve sistemik hastalıkların (hipertansiyon,diabetes mellitus.. gibi) olmaması

Etyopatogenez ve Klinik Prezantasyon: Kardiyak Sendrom X hastaları sıklıkla kadın olma e ilimindedir ve ortalama ya 50'dir. Bu hastaların gö üs a rısı ikayetleri koroner kaynaklı gö üs a rısına benzemekle birlikte sıklıkla atipik karakterler ta ırlar, a rı olu turan egzersiz düzeyi oldukça dü üktür ve a rı süresi daha uzundur. Kardiyak sendrom X hastalarında yapılan MPS çalı malarında %13 ile %97 arasında de i en oranlarda iskemi varlı ı saptanmı tır.^{59,60,61,62}

Birçok çalı mada KSX patofizyolojisine ili kin farklı mekanizmalar öne sürülmü tür. Günümüzde en çok kabul gören ba lıca patofizyolojik mekanizmalar mikrovasküler disfonksiyon, endotelial disfonksiyon, a rı algılama e i inde anormalliktir, ayrıca çe itli çalı malarda hormonal anormallikler, insülin rezistansı da suçlanmaktadır.^{63,64,65,66,67} Klinik pratikte

mikrovasküler disfonksiyonun de erlendirilmesine yönelik direkt inceleme yöntemleri bulunmamaktadır. ndirekt olarak mikrovasküler disfonksiyonu göstermek amacıyla vazoaaktif uyarılara kar ı mikrovasküler yata ın yanıtı incelenmektedir. Bu amaçla dipiridamol, ergonovin, adenozin, papaverin, asetilkolin gibi ajanlar ve termodilüsyon, atriyal pacing, intrakoronar doppler, pozitron emisyon tomografisi, manyetik rezonans görüntüleme gibi metodlar kullanılabilir. ^{68,69,70} Kardiyak Sendrom X hastalarında yapılan çalı malarda endotel ba ımlı mikrovasküler yata ın vazodilatasyon kusuru ve mikrovasküler yata ın artımı vazokonstriktör yanıtı çe itli çalı malarla gösterilmiştir. ^{62,71,72,73,74,75} Ayrıca KSX hastalarında gösterilen koroner mikrovasküler anormalli in yanı sıra di er vasküler alanlarda da endotelyal mikrovasküler disfonksiyonun e lik etti i saptanmıştır. ⁷⁶

Kardiyak Sendrom X patofizyolojisinde suçlanan a rı e i i anormalli ine yönelik yapılan çalı malarda KSX bulunan hastalarda kontrol grubuna göre a rı algılama e i inin oldukça dü ük oldu u saptanmıştır. ^{77,78,79,80,81}

Tedavi: Kardiyak sendrom X'li hastalarda prognoz mükemmel oldu u için tedavinin birincil amacı semptom kontrolüdür. Bu sendromun patofizyolojisi ile uyumlu olarak tedavi giri imlerinin amacı ya koroner mikrovasküler anormalli i düzeltmek yada kardiyak a rı algılanmasını azaltmaktır. Ne yazık ki KSX'li hastalarda tedavi ile ilgili yapılan çalı maların büyük ço unlu u küçük ve kontrolsüz çalı malardır. Bu yüzden de uygulanan tedavilerin gerçek yararını anlamak zordur. Geleneksel antiiskemik tedavi ajanları olan beta bloke edici ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri ve nitratlar kullanılmaktadır. ^{82,83,84,85,86} Bunların dı ında alternatif tedavi seçenekleri olarak aminofilin, imipramin, östrojen, anjiyotensin dönü türücü enzim inhibitörleri ve statinler kullanılmaktadır. ^{87,88,89,90,91,92,93} Ancak adı geçen tüm bu ilaçlarla yapılmı büyük randomize klinik çalı malar mevcut olmadı ından KSX hastalarının tedavisinde kesin endikasyonlar halen net de ildir.

Prognoz: Kardiyak Sendrom X hastalarının prognozuna yönelik yapılan çalı malarda uzun dönemli sa kalım oldukça iyi ve akut koroner olay sıklı ı çok azdır.⁹⁴

BE NC BÖLÜM

YAVA KORONER AKIM

Giri : Yava koroner akım fenomeni anjiyografik olarak epikardiyal koroner arterleri normal yada normale yakın olanlarda, anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyi inin yava olmasıdır. Bu fenomen ile sıkça kar ıla ılmasına kar ın altta yatan mekanizma ve klinik önemi tam olarak netlik kazanmamı tır. Tipik anjinası olan ve normal koroner arterlere sahip hastalar KSX olarak tanımlanmı tır, bu hastalarda anjina nedeni olarak, koroner yata ın vazodilatatör rezervinin azalması sonucu geli en miyokard iskemisi gösterilmi tir.^{54,71,95} Bunun yanı sıra yapılan anjiyografik incelemelerde normal koroner anatomik yapı görülmesine kar ın verilen opak maddenin daha yava ilerledi i gözlemlenmi ve bu durum farklı kategoride de erlendirilerek YKA olarak tanımlanmı tir.¹³

Etyopatogenez: Bu anjiyografik bulgunun nedeni tam olarak belirlenememekle birlikte bu konuda birçok çalı ma yapılmı tır. Altta yatan fizyopatolojik neden olarak mikrovasküler disfonksiyon, endotelial ve vazomotor disfonksiyon ve okluzif hastalık gösterilmi tir.^{13,14,15,16,17} Son yıllarda yapılan çalı malarda YKA hastalarının önemli bir kısmında koroner arterlerde intimal kalınla ma, yaygın kalsifikasyon ve lümen düzensizli i yapmayan aterom plakları oldu u saptanmı tir.^{18,19,20} Bunlara dayanarak daha önceleri KSX'in bir alt grubu olarak de erlendirilen YKA'ı, KAH prezentasyonlarından birisi olarak de erlendirmek daha do ru

olacaktır.²¹ Tambe ve ark tarafından ilk kez tanımlanan YKA'da patofizyolojik mekanizma olarak mikrosirkulasyondaki anormallikler suçlanmıştır. Küçük damarları tutan, skleroderması olan bir hastada yavaş akımın görülmesi bu durumu destekler bir bulgu olmuştur.⁹⁶ Tebbe ve ark., transseptal sol atrium kateterizasyonu esnasında anjina ve ST elevasyonu gelişen bir hastaya yaptıkları KAG'de YKA tespit etmişler ve bu durumu refleks arterioller rezistans artmasına bağlı olarak tanımlamışlardır.⁹⁷ Ancak farklı olarak Van Lierde ve ark. YKA olan bir hastada ektazik koroner arterler ve normal koroner akım rezervi saptamışlar ve her hastada mikrosirkülasyonda bozukluk olmadığını, trombozis gibi faktörlerin de bu duruma yol açabileceğini fikrini ortaya atmışlardır.⁹⁸ Mangieri ve ark., 20 YKA hastasında yaptıkları sol ventrikül biyopsisi sonucunda lümen boyutunda azalmaya neden olan damar duvarı kalınlaşması, mitokondriyal anormallikler ve glikojen içeriğinde azalma tespit etmişler, aynı hastalarda akım yavaşlamasının nitroglicerine ile düzelmediğini, dipridamol ile tüm etkilenen damarlarda akımın normalize olduğunu görmüşlerdir.⁹⁹ Yine, mikrovasküler vazodilatatör özelliği olan ve bir T-tipi kalsiyum kanal blokörü olarak da bilinen mibefradil, YKA'lı hastalarda koroner akımı belirgin ölçüde düzeltmiştir.¹⁰⁰ Bu çalışmalar ile mikrosirkulasyondaki bozukluk açıkça ortaya konmuştur. Bu bulgulardan yola çıkılarak, YKA'nın patogenezi mikrovasküler bir bozukluk olduğu düşünülen kardiyak sendrom X'in bir alt grubu olduğu fikri öne sürülmüştür.¹⁰¹ Ancak gerek etyopatogenez konusunda gerek klinik prezentasyon konusunda birçok farklı yönleri bulunan KSX ile YKA ayrı ayrı değerlendirilmeli, hatta YKA KAH'nın bir alt grubu olarak tanımlanmalıdır. Koroner arterlerin yapısı ve fonksiyonlarını detaylı olarak gösterebilen IVUS tekniği, fraksiyone akım rezervi (FFR) ve intrakoroner basınç ölçümlerinin gelişmesi ile normal koroner arter anatomisi olarak yorumlanan vakaların bazılarının gerçekte lümen daralması ve düzensizliğin yol açmayan koroner arter hastaları olduğu gösterilmiştir.^{102,103} Bazı çalışmalarla, YKA'lı olan hastaların epikardiyal koroner arterlerinde, diffüz, non obstrüktif yaygın kalsifikasyon, diffüz

intimal kalınlaşma ve damar duvarında ateroskleroz plakları olduğu saptanmıştır.^{18,19,20} Koroner arter hastalarında endotel fonksiyonlarının bozulduğunu gösteren çok sayıda çalışma vardır. Bu dünceden yola çıkarak Sezgin ve ark.'nın yaptığı çalışmada, brakial arterde akım aracılı dilatasyonun YKA'lı hastalarda kontrol grubuna göre belirgin biçimde bozuk ve nitrogliserine olan dilatatör yanıtın azalması ve bu disfonksiyonun akımın yavaşlama derecesi ile direkt ilişkili olduğu bulunmuştur.¹⁰⁴ Pekdemir ve ark. ile Çamsarı ve ark., istirahat ve gerek atrial "pacing" gerekse egzersiz ile oluşturulan stres sonrasında, periferik kan ve koroner sinüste endotelin-1 konsantrasyonlarını yüksek, nitrik oksid konsantrasyonlarını düşük bulmuşlar ve endotel fonksiyonlarının bozulduğunu desteklemiştir.^{18,91,92} Yavaş koroner akımlı hastalarda, tüm bu patogenetik olayların gösterdiği gibi, miyokard iskemisinin ve bunun klinik yansıması olan anjina pektorisin olması kaçınılmaz olacaktır.

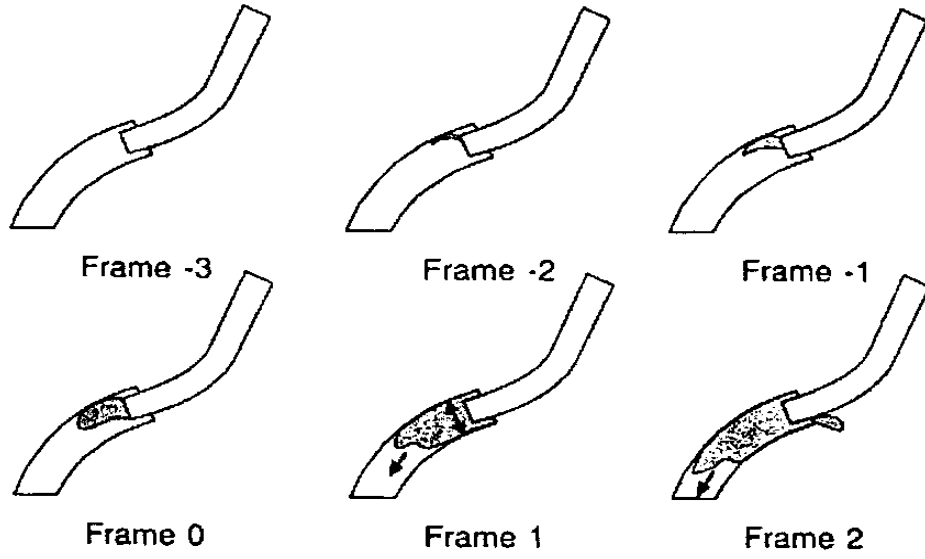
Klinik Prezantasyon: Tıkalı koroner arter hastalarında olduğu gibi YKA'lı hastaları da efor anjinası,^{20,88,91,105,106,107,108} kararsız anjina pektoris ve ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü,¹⁰⁹ ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü^{110,111} şeklinde prezante olabilirler. Bazen de kardiyak kateterizasyon işlemi sırasında refleks yollarla olabilir.⁸³ Bu hastalar genelde, verilen antiiskemik tedaviye iyi yanıt verirler. Hastaların %84'ünde 2 yıl içinde göğüs ağrısı tekrarlar, ancak bu hastalarda QT dispersiyonu anlamlı olarak yüksek bulunmasına karşın kardiyak mortalitenin düşük olduğu görülmüştür.¹¹² Yazıcı ve ark.¹¹³ tarafından yapılan çalışmada bu tip olgularda hipertansiyon %58, sigara içme oranı %80, ailede KAH öyküsü %45, dislipidemi %45, diyabetes mellitus %22 oranında saptanmıştır. Bu hastaların demografik özellikleri hakkında daha kapsamlı çalışmalar gereksinim olmasına karşın genel ortak görüş sigara içen hastalarda YKA sıklığının arttığı şeklindedir.

Tanı: Anjiyografik olarak koroner akımın değerlendirilmesi, önceleri koroner arterlerin tamamen dolması için geçen sürenin kaç kalp atım sayısı olarak bakılarak yapılmıdır.⁹⁶ 1985' te TIMI çalışmaları grubunun oluşturduğu TIMI akım derecelendirilmesi [TIMI flow grading (TFG)], trombolitik verilen hastalarda sorumlu arterdeki akımı değerlendirmek için kullanılmaya başlanmıştır.¹¹⁴ Trombolitik ajanın etkinliği ve kötü sonuçlar açısından yüksek riskli olan hastaları seçmek için bu derecelendirme kullanılmıdır.^{115,116,117,118,119} Ancak, visüel değerlendirme yapılması nedeniyle kişiler arasında değişiklik fazla olabilmektedir.

Tablo-8: TIMI akım derecelendirmesi

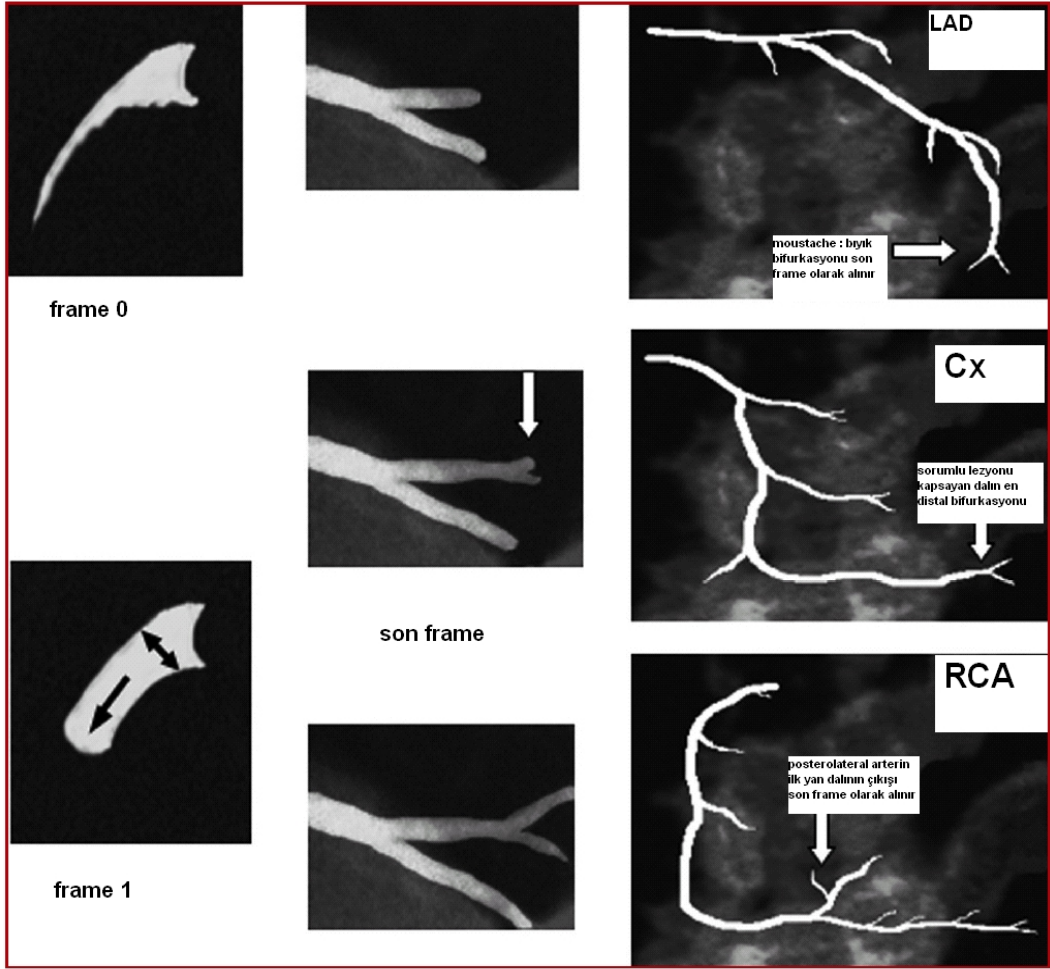
TIMI 0	Perfüzyon yok; oklüzyon noktasının distaline antegrad akım yok
TIMI 1	Parsiyel perfüzyon
TIMI 2	Perfüzyon olmadan penetrasyon
TIMI 3	Komplet perfüzyon

Bu nedenle, koroner akımı standardize etmek için TIMI-4 çalışmasında¹²⁰ TIMI kare sayısı [TIMI frame count (TFC)] kavramı geliştirilmiştir. Sonrasında, Gibson ve ark. objektif ya da kantitatif olarak değerlendirilecek şekilde bunu düzenlemişlerdir.²² Bir koroner arterin kontrastla dolmaya başlamasından distalde belirlenmiş bir noktaya ulaşması için gereken zaman sine-kare sayısı (cine-frame) olarak hesaplanmıştır. İlk kare, arter orjinini tamamiyle doldurup her iki kenarına dokunması ve ilerlemeye başlaması olarak, son kare ise her bir koroner için belirleyici bir distal damara ulaşması olarak belirlenmiştir.



ekil-4: TIMI frame count (TFC) yönteminde TIMI kare sayılarının sayımının ba langıcı.

Sol ön inen arter için bıyık “moustache” olarak adlandırılan distal bifurkasyon, LCX için sorumlu lezyonu kapsayan en uzun dalın distal bifurkasyonu, RCA için posterolateral arterin ilk yan dalının çıktığı an son nokta olarak belirlenmiştir. Yapılan ölçümlerde LAD’ nin RCA ve Cx’ e göre ortalama 1.7 kat daha uzun olduğu görülmü ve hesaplanan LAD kare sayısı 1.7’ye bölünerek, düzeltilmiş LAD TIMI kare sayısı [corrected LAD (cLAD)] elde edilmiştir. 78 normal koroner arteri olan hastadan elde edilen verilere göre, LAD 36.2 ± 2.6 , LCX 22.2 ± 4.1 , RCA 20.4 ± 3.0 kare sayısı uzunluğunda saptanmıştır. Bu verilere göre, yapılan ara tırmalarda bu değerlerin belirlenmiş standart sapmaları üzerinden kare sayısına sahip olan ve akımda yavaşlamaya neden olabilecek gözle görülebilen darlık vs.’ye sahip olmayanlar YKA hastaları olarak adlandırılmıştır.



ekil-5: TFC yönteminin uygulanması

Tedavi: Kesin bir tedavi protokolü yoktur. Kurto lu ve ark¹⁷ oral dipridamol tedavisinin etkili bir şekilde hastaların yakınmalarını azalttı ve anjiyografik düzelme sağladı. Demirkol ve ark.¹²¹ fiziki egzersiz ile yapılan MPS tetkiki iskemik olarak değerlendirilen YKA'lı hastalara dipridamol verilerek MPS tekrarlanmaları ve 17 hastanın hepsinde perfüzyonun düzeldiğini göstermişlerdir. Vazodilatör özelliği olan bir T-tipi kalsiyum kanal blokeri mibefradil angina sıklığını azaltarak hayat kalitesini arttırmıştır.⁸⁶ Bu hastalarda rutin onaylanmış bir tedavi olmamasına karşın antiiskemik tedavi yanında endotel fonksiyonlarının düzenlemek amacıyla anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, statinler vs. verilebilir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta seçimi: Çalı mamıza, Celal Bayar Üniversitesi Hastanesi kardiyoloji klini inde 2007-2010 tarihleri arasında, KAH öntanısı nedeniyle, EST ve MPS uygulanan ve bu noninvaziv test sonuçlarına dayanarak konvansiyonel KAG yapılan ve sonucunda aterosklerotik kalp hastalı ı bulunmayan 165 hasta retrospektif dosya taraması yöntemiyle alınmı tır.

Çalı maya ba lama zamanı: Etik kurul onayı alındıktan sonra hasta ar ivleri taranarak veriler elde edilmeye ba lanacaktır. Çalı manın etik kurul onayı alındıktan sonra 1 ay içinde sonuçlandırılması planlanmaktadır.

Dahil edilme kriterleri:

- Tipik anginal yakınmaları bulunan
- Koroner anjiyografi öncesinde EST ve MPS tetkiklerinin her ikisi de yapılmı olan
- Koroner anjiyografisi sonucunda normal koroner anjiyogram saptanan veya epikardiyal ateroskleroz bulunmadı ı kanaatine varılan
- Dı lama kriterleri bulunmayan tüm hastalar çalı maya dahil edilebilecektir.

Dı lama kriterleri:

- Ba ka merkez ve laboratuvarlarda yapılmı tetkikler ve/veya koroner anjiyografi
- Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (LVEF < % 40)
- Ciddi kalp kapak hastalı ı
- Hemodinamik olarak anlamlı aritmi
- Kontrolsüz hipertansiyon
- Malignite
- Daha önce revaskülarizasyon öyküsü
- Hipertrofik kardiyomyopatisi , dilate kardiyomyopati , restriktif kardiyomyopati
- Akut koroner sendrom
- Ciddi kronik böbrek yetmezli i (serum Kr >2.0)
- Karaci er , renal ve tiroid fonksiyon bozuklu u olanlar
- Gebelik
- Sol ventrikül konsantrik hipertrofisi

Egzersiz stres testi: Tüm hastaların egzersiz stres testleri Celal Bayar Üniversite Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı bünyesinde bulunan egzersiz stres test laboratuvarında, modifiye Bruce protokolü uygulanarak Schiller CS-200 “treadmill” egzersiz test ünitesi ile yapılmı ve uzman hekimler tarafından de erlendirilmi tir. Test sırasında tipik anjinal yakınması olanlar, J noktasından 80 msn sonra 1mm “horizontal” (yatay) veya “downsloping” (a a ı e imli) ST depresyonu olanlar, patolojik Q dalgası bulunmayan derivasyonlarda 1mm(0.1 mV) ST elevasyonu olanlar, test sırasında hemodinamik olarak anlamlı hipotansiyon geli en (test öncesi tansiyon de erinden 10 mmHg azalma olması) hastaların EST’leri pozitif kabul edilmi tir.

Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi: Tüm hastaların Gated SPECT MPS çalı ması Celal Bayar Üniversite Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı bünyesinde bulunan ; Çift ba lı gama kamera (nfinia, Nuclear Medicine Imaging System Dual head Gama Camera-GE Medical Systems, Tirat Hacermel, Israel) ile, tüm olgulara rest/stres Tc-99m i aretli radyoizotopların enjeksiyonu protokolü ile yapılmı olması gerekmektedir.

Koroner Anjiyografi: Tüm hastaların koroner anjiyografisi Celal Bayar Üniversite Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı KAG laboratuvarında yapılmı tır. Koroner anjiyografi ünitesi olarak General Electric, Advantx LC Plus(USA) cihazı kullanılmı tır. Koroner anjiyografiler standart Judkin's tekni i kullanılarak femoral arter yoluyla yapılmı , kontrast madde olarak Iopromide (Ultravist 300/100 ml) kullanılmı ve her poz için 6-8 ml kontrast madde manuel olarak enjekte edilmi tir. Koroner arterler sa ve sol oblik planda, kranial ve kaudal açılarda 35-mm cine film saniyede 25 kare hızda (25 fps) görüntülenmi tir. Her hastada en az dört LAD ve LCX koroner anjiyogram cine film kaydı ve en az iki RCA koroner anjiyogram cine film kaydı alınımı olmalıdır.

TIMI kare sayısı hesaplanması [TIMI frame count (TFC)]: Objektif ya da kantitatif olarak koroner akım hızını de erlendirilecek ekilde Gibson ve ark. tarafından düzenlenmi tir.²² Bir koroner arterin kontrastla dolmaya ba lamasından distalde belirlenmi bir noktaya ulaşması için gereken zaman sine-kare sayısı (cine-frame) olarak hesaplanımı tır. İlk kare, arter orjinini tamamiyle doldurup her iki kenarına dokunması ve ilerlemeye ba laması olarak; son kare ise her bir koroner için belirleyici bir distal damara ulaşması olarak belirlenmi tir. Sol ön inen arter için bıyık "moustache" olarak adlandırılan distal bifurkasyon, LCX için sorumlu lezyonu kapsayan en uzun dalın distal bifurkasyonu, RCA için posterolateral arterin ilk yan dalının çıktığı yer son nokta olarak belirlenmi tir. Yapılan ölçümlerde LAD'nin RCA ve LCX'e göre ortalama

1.7 kat daha uzun oldu u görülmü ve hesaplanan LAD kare sayısı 1.7'ye bölünerek düzeltilmi , LAD TIMI kare sayısı [corrected LAD (cLAD)] elde edilmi tir. 78 normal koroner arteri olan hastadan elde edilen verilere göre; LAD 36.2 ± 2.6 , Cx 22.2 ± 4.1 , RCA 20.4 ± 3.0 kare uzunlu unda saptanmı tır. Bu verilere göre, yapılan ara tırmalarda bu de erlerin en az bir koroner arterinde belirlenmi standart sapmaları üzerinde kare sayısına sahip olan hastalar ve akımda yava lamaya neden olabilecek gözle görülebilen darlık vs.'ye sahip olmayanlar YKA hastaları olarak adlandırılmı tır.

Toplanması planlanan veriler: Çalı maya dahil edilecek hastaların ar iv dosya bilgilerinin taraması ile;

- sosyodemografik özellikleri
- koroner arter hastalı ı risk faktörleri
- temel biyokimyasal ve hematolojik parametreleri
- egzersiz stres test sonuçları
- koroner akım özellikleri
- EKG verileri
- miyokard perfüzyon sintigrafisindeki iskemik alanların analizi yapılarak bu veriler kayıt altına alınacaktır.

Ayrıca çalı maya dahil edilen tüm hastaların dijital anjiyografik kayıtları de erlendirilerek

- TIMI Frame Count (TFC) sayıları hesaplanarak kaydedilecektir.

statiksel analiz: Verilerin analizi SPSS 11.0 (Statistical Package for the Social Sciences Program, for windows 11,0) bilgisayar istatistik programı kullanılarak de erlendirilmı tir. De i kenlerin normal da ılıma uygunlu u Kolmogorov Smirnov test ile incelendi. Normal da ılıma uyan de i kenler için ba ımsız gruplarda t testi kullanıldı. Yüzdelik verilerin kar ıla tırmasında Ki-kare testi kullanıldı. Sayısal ortalama de erlerin

gruplar arası analizinde anova testi kullanıldı. De i kenler arasındaki ili kiyi ara tırmak için Pearson korelasyon testi kullanıldı. Alt grup analizinde posthoc test tukey HSD uygulandı. statiksel anlamlılık düzeyi olarak $p<0.05$ kabul edildi.

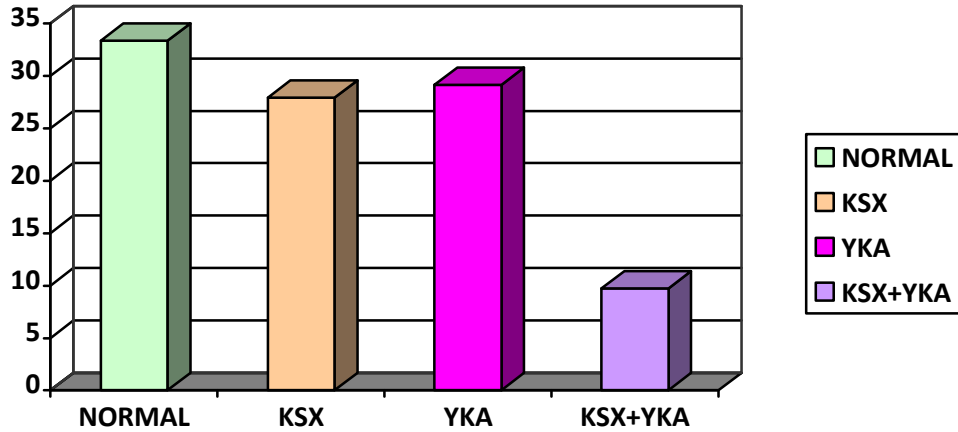
IV. BULGULAR

Çalışma grubunda saptanan tanılarının, sayısal ve yüzdesel dağılımı Tablo-9'de gösterilmiştir. Kardiyak sendrom X tanı kriterlerine sahip olan ve aynı zamanda YKA fenomeni bulunan hastalar ayrı bir grup olarak sınıflandırılmıştır.

Tablo 9: Çalışma grubunda saptanan tanılarının dağılımı.

TANI	n	%
NORMAL	55	33,3
KSX	46	27,9
YKA	48	29,1
KSX+YKA	16	9,7

NORMAL: Normal koroner anjiyografi bulunan ve YKA fenomeni veya KSX tanı kriterleri bulunmayan hasta grubu.**KSX:** Kardiyak Sendrom X tanı kriterlerine sahip hasta grubu.**YKA:** Yavaş Koroner Akım bulunan hasta grubu.**KSX+YKA:** Kardiyak Sendrom X tanı kriterlerine sahip olan ve aynı zamanda en az bir koroner arterde yavaş koroner akım bulunan hasta grubu



ekil-6: Çalışma grubunda saptanan tanılarının grafik üzerinde dağılımı.

Çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunda KSX sıklığı %27,9, YKA fenomeni sıklığı %29,1 ve bu iki antitenin beraber olduğu, yani en az bir koroner arterde yavaş akımın bulunduğu ve aynı zamanda KSX

kriterlerine sahip hastalar KSX+YKA olarak sınıflandırılmış ve sıklığı %9,7 saptanmıştır. %33,3 hastada tamamen normal koroner arterler saptanmıştır (tablo-9).

Çalışma grubunun yaş ortalamaları ve standart sapmaları tablo-10'da gösterilmektedir.

Tablo 10: Çalışma grubunun yaş ortalamaları.

	NORMAL n: 55 ortalama ±SD	KSX n: 46 ortalama ±SD	YKA n: 48 ortalama ±SD	KSX+YKA n: 16 ortalama ±SD	TOPLAM n: 165 ortalama ±SD
YA	39,9 ± 8,57	41,3 ± 6,37	43,9 ± 7,35	46,7 ± 8,73	44,3 ± 8,33

NORMAL: Normal koroner anjiyografi bulunan ve YKA fenomeni veya KSX tanı kriterleri bulunmayan hasta grubu.**KSX:** Kardiyak Sendrom X tanı kriterlerine sahip hasta grubu.**YKA:** Yavaş Koroner Akım bulunan hasta grubu.**KSX+YKA:** Kardiyak Sendrom X tanı kriterlerine sahip olan ve aynı zamanda en az bir koroner arterde yavaş koroner akım bulunan hasta grubu

Çalışma grubunun yaş ortalamaları arasında yapılan karşılaştırılarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 11: Çalışma grubundaki hastaların EST sonuçları.

EST	n	%
POZİTİF	62	37,6
NEGATİF	103	62,4

EST: egzersiz stres testi

Çalışmaya dahil edilen hasta popülasyonunda %37,4 EST pozitif, %62,4 EST negatif saptanmıştır.

Çalı maya dahil edilen hastalarda saptanan EKG anormalliklerine ili kin veriler tablo-12'de gösterilmektedir.

Tablo-12: Çalı ma populasyonundaki hastaların EKG bulgularının oransal da ılımı.

	NORMAL n: 55 %	KSX n: 46 %	YKA n: 48 %	KSX+YKA n: 16 %	TOPLAM n: 165 %
SKEM YOK	72,5	70,2	58,3	31,3	63,6
ANTER OR SKEM	2,0	14,9	10,4	50,0	13,0
NFER OR SKEM	9,8	10,6	20,8	12,5	12,5
LATERAL SKEM	15,7	4,3	10,4	6,3	6,3

NORMAL: Normal koroner anjiyografi bulunan ve YKA fenomeni veya KSX tanı kriterleri bulunmayan hasta grubu.**KSX:** Kardiyak Sendrom X tanı kriterlerine sahip hasta grubu.**YKA:** Yava Koroner Akım bulunan hasta grubu.**KSX+YKA:** Kardiyak Sendrom X tanı kriterlerine sahip olan ve aynı zamanda en az bir koroner arterde yava koroner akım bulunan hasta grubu

EKG'de iskemi varlığı açısından, di er tüm gruplarla yapılan kar ıla tırmalı ki-kare analizlerinde sadece KSX+YKA grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde EKG'de iskemi varlığı saptandı. (p=0,001) Di er gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo-13: Çalı ma grubunda major kardiyovasküler risk faktörlerinin oransal dağılımı.

		NORMAL n: 55 %	KSX n: 46 %	YKA n: 48 %	KSX+YKA n: 16 %	TOPLAM n: 165 %	p <0,05
Cinsiyet	kadın	45,1	70,2	33,3	25,0	46,9	0,001*
	erkek	54,9	29,8	66,7	75,0	53,1	
Diyabet	Var	43,1	34,0	35,4	25,0	36,4	0,566
	Yok	56,9	66,0	64,6	75,0	63,6	
Hipertansiyon	Var	43,1	46,8	39,6	25,0	41,4	0,481
	Yok	56,9	53,2	60,4	75,0	58,6	
Dislipidemi	Var	41,2	38,3	41,7	31,3	39,5	0,888
	Yok	58,8	61,7	58,3	68,8	60,5	
Sigara	Var	51,0	59,6	66,7	68,8	59,9	0,372
	Yok	49,0	40,4	33,3	31,3	40,1	
Aile Öyküsü	Var	41,2	36,2	35,4	43,8	38,3	0,887
	Yok	59,9	63,8	64,6	56,3	61,7	

*p değeri istatistiksel olarak anlamlı

NORMAL: Normal koroner anjiyografi bulunan ve YKA fenomeni veya KSX tanı kriterleri bulunmayan hasta grubu. **KSX:** Kardiyak Sendrom X tanı kriterlerine sahip hasta grubu. **YKA:** Yavaş Koroner Akım bulunan hasta grubu. **KSX+YKA:** Kardiyak Sendrom X tanı kriterlerine sahip olan ve aynı zamanda en az bir koroner arterde yavaş koroner akım bulunan hasta grubu

Çalı maya dahil edilen hastaların major kardiyovasküler risk faktörlerinin incelenmesinde cinsiyet dışındaki risk faktörlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Cinsiyet risk faktörü için ki-kare testi ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Alt grup analizlerinde literatür ile uyumlu şekilde, KSX grubunda kadın cinsiyet, YKA ve KSX+YKA gruplarında ise erkek cinsiyet istatistiksel olarak anlamlı derecede fazla saptandı (tablo-13).

Tablo-14: Çalışma gruplarında lipid parametrelerinin ortalama de erlerinin karılaştırılması.

	NORMAL n: 55 ortalama ±SD	KSX n: 46 ortalama ±SD	YKA n: 48 ortalama ±SD	KSX+YKA n: 16 ortalama ±SD	TOPLAM n: 165 ortalama ±SD	p <0,05
TOTAL KOLESTEROL	190/34	204/47	190/34	199/33	195/38	0,26
LDL	126/35	118/27	119/27	114/21	120/29	0,41
HDL	47/11	47/11	47/10	39/11	46/11	0,04*
TR GL SER D	144/66	149/99	158/73	145/66	149/78	0,84

*p değeri istatistiksel olarak anlamlı

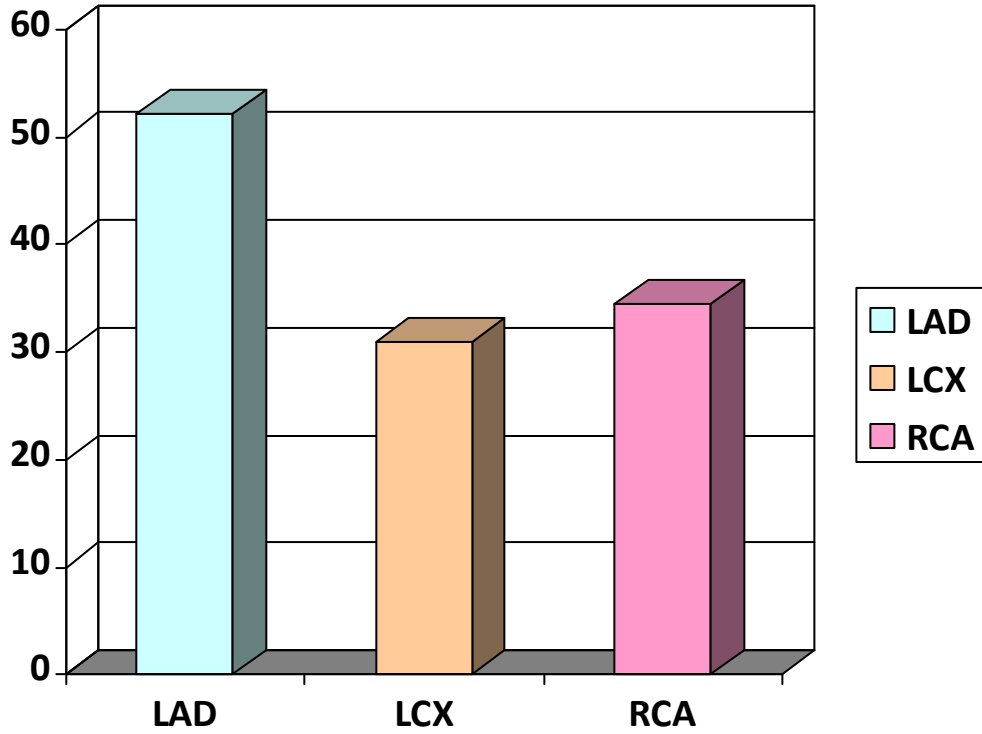
LDL: low density lipoprotein, **HDL:**high density lipoprotein, **NORMAL:** Normal koroner anjiyografi bulunan ve YKA fenomeni veya KSX tanı kriterleri bulunmayan hasta grubu.**KSX:** Kardiyak Sendrom X tanı kriterlerine sahip hasta grubu.**YKA:** Yavaş Koroner Akım bulunan hasta grubu.**KSX+YKA:** Kardiyak Sendrom X tanı kriterlerine sahip olan ve aynı zamanda en az bir koroner arterde yavaş koroner akım bulunan hasta grubu

Çalışma gruplarında lipid parametrelerinin ortalama de erlerinin oneway testi ile yapılan de erlendirmesinde sadece HDL kolesterol düzeyi istatistiksel olarak anlamlı saptandı. istatistiksel anlamlılığı yaratan grubu tespitinde posthoc analiz uygulandı ve KSX+YKA grubunda di er tüm gruplara göre HDL düzeyleri istatistiksel olarak daha düşük saptandı (tablo-14).

Tablo-15: Yava koroner akım saptanan koroner arterlerin dağılımı.

YAVA KORONER AKIM SAPTANAN KORONER ARTER SIKLIĞI	
LAD (%)	52,1
LCX (%)	30,9
RCA (%)	34,5

LAD: Left Anterior Descending Artery, LCX: Left Circumflex Artery, RCA: Right Coronary Artery

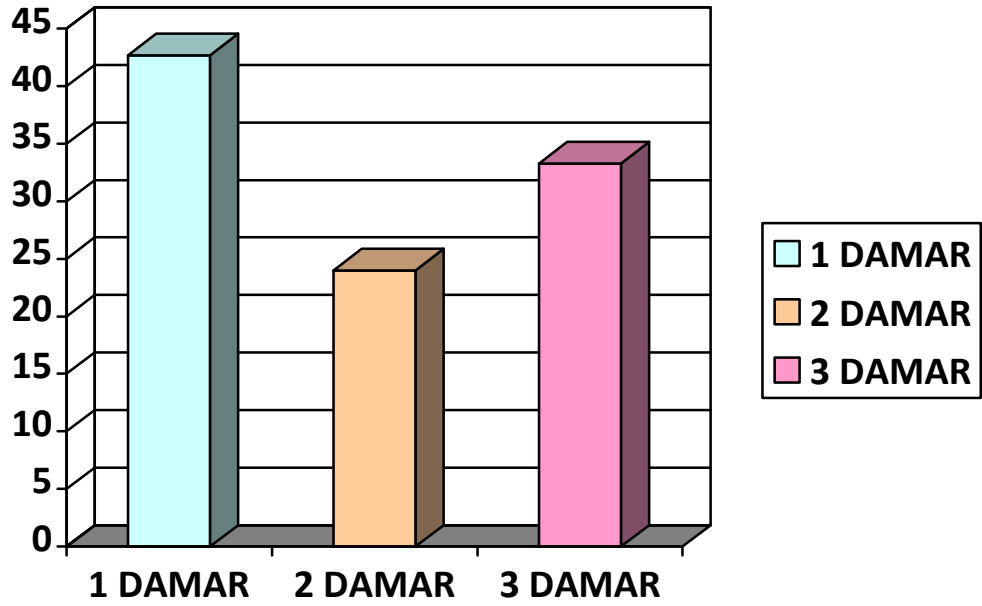


ekil-7: Yava koroner akım saptanan koroner arter dağılımının grafik olarak görünümü.

YKA fenomeni bulunan hasta grubunda LAD koroner arterde YKA bulunması, LCX ve RCA'ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla saptanmıştır. LCX ve RCA koroner arterlerde YKA bulunma sıklığı benzerdir (tablo-15).

Tablo-16: Yava koroner akım saptanan koroner arter sayısının (YKA yaygınlığının) oransal dağılımı.

YAVA KORONER AKIM SAPTANAN KORONER DAMAR SAYISI	
1 DAMAR (%)	42.7
2 DAMAR (%)	24.0
3 DAMAR (%)	33.3



ekil-8: Yava koroner akım saptanan koroner arter sayısının (YKA yaygınlığının) grafik olarak görünümü.

Çalı maya dahil edilen hastaların yava akım olan koroner arter sayısına göre analizinde %19,1 hastada bir koroner arterde, %8,0 hastada iki koroner arterde ve %12,3 hastanın üç koroner arterinde yava akım

fenomeni saptanmı tır. Literatür ile uyumlu olarak YKA fenomeni sıklıkla bir koroner arterde ve en sık LAD koroner arterde saptanmı tır (tablo-16).

Tablo-17: Yava koroner akım ve hem kardiyak sendrom X kriterleri hemde yava koroner akım bulunan hasta gruplarında, yava koroner akım yaygınlı ının kar ıla tırılması.

	YKA n: 48 %	KSX+YKA n: 16 %	TOPLAM n: 64 %	P <0,05
1 DAMAR	54,2	31,3	42,7	0,244
2 DAMAR	16,7	31,3	24,0	0,243
3 DAMAR	29,2	37,5	33,3	0,220

YKA: Yava Koroner Akım bulunan hasta grubu. **KSX+YKA:** Kardiyak Sendrom X tanı kriterlerine sahip olan ve aynı zamanda en az bir koroner arterde yava koroner akım bulunan hasta grubu

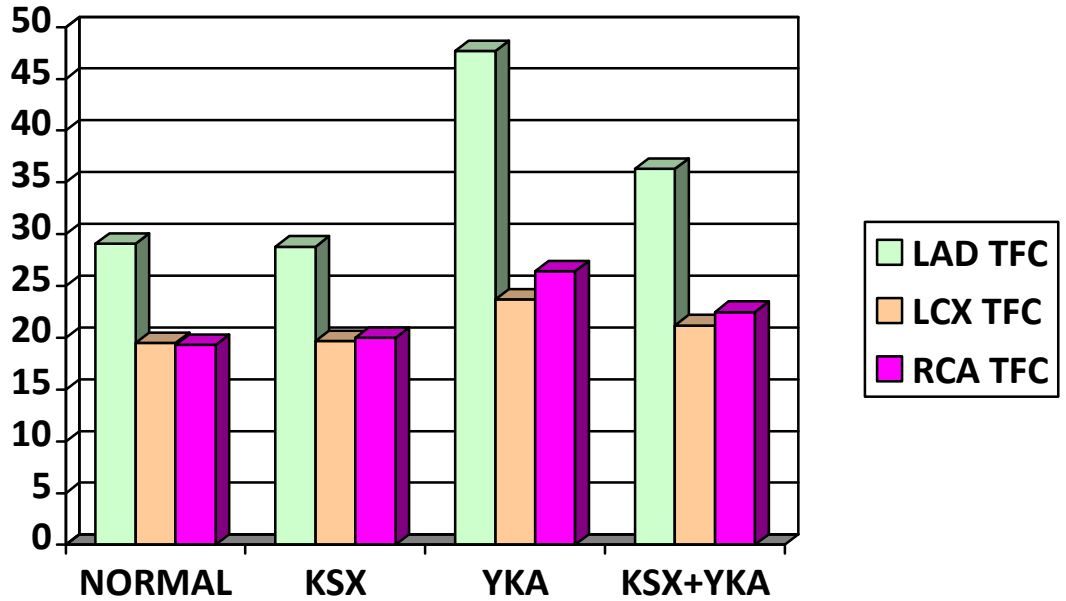
Yava koroner akım ve KSX+YKA hasta gruplarında YKA yaygınlı ı açısından ki-kare testi ile istatistiksel anlamlılı a ula ılmamı tır. Ancak KSX+YKA grubunda anlamlı düzeyde olmasa da iki ve üç damar tutulumu izole YKA grubundan daha fazla izlenmi tir. (%68,8'e kar ılıklı %45,9) KSX kriterlerine sahip YKA hastaları istatistiksel olarak anlamlı olmasada daha yaygın YKA fenomenine sahiptirler (tablo-17).

Tablo-18: Çalışma gruplarında koroner arterlerin TIMI frame sayılarının (TFC) karşılaştırılması.

	NORMAL n: 55 ortalama ±SD	KSX n: 46 ortalama ±SD	YKA n: 48 ortalama ±SD	KSX+YKA n: 16 ortalama ±SD	TOPLAM n: 165 ortalama ±SD	P <0,05
LAD TFC	29,1±2,9	28,8±2,8	47,7±7,8	47,1±7,8	36,3±10,5	0,000*
LCX TFC	19,5±2,0	19,7±2,0	23,7±6,2	23,7±5,6	21,2 ±4,6	0,000*
RCA TFC	19,3±1,5	20,0±2,4	26,4±6,6	31,3±4,9	22,5 ±5,9	0,000*

*p değeri istatistiksel olarak anlamlı

NORMAL: Normal koroner anjiyografi bulunan ve YKA fenomeni veya KSX tanı kriterleri bulunmayan hasta grubu. **KSX:** Kardiyak Sendrom X tanı kriterlerine sahip hasta grubu. **YKA:** Yavaş Koroner Akım bulunan hasta grubu. **KSX+YKA:** Kardiyak Sendrom X tanı kriterlerine sahip olan ve aynı zamanda en az bir koroner arterde yavaş koroner akım bulunan hasta grubu, **LAD:** Left Anterior Descending Artery, **LCX:** Left Circumflex Artery, **RCA:** Right Coronary Artery, **TFC:**TIMI frame count=TIMI frame sayısı



ekil-9: Çalışma gruplarında koroner arterlerin TIMI frame sayılarının (TFC) grafik olarak görünümü.

Hasta gruplarına göre TFC sayısı ortalama de erlerinin oneway testi ile yapılan de erlendirmesinde her üç koroner damar içinde TFC sayısı ortalama de erleri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı saptandı. istatistiksel anlamlılı ı yaratan grubun tespitinde posthoc test tukey HSD analiz uygulandı. Yava koroner akım ve KSX+YKA gruplarında di er tüm gruplara göre TFC sayısı ortalama de erlerinin istatistiksel olarak daha yüksek oldu u saptandı. Yava koroner akım ve KSX+YKA gruplarının posthoc test tukey HSD analizinde ise bu iki grup arasında anlamlı TFC sayısı farkı saptanmadı. Literatür ile uyumlu ekilde KSX hastalarında TFC sayısı ortalama de erleri normal populasyondan farklı saptanmadı (tablo-18).

Tablo-19: Miyokard perfüzyon sintigrafisi ile iskemi saptanan koroner arter sahalarının yüzdesel dağılımı.

	POZ T F M YOKARD PERFÜZYON S NT GRAF S %
LAD sahası	52,1
LCX sahası	30,9
RCA sahası	34,5

LAD: Left Anterior Descending Artery, LCX: Left Circumflex Artery, RCA: Right Coronary Artery

Çalı maya dahil edilen hastaların miyokard perfüzyon sintigrafilerinin de erlendirilmesinde %52,1 hastada LAD'nin besledi i sahada, %30,9 hastada LCX'in besledi i sahada ve %34,5 hastada RCA'nın besledi i sahada iskemi saptanmı tır (tablo-19).

Tablo-20: Miyokard perfüzyon sintigrafisi ile iskemi saptanan koroner arter sahası ile yava koroner akım yaygınlığının karşılaştırılması.

MPS SKEM		NORMAL n: 55 %	1 DAMARDA YKA %	2 DAMARDA YKA %	3 DAMARDA YKA %	p <0,05
LAD sahası	POZİTİF	50,0	61,3	46,2	60,0	0,605
	NEGATİF	50,0	31,7	53,8	40,0	
LCX sahası	POZİTİF	24,5	35,5	15,4	65,0	0,002*
	NEGATİF	75,5	65,5	84,6	35,0	
RCA sahası	POZİTİF	32,7	32,3	46,2	30,0	0,778
	NEGATİF	67,3	67,7	53,8	70,0	

*p değeri istatistiksel olarak anlamlı

MPS: miyokard perfüzyon sintigrafisi, **YKA:** yava koroner akım, **LAD:** Left Anterior Descending Artery, **LCX:** Left Circumflex Artery, **RCA:** Right Coronary Artery

Normal akıma sahip hastalar (yava akım bulunmayan) ile bir, iki, üç koroner damarında yava akım bulunan hastaların MPS ile saptanan iskemi alanlarının ili kisine ki-kare testi ile bakıldı. LAD ve RCA sahasında iskemi saptanan hastalarda normal grup ile YKA yaygınlığı arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Sadece MPS ile LCX sahasında iskemi saptanan hastalarda 3 koroner damarda YKA bulunması istatistiksel olarak anlamlı artmış saptandı.

Bu istatistiksel anlamlı farkı oluşturan grubu saptamaya yönelik yapılan alt grup analizinde, 3 koroner damarda birden yava akım fenomeni saptanan hastalarda pozitif sonucun anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı, yava akım fenomeni bulunmayan normal hastalar ile 1 veya 2 koroner damarda yava akım fenomeni olması durumunda sıklıkla MPS ile ilgili alanda negatif sonuç alındığı sonucuna varılmıştır (tablo-20).

Tablo-21: Miyokard perfüzyon sintigrafisi ile LAD sahasında iskemi saptanan hastaların major kardiyovasküler risk faktörlerinin karılaştırılması.

		LAD sahası		p
		Pozitif (%)	Negatif (%)	
Cinsiyet	kadın	45,3	48,7	0,671
	erkek	54,7	51,3	
Diyabet	Var	38,4	38,2	0,583
	Yok	61,6	65,8	
Hipertansiyon	Var	44,2	38,2	0,437
	Yok	55,8	61,8	
Dislipidemi	Var	50,0	27,6	0,04*
	Yok	50,0	72,4	
Sigara	Var	60,5	59,2	0,871
	Yok	39,5	40,8	
Aile Öyküsü	Var	41,9	34,2	0,317
	Yok	58,1	65,8	

*p değeri istatistiksel olarak anlamlı LAD: Left Anterior Descending Artery

Tablo-22: Miyokard perfüzyon sintigrafisi ile LCX sahasında iskemi saptanan hastaların major kardiyovasküler risk faktörlerinin karılaştırılması.

		LCX sahası		p
		Pozitif (%)	Negatif (%)	
Cinsiyet	kadın	46,0	47,3	0,876
	erkek	54,0	52,7	
Diyabet	Var	34,0	37,5	0,669
	Yok	66,0	62,5	
Hipertansiyon	Var	42,0	41,1	0,912
	Yok	58,0	58,9	
Dislipidemi	Var	36,0	41,1	0,542
	Yok	64,0	58,9	
Sigara	Var	64,0	58,0	0,474
	Yok	36,0	42,0	
Aile Öyküsü	Var	36,0	39,3	0,691
	Yok	64,0	60,7	

LCX: Left Circumflex Artery

Tablo-23: Miyokard perfüzyon sintigrafisi ile RCA sahasında iskemi saptanan hastaların major kardiyovasküler risk faktörlerinin karıla tırılması.

		RCA sahası		p
		Pozitif (%)	Negatif (%)	
Cinsiyet	kadın	48,1	46,3	0,824
	erkek	51,9	53,7	
Diyabet	Var	35,2	37,0	0,817
	Yok	64,8	63,0	
Hipertansiyon	Var	40,7	41,7	0,910
	Yok	59,3	58,3	
Dislipidemi	Var	35,2	41,7	0,426
	Yok	64,8	58,3	
Sigara	Var	64,8	57,4	0,365
	Yok	35,2	42,6	
Aile Öyküsü	Var	33,3	40,7	0,361
	Yok	66,7	59,3	

RCA: Right Coronary Artery

MPS'de iskemi saptanan alanlar ile major kardiyovasküler risk faktörlerinin ili kisine bakıldı ında LCX ve RCA sahasında iskemi saptanması ile hiçbir risk faktörü arasında anlamlı ili ki saptanmadı.

LAD sahasında iskemi saptanan hastalarda dislipidemi e it bulunurken, LAD bölgesinde iskemi bulunmayan hastalarda dislipidemi anlamlı olarak daha az saptandı. LAD sahası için di er risk faktörleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. (tablo-21-22-23)

Tablo-24: Miyokard perfüzyon sintigrafisi ile iskemi saptanan koroner arter sahası ile EST sonucunun karılaştırılması.

		LAD sahası		p <0,05	LCX sahası		p <0,05	RCA sahası		p <0,05
		Pozitif (%)	Negatif (%)		Pozitif (%)	Negatif (%)		Pozitif (%)	Negatif (%)	
EST	Pozitif	40,7	36,8	0,615	32,0	42,0	0,229	40,7	38,0	0,732
	Negatif	59,3	63,2		68,0	58,0		5	9,3	

EST: egzersiz stres testi, **LAD:** Left Anterior Descending Artery, **LCX:** Left Circumflex Artery, **RCA:** Right Coronary Artery

Miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi saptanan koroner arter sahası ile EST sonucunun karılaştırılmasında anlamlı ilişki saptanmadı, bu verilere göre EST'nin pozitif veya negatif olmasının herhangi bir koroner arter sahasında iskemi varlığı ya da yokluğu ile ilişkili olmadığı, dolayısıyla sintigrafik tetkikin daha duyarlı ve özgül olmasına rağmen EST'nden daha fazla tanısal bulguya yol açmadığı sonucuna varılmıştır (tablo-24).

Tablo-25: Miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi saptanan koroner arter sahası ile EKG'de iskemi sahasının karılaştırılması.

		LAD sahası		p <0,05	LCX sahası		p <0,05	RCA sahası		p <0,05
		Pozitif (%)	Negatif (%)		Pozitif (%)	Negatif (%)		Pozitif (%)	Negatif (%)	
EKG	iskemi yok	62,8	64,5	0,845	70,0	60,7	0,577	59,3	65,7	0,468
	Anterior iskemi	15,1	10,5		8,0	15,2		11,1	13,9	
	Inferior iskemi	12,8	14,5		12,0	14,3		14,8	13,0	
	Lateral iskemi	9,3	10,5		10,0	9,8		14,8	7,4	

EKG: elektrokardiyografi, **LAD:** Left Anterior Descending Artery, **LCX:** Left Circumflex Artery, **RCA:** Right Coronary Artery

Miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi saptanan koroner arter sahası ile EKG'de iskemi sahasının karşılaştırılmasında anlamlı ilişki saptanmadı, beklenildiğinin aksine EKG'de iskemisi olanlarda MPS'nin daha fazla pozitif olduğu sonucuna varıldı (tablo-25).

Tüm çalışmaya populasyonunda ve alt hasta gruplarında EST ve MPS tetkiklerinin tanı koymadaki değerliliklerine ilişkin veriler tablo-26, 27'da gösterilmektedir.

Tablo-26: Egzersiz stres test ve miyokard perfüzyon sintigrafisi tetkiklerinin gerçek pozitiflik, gerçek negatiflik, yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik sonuçları.

TEST	HASTA GRUBU	GERÇEK POZİTİF	GERÇEK NEGATİF	YALANCI POZİTİF	YALANCI NEGATİF
EST	TOPLAM	%37	%33	--	%29
	YKA	%10	%33	%27	%29
MPS	TOPLAM	%66	--	%33	--
	YKA	%38	--	%61	--

YKA: Yavaş Koroner Akım, EST: egzersiz stres test, MPS:miyokard perfüzyon sintigrafisi

KSX grubunda EST için bu değerlerin hesaplanması, EST'nin KSX için tanı kriteri olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı olmayacağından hesaplanmamıştır. Çalışmaya grubundaki tüm hastaları saptamada MPS'nin gerçek pozitiflik oranı EST'den yaklaşık 2 kat fazladır (%37'ye karşın %66). Çalışmaya grubundaki YKA hastalarını saptamada MPS'nin gerçek pozitiflik oranı EST'den yaklaşık 4 kat fazladır (%10'a karşın %38). Yavaş koroner akımı saptamada MPS, EST'ne göre gerçek

pozitiflik açısından daha de erli olmasına kar ın yalancı pozitif sonuçlar EST'den yakla ık 2 kat daha fazladır (%66'ya kar ın %27).

Tablo-27: Egzersiz stres test ve miyokard perfüzyon sintigrafisi tetkiklerinin duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim, negatif kestirim ve tanı de eri sonuçları.

TEST	HASTA GRUBU	DUYARLILIK	ÖZGÜLLÜK	POZ T F KESTİRİM	NEGAT F KESTİRİM	TANI DE ER
EST	TOPLAM	56	100	100	46	70
	YKA	25	54	25	46	43
MPS	TOPLAM	100	--	66	--	66
	YKA	100	--	38	--	38

YKA: Yava Koroner Akım, EST: egzersiz stres test, MPS:miyokard perfüzyon sintigrafisi

Kullanılan tanısal testlerden EST ve MPS'nin tanı de eri sırasıyla tüm hasta popülasyonu için %70 - %66, YKA hasta grubu için %43 - %38 olarak saptanmı tır, sonuçlar arasında anlamlı farklılık olmamasına kar ın EST tanı de erleri daha yüksek saptanmı tır.

Miyokard perfüzyon sintigrafisinin pozitif kestirim de erlerinin EST'den daha yüksek bulunmu (%38 - %25), yalancı pozitiflik oranının ise MPS'de daha fazla oldu u saptanmı tır (%61 - %27).

KSX grubunda EST için bu de erlerin hesaplanması, EST'nin KSX için tanı kriteri olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı olmayaca ından hesaplanmamı tır.

V. TARTI MA

Kardiyovasküler hastalıkların insidansı ve prevelansı yıllar içinde artı göstermi ve günümüzde tüm toplumlar için en önde gelen mortalite ve morbidite nedeni olmu tur. Kardiyovasküler hastalıkların tanısı, takibi ve tedavisi ilerleyen teknoloji ile daha kolay hale gelmi tir. Tanı ve tedavide önemli mesafeler kat edilmesine kar ın bu yeterli olmamaktadır.

Egzersiz stres testi kardiyovasküler fonksiyon ve fiziksel i kapasitesini de erlendiren ve miyokardiyal iskemi hakkında fikir veren noninvaziv tanı ve de erlendirme testidir. skemik kalp hastalı ı tanısında, prognozunun belirlenmesinde ve takibinde ayrıca kardiyovasküler hastalıklarda hastanın efor kapasitesinin de erlendirilmesinde EST önemli bir uygulama alanına sahiptir. Egzersiz kapasitesinin saptanması hastanın iyilik durumunun, hastalı ın seyrinin ve prognozunun bir göstergesi olup koroner kalp hastalı ının takibinde çok önemlidir.²⁹ skemik oldu u dü ünülen anginal yakınma ile ba vuran hastaların de erlendirilmesinde EST halen ilk basamak tanı testidir.³⁰

Miyokard perfüzyon sintigrafisi koroner arterlerin ilgili alanları kanlandırma yetene ini test eder, MPS verdi i yararlı bilgiler nedeniyle kardiyak tanı yöntemleri arasında yerini almı tır. Noninvaziv olu u, foksiyonel ve metabolik parametreleri do ru göstermesi nedeniyle kullanımı giderek artmaktadır.⁴⁵

Koroner arteriyografi baz alınarak, EST ve MPS sonuçları kar ıla tırılarak yapılan çalı malarda bulunan duyarlılık ve özgüllük de erleri ortalama olarak sintigrafik yöntemler için %80 ve %92, EST için %64 ve %82 olarak saptanmı tır.^{46,47,48,49}

Koroner anjiyografide olguların yakla ık % 30'unun normal koroner arterlere sahip olması ve koroner anjiyografi mortalite-morbidite riskinin yüksek olması nedeni ile, angina pectoris olgularında noninvaziv MPS yöntemi miyokard iskemisinin gösterilmesi ve tedavinin etkinli inin izlenmesinde seçkin bir yöntem olmu tur.

Klinik de erlendirme sonucu koroner arter hastalı ı dü ünülen ve EST pozitif saptanan hastaların %10-30'unda koroner anjiyografi normal bulunmakta ve epikardiyal arterlerde vasospazm saptanamamaktadır.⁵² Koroner arterleri anjiyografik olarak normal yada çok hafif derecede hasta bulunan ki ilerde angina pectoris nedenleri üzerine yapılan tartı malar hemen tüm kliniklerde sık kar ıla ılan bir sorundur. İlk kez 1967 yılında, koroner anjiyografileri normal oldu u halde tipik angina pectoris bulunan, EST sonucu iskemik görünen hastalardan olu an seriler bildirilmi tir.^{53,54} 1973 yılında Kemp tarafından sözkonusu hastalardaki angina pectoris etyolojisinin belirsizli ini vurgulamak için 'sendrom X' terimini kullanılmı tir.⁵⁵ 1988 yılında bu hastaların koroner damarlarının metabolik ve farmakolojik uyaranlara yetersiz vazodilatör yanıt verdi ini, vazokonstriktör uyaranlara ise daha duyarlı oldu unu bu nedenle mikrovasküler yatakta anormallik oldu unu tespit edilmesi sonucunda 'mikrovasküler angina' terimi kullanılmaya baş lanmı tir.⁵⁶

Kardiyak sendrom X hastaları sıklıkla kadın olma e ilimindedir ve ortalama ya 50'dir. Kardiyak Sendrom X hastalarında yapılan MPS çalı malarında %13 ile %97 arasında de i en oranlarda pozitiflik saptanmı tir.^{59,60,61,62} Birçok çalı mada KSX patofizyolojisine ili kin farklı mekanizmalar öne sürülmü tür. Günümüzde en çok kabul gören ba lı ca patofizyolojik mekanizmalar mikrovasküler disfonksiyon, endotelial disfonksiyon, a rı algılama e i inde anormalliktir, ayrıca çe itli çalı malarda hormonal anormallikler, insülin rezistansı da suçlanmaktadır.^{63,64,65,66,67}

Yava koroner akım, anjiyografik olarak epikardiyal koroner arterleri normal ya da normale yakın olanlarda, anjiyografi sırasında distal vasküler yapılara opak madde ilerleyi inin yava olmasıdır. Bu fenomen ile sıkça kar ıla lmasına kar ın altta yatan mekanizma ve klinik önemi tam olarak netlik kazanmamı tir. Altta yatan fizyopatolojik neden olarak mikrovasküler disfonksiyon, endotelial ve vazomotor disfonksiyon ve okluzif hastalık gösterilmi tir.^{13,14,15,16,17} Son yıllarda yapılan çalı malarda YKA hastalarının

önemli bir kısmında koroner arterlerde intimal kalınlaşma, yaygın kalsifikasyon ve lümen düzensizliği yapmayan aterosklerotik plakları olduğu saptanmıştır.^{18,19,20} Bunlara dayanarak daha önceleri KSK'ın bir alt grubu olarak değerlendirilen YKA'ı, KAH olarak da değerlendirmek daha doğru olacaktır.²¹ Tambe ve ark tarafından ilk kez tanımlanan YKA'da patofizyolojik mekanizma olarak mikrosirkülasyondaki anormallikler suçlanmıştır.

Yavaş koroner akım tanısında kullanılabilen kantitatif bir yöntem olan TIMI frame count: TFC (TIMI frame sayısı) tanımlanmıştır ve günümüzde de halen YKA tanısında kullanılan en kolay ve kantitatif yöntem olarak geçerliliğini korumaktadır.²² Kontrol grubuna göre YKA bulunan grupta TFC değerleri anlamlı olarak fazladır ve YKA bulunan hastalarda akut koroner sendrom ile prezentasyon daha sıktır, ayrıca YKA bulunan hastaların uzun dönem prognostik izleminde sık anginal yakınma tespit edilmiştir ancak AM oranı düşük saptanmıştır.²³ Kardiyak sendrom X tanılı hastaların TFC sayıları kontrol grubu ile karşılaştırılmış ve sonuçta KSK patolojisine bağlı TFC sayısında artış olmadığı saptanmıştır.²⁴ Yavaş koroner akım hastalarında artmış saptanan TFC sayısının KSK hastalarında normal bulunması aslında bu iki fenomenin birbirinden farklı patolojik mekanizmalara sahip olduğunu ve aynı perspektifte değerlendirilmemesi gerektiğini göstermektedir.

Bizim çalışmamızda koroner anjiyografi ile normal koroner arterler saptanan bireylerin hepsinin tamamen normal sürece dahil olmayıp %29,1 hastada YKA, %27,9 hastada KSK kriterleri ve %9,7 hastada her iki patofizyolojik sürece ait bulguların olduğu tespit edilmiştir. Bu hasta gruplarının tamamen normal bireylerden farklı olarak ele alınarak takip ve tedavilerinin planlanması oldukça önemlidir. Çalışmamızın popülasyonumuzdaki tüm gruplarda yaş açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır ancak literatür ile uyumlu olarak ortalama yaş aralığı 40-50 olarak saptanmıştır. Cinsiyet açısından ise KSK grubunda kadın, YKA grubunda ise erkek cinsiyet literatür ile uyumlu olarak daha fazla

saptanmı tır, mikrovasküler disfonksiyonun daha ciddi düzeylerde oldu unu dü ündü ümüz hem KSX kriterlerine sahip hemde YKA bulunan grupta erkek cinsiyet anlamlı olarak fazla görülmekte ve bu grupta di erlerinden farklı olarak sigara içicili i ve di er risk faktörleri daha fazla saptanmı tır ve olasılıkla risk faktörleri fazla olan, sigara içen, orta ya lı erkekler YKA ve mikrovasküler angina pectoris için yüksek risk altındadırlar, aynı ekilde bu grup hastalar ilerleyen dönemde koroner kalp hastalı ı için de artmı riske sahiptirler. Hem KSX hemde YKA kriterleri bulunan grupta özellikle anterior bölgede olmak üzere iskemik EKG bugularının anlamlı olarak daha fazla olması mikrovasküler disfonksiyon ve endotel disfonksiyonu gibi patolojik süreçlerin daha ciddi düzeyde oldu unu gösteren bir belirteçdir ve bu hasta grubunun gelecek dönem kardiyovasküler olaylar açısından riskli grupta oldu u dü ünülerek agresif tedavi modelleri seçilmelidir.

Kardiyovasküler risk faktörleri açısından çalı ma populasyonları arasında cinsiyet dı ında anlamlı farklılık saptanmadı, bu da gösteriyor ki aslında endotelial veya mikrovasküler disfonksiyona en erken ve en agresif ekilde etki eden risk faktörü cinsiyet ve sigara'dır.

Sadece HDL kolesterol düzeylerinin KSX+YKA grubunda anlamlı olarak daha dü ük saptanması, koroner kalp hastalı ı açısından çok önemli olan bu risk faktörünün göz ardı edilmemesi gerekti ini göstermektedir. Aslında klinik pratikte yüksek LDL kolesterol seviyesine yönelik tanı ve tedavi çalı malarının gölgesinde kalan dü ük HDL risk faktörü koroner olaylarla en az yüksek LDL kolesterol düzeyi kadar ilgilidir ve tedavi amaçlarımızdan birisi olmalıdır.

Çalı mamızda kullanılan tanısal testlerden EST ve MPS'nin tanı de eri sırasıyla tüm hasta popülasyonu için %70 - %66, YKA hasta grubu için %43 - %38 olarak saptanmı tır, görüldü ü gibi sonuçlar arasında anlamlı farklılık olmamasına kar ın EST tanı de erleri daha yüksek saptanmı tır. Miyokard perfüzyon sintigrafisinin pozitif kestirim de erlerinin EST'den daha yüksek saptanmasına kar ın (%38 - %25), yalancı pozitiflik

oranında daha fazla olu u dikkat çekicidir (%61 - %27). Bu durum olasılıkla MPS'nin yorumlanmasındaki subjektiviteye ve sık rastlanan atenüasyonların atlanmasına ba lıdır.

Literatür ile uyumlu olarak YKA fenomeni sıklıkla bir koroner arterde ve en sık LAD koroner arterde saptanmı tır. Yava koroner akım yaygınlı ı tüm parametrelerde oldu u gibi KSX+YKA grubunda daha fazla saptanmı tır.

Tüm bu bulgular ve YKA fenomenine sahip hastaların normal bireylerden daha sık akut koroner sendrom ile prezentasyonu, ayrıca uzun dönem prognostik izlemde sık anginal yakınma tespit edildi i²³ dü ünülecek olursa öncelikle KSX+YKA özellikleri ta ıyan, ardından da YKA özellikleri ta ıyan hasta grupları dikkatli de erlendirilmeli takip ve tedavide bu hastalara özen gösterilmelidir.

Yava koroner akım tanısında kullanılan TFC de erleri YKA bulunan popülasyonda di er gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulundu, KSX grubunda ise literatür ile uyumlu olarak TFC de erleri normal grupla benzer ekilde artmamı olarak saptandı.²⁴ Bu verilere göre YKA fenomeni tanısında TFC de erleri oldukça de erlidir. Çalı ma popülasyonundaki hastaların tümü pozitif MPS'ne sahip olmaları nedeniyle yapılan analizlerde, MPS'nde iskemi saptanan koroner arter sahaları ile major kardiyovasküler risk faktörlerinin kar ıla tırılmasında dislipidemi bulunmayan hastalarda LAD'nin besledi i sahada anlamlı olarak daha az pozitif MPS sonuçları bulunmu tur, bunun dı nda herhangi bir farklılı a rastlanmamı tır.

Miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi bulunan alanlar ile EKG ve EST gibi noninvaziv testlerin kar ıla tırılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamı tır yani EST'nin sonucu veya EKG'de iskemi varlı ı ile MPS'de olabilecek iskemi arasında bir ili ki sözkonusu de ildir.

Tüm bu veriler ı ı nda normal KAG'ye sahip bireylerde tipik angina pectoris varlı ı, EST pozitifli i ve YKA kriterlerinin bulunması durumunda epikardiyal koronerler normal olsa dahi klinik tablo mikrovasküler angina

pektoris olarak kabul edilerek takip ve tedavi planlarının daha dikkatli yapılması gerekmektedir. Unutulmamalıdır ki bu hasta grupları gelecek dönemlerde artmış kardiyovasküler olay riskine sahiptirler ve özellikle YKA fenomeni bulunan hastalar KAH e de eri olarak kabul edilmelidir.

VI. SONUÇ VE ÖNER LER

- Çalı mamızda KAG ile normal koroner arterler saptanan bireylerin hepsinin tamamen normal sürece dahil olmayıp %29,1 hastada YKA, %27,9 hastada KSX kriterleri ve %9,7 hastada her iki patofizyolojik sürece ait bulguların oldu u tespit edilmi tir.
- Ya açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmamı tır ancak literatür ile uyumlu olarak ortalama ya aralı ı 40-50 olarak saptanmı tır.
- Cinsiyet açısından ise KSX grubunda kadın (%70,2), YKA grubunda ise erkek cinsiyet (%66.7) literatür ile uyumlu olarak daha fazla saptanmı tır.
- Mikrovasküler disfonksiyonun daha ciddi düzeylerde oldu unu dü ündü ümüz hem KSX kriterlerine sahip hemde YKA bulunan grupta, erkek cinsiyet anlamlı olarak fazla görölmekte (%75,0) ve bu grupta di erlerinden farklı olarak sigara içicili i (%68,8) ve di er risk faktörleri daha fazla saptanmı tır (diyabetes mellitus %75.0, hipertansiyon %75,0, dislipidemi %68.8) ve olasılıkla risk faktörleri fazla olan, sigara içen, orta ya lı erkekler YKA ve mikrovasküler angina pectoris için yüksek risk altındadırlar, aynı ekilde bu grup hastalar ilerleyen dönemde koroner kalp hastalı ı ve komplikasyonlari için de artmı riske sahiptirler.
- Hem KSX hemde YKA kriterleri bulunan grupta özellikle anterior bölgede olmak üzere iskemik EKG bugularının anlamlı olarak daha fazla olması (%68,7) mikrovasküler disfonksiyon ve endotel disfonksiyonu gibi patolojik süreçlerin daha ciddi düzeyde oldu unu gösteren bir belirteçdir ve bu hasta grubunun gelecek dönem kardiyovasküler olaylar açısından riskli grupta oldu u dü ünülerek agresif tedavi modelleri seçilmelidir.
- Endotelyal veya mikrovasküler disfonksiyona en erken ve en agresif ekilde etki eden risk faktörü cinsiyet ve sigaradır.

- Düşük HDL kolesterol düzeyi, koroner olaylarla en az yüksek LDL kolesterol düzeyi kadar ilgilidir ve tedavi amaçlarımızdan birisi olmalıdır.
- Çalı mamızda kullanılan tanısal testlerden EST ve MPS'nin tanı de eri sırasıyla tüm hasta popülasyonu için %70 - %66, YKA hasta grubu için %43 - %38 olarak saptanmıştır, görüldü ü gibi sonuçlar arasında anlamlı farklılık olmamasına karşın EST tanı de erleri daha yüksek saptanmıştır. Miyokard perfüzyon sintigrafisinin pozitif kestirim de erlerinin EST'den daha yüksek saptanmasına karşın (%38 - %25), yalancı pozitiflik oranında daha fazla olu u dikkat çekicidir (%61 - %27). Bu durum olasılıkla MPS'nin yorumlanmasındaki subjektiviteye ve sık rastlanan atenüasyonların atlanmasına ba lıdır.
- Normal koroner anjiograma sahip hastaların sadece %33,3'ü tamamen normal kriterlere sahiptir, geriye kalan %67,7 hastada mikrovasküler angina yelpazesinde bulunan KSX ve/veya YKA bulunmaktadır.
- 12 derivasyon EKG KSX ve/veya YKA tanısında yeterli bilgi vermemektedir, ancak anterior bölgede iskemik EKG bulguları olan hastalarda mikrovasküler disfonksiyon daha sık izlenmektedir.
- Yava koroner akıma sahip hastalarda YKA fenomeni sıklıkla tek koroner arterde (%42.7) ve en sık LAD koroner arterde (%52.1) saptanmaktadır.
- Yava koroner akım yaygınlığı arttıkça MPS ve EST pozitifliği artmakta ve bu hastalarda daha sık anginal yakınma bulunmaktadır.
- Ara tırmamızda koroner anjiografi ile normal koroner arterler saptanan hastaların büyük bir kısmında mikrovasküler angina nedeni olan KSX veya YKA fenomeni bulunmaktadır (%67.7). Özellikle mikrovasküler angina nedeni olabilecek bu hasta

gruplarının tedavisiz kalmamaları, ayrıca takiplerinin gelecek dönem artmı kardiyovasküler riskleri gözönünde bulundurularak daha dikkatli yapılması uygun olacaktır.

VII. ÖZET

Bu retrospektif çalı mada, normal koroner anjiyografiye sahip 165 hastada koroner akım özellikleri ara tırıldı. EST ve MPS tetkiklerine yapılmı olan tüm hastalarda bu test sonuçlarının özgüllük, duyarlılık , (+) ve (-) kestirim de erleri ile tanı duyarlılı ı ara tırılmı tır. Çalı mada EST, MPS, TFC sonuçları ve major koroner risk faktörleri arasındaki ili ki ara tırılmı tır.

Ba ka merkez ve laboratuvarlarda yapılmı tetkikler ve/veya koroner anjiografisi bulunanlar, sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (LVEF<%40), ciddi kalp kapak hastalı ı, hemodinamik olarak anlamlı aritmi, kontrolsüz hipertansiyon, malignite, daha önce revaskülarizasyon öyküsü bulunanlar, kardiyomiyopati, akut koroner sendrom, ciddi kronik böbrek yetmezli i (serum Kr>2.0 ml/dk), karaci er, renal ve tiroid fonksiyon bozuklu u olanlar, gebelik, sol ventrikül konsantrik hipertrofisi olan hastalar çalı ma dı nda bırakılmı tır

Sonuçta; koroner anjiyografi ile normal koroner arterler saptanan hastaların; %27,9'da KSX, %29,1'de YKA ve yakla ık %10'da her iki patolojik sürecin birlikte bulundu u mikrovasküler angina nedenleri saptanmı tır.

Bu hasta gruplarında EST ve MPS'nin tanı de erleri benzerdir. Yava koroner akım bulunan hastalarda EKG'de daha fazla iskemik bulgu oldu u ve daha fazla risk faktörü bulundu u saptanmı tır.

Özellikle mikrovasküler angina nedeni olabilecek bu hasta gruplarının tedavisiz kalmamaları ve takiplerinin gelecek dönem artmı kardiyovasküler riskleri gözönünde bulundurularak daha özenli yapılması uygun olacaktır.

VIII. SUMMARY

In this retrospective study , coronary flow features of the 165 subject having normal coronary artery was investigated. All of the subjects have EST and MPS and the diagnostic predictive values such as sensitivity , spesificity , (+) and (-) predictive values and diagnostic values was also researched. The correlation between the EST, MPS TFC results and major coronary risk factors were evaluated.

Patients with LVEF<40%, severe valvular disease, hemodynamically significant arrythimias, uncontrolled hypertension, malignancies, history of previous revascularization, cardiomyopathies, acute coronary syndromes, severe renal dysfunction, liver an d tyhroid disorders, pregnancy, and LV hypertrophy were excluded.

KSX and coronary slow flow was detected as 27,9% , 29,1% in study subjects , respectively. In 10% of the subject KSX and coronary slow flow were both found to be together.

Diagnostic value of EST and MPS were similar in the whole study and slow coronary flow patient groups. There were more risk factors and ischemic ECG changes in patients with slow coronary flow.

In summary, as potential causes for microvascular angina the KSX and slow coronary flow should not be left without treatment. These patients have still greater cardiovascular risk than the patients without microvascular dysfunction.

IX. KAYNAKLAR

- ¹ Onat A. Eri kinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. Editör: Onat A. TEKHARF Türk eri kinlerinde kalp sağlığı. İstanbul: ARGOS, 2005:20-27
- ² Öngen Z. Aterosklerozun patogenezi. Editör: Erol Ç. Klinik Kardiyoloji. Ankara: MN medikal&Nobel, 2004:1-17.
- ³ O'Rourke RA, Schland RC, Douglas JS. Kronik iskemik kalp hastalığına tanı ve yaklaşımları. Editör: Dursun AN, eds. Hurst's The Heart. İstanbul: AND Yayıncılık, 2002:1219.
- ⁴ Beller GA. İskemik kalp hastalığının noninvaziv tanısı. Editör: Dursun AN, eds. Crawford Kardiyoloji. İstanbul: AND Yayıncılık, 2003:231-239.
- ⁵ Binak K. Kardiyolojide invaziv tanı yöntemleri. Editör: Binak K. Teknik kardiyoloji. İstanbul: Form Reklam, 2001:311-340.
- ⁶ Franch RH, Douglas JS, King III SB, Kern MJ. Kardiyak kateterizasyon, koroner arteriografi ve koroner kan akım ve basınç ölçümleri. Editör: Dursun AN, eds. Hurst's The Heart. İstanbul: AND Yayıncılık, 2002:501-502.
- ⁷ İlerigelen B. Kardiyolojide invaziv olmayan tanı yöntemleri. Editör: Binak K. Teknik kardiyoloji. İstanbul: Form Reklam, 2001:193.
- ⁸ Saha GB. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. New York: Springer Verlag, 1998.
- ⁹ Kırış FS. Kardiyak görüntüleme kullanılan radyofarmasötik ajanlar ve görüntüleme protokolleri. T Klin Kardiyoloji 2003; 16:4-12.
- ¹⁰ N. Mutlukoca ve ark. , Miyokard perfüzyon sintigrafisi ile treadmill testi arasındaki iskemi bulgularının uyumu. Turk J Nucl Med 2007 ,16(S)
- ¹¹ 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: 735-42
- ¹² John F. Beltrame , Advance in understanding the mechanism of angina pectoris in cardiac syndrome X. European Heart Journal 2005; 26:946-948

-
- ¹³ Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries-A new angiographic finding. *Am Heart J* 1972; 84: 66-71
- ¹⁴ Sezgin AT, Sigirci M, Barutcu I. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 155-161
- ¹⁵ Mosseri M, Yorom 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; 7: 964-972
- ¹⁶ Mangieri M, Machiarelli G, Ciavolella M, Barilla F, Avella A, Martinotti A, et al. Slow coronary flow: Clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diag* 1996; 37: 375-381
- ¹⁷ Kurto lu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001; 87 (Suppl 8A): 777-779
- ¹⁸ Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Doven O, Katircibasi MT, Muslu N. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid rate atrial pacing in patients with coronary slow flow. *nt J Cardiol* 2004; 97(1): 35-41
- ¹⁹ Pekdemir H, Cin VG, Camsari A, Akkus MN, Doven O, Parmaksiz HT. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol* 2004; 59(2): 127-33
- ²⁰ Cin VG, Pekdemir H, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, Parmaksiz HT, Katircibasi MT, Doven O. Diffuse intimal thickening of coronary arteries in slow coronary flow. *Japan Heart J* 2003; 44: 907-919
- ²¹ Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: A distinct angiographic subgroup in Syndrome X. *Angiology* 2001; 52(8): 507-14
- ²² C. Michael Gibson et al. , TIMI Frame Count ; A Quantitative Method of Assessing Coronary Artery Flow , *Circulation* 1996;93:879-888
- ²³ John F. Beltrame Sananand B. Limaye John D. Horowitz , The Coronary Slow Flow Phenomenon – A New Coronary Microvascular Disorder *Cardiology* 2002;97:197–202

-
- ²⁴ .Özdo ru ve ark. , Kardiyak sendrom X hastalarında koroner akımın TIMI kare sayısı yöntemiyle de erlendirilmesi ve koroner akımı normal hastalarla kar ıla tırılması. Türk J Cardiol 2007; 10:107-109
- ²⁵ Robert C.Schlant, R. Wayne Alexander, et al: Anatomy of The Heart 1. 1994:59-111.
- ²⁶ Bassenge E, Heush G. Endothelial and neuro-humoral control of coronary blood flow in health and disease. Rev Physiol Biochem Pharmacol 1990; 116: 77-165
- ²⁷ Marcus ML. The Coronary Circulation in Health and Disease New York:McGraw-Hill;1983
- ²⁸ Froelicher VF, Myers J: exercize and the heart. 4th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 2000
- ²⁹ Rowell LB. Human Circulation: Regulation During Physical Stres, Oxford University Press, Toronto 1986, pp 252-357.
- ³⁰ Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: Diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Ann Intern Med 1998;128:965–974.
- ³¹ Gibbons et al. 2002 ACC/AHA Task Force on Exercise Testing Practice Guidelines American College of Cardiology Foundation - www.acc.org, American Heart Association - www.americanheart.org , J Am Coll Cardiol
- ³² Okin PM, Kligfield P. Heart rate adjustment of ST segment depression and performance of the exercise electrocardiogram: a critical evaluation. J Am Coll Cardiol 1995; 25:1726–1735.
- ³³ Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, et al. Exercise standards: A stattements for health professionals from the American Heart Association. Revised Circulation 1995;91;580–632
- ³⁴ Fletcher GF, Balady G, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association Writing Group: special report. Circulation 1995;91:580-615
- ³⁵ Hlatky MA, Boineau RE, Higginbotham MB, et al. A brief selfadministered questionnaire to determine functional capacity (the Duke Activity Status Index). Am J Cardiol 1989;64:651-4.

-
- ³⁶ Bernard R. Exercise stress testing. In: Braunwald E. Heart Disease A textbook of the Cardiovascular Medicine, 5th ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996, pp 153–177.
- ³⁷ Schneider CA, Helmig AK, Baer FM, et al. Significance of exercise-induced ST segment elevation and T-wave pseudonormalization for improvement of function in healed Q wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 82:148-153.
- ³⁸ Graettinger W, Smith D, Neutel J, et al. Influence of LV chamber size on maximal heart rate. *Circulation* 1991;84:181–187
- ³⁹ Hartley LH, Vogel JA, Cruz JC. Reduction of maximal exercise heart rate at altitude. *J Appl Physiol* 1974;36:362–365.
- ⁴⁰ Ellestad MH: Stress Testing: Principles And Practice, 4th ed. Philadelphia, FA Davis, 1996
- ⁴¹ Miyai N, Arita M, Miyashita K, et al.: Blood Pressure Response to Heart Rate During Exercise Test and Future Hypertension. *J Hypertension* 2002;39:761
- ⁴² Lauer M, Mehta R, Pashkow F, et al. Association of chronotropic incompetence with echocardiographic ischemia and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1280–1286.
- ⁴³ Dubach P, Froelicher VF, Klein J, et al. Exercise induced hypotension in male population: Criteria, causes and prognosis. *Circulation* 1988;78:1380–1387.
- ⁴⁴ Reman A, Zelos G, Andrews NP, et al: Blood Pressure Changes During Transient Myocardial ischemia: insight into Mechanism. *J Am Cardiol* 1997;30:1249
- ⁴⁵ Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH; Cardiac System. Thrall JH eds. *The Requisites Nuclear Medicine*. 3th ed. USA, Mosby Inc. 2006; 450-507.
- ⁴⁶ Mahmarian JJ, Boyce TM, Goldberg RK, Coca Nougher MK, Roberts R, Verani M: Quantitative exercise Thallium-201 single photon emission computed tomography for the enhanced diagnosis of ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15-318-329

-
- ⁴⁷ Tamaki N, Yonekura Y, Mukai F, Kodama S, Kadora K, Kambara H, Kawai L, Torizuka K: Stress Thallium-201 transaxial emission tomography quantitative vs qualitative analysis for evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4: 1213-1221.
- ⁴⁸ Rozanski A, Berman DS,: Efficacy of cardiovascular nuclear medicine exercise studies. *Sem Nucl Med* 1987; 27: 104.
- ⁴⁹ Braunwald's Heart Disease, 8th Edition - A Textbook of Cardiovascular Medicine
- ⁵⁰ Kırac FS. iskemik kalp hastalığı tanı ve izlenmesinde nukleer kardiyolojinin önemi. *Galenos* 1999; 3:11-19.
- ⁵¹ Gould KL, Lipscomb K: Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974; 34:50.
- ⁵² Cannon RO. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992;85;883-892
- ⁵³ Likoff W, Segal BL, Kasparian H: paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Engl J Med* 1967;276:1063-1066
- ⁵⁴ Kemp HG, Elliott WC, Gorlin R: The anginal syndrome with normal coronary arteriography. *Trans assoc Am Phy* 1967;80: 59-70
- ⁵⁵ Kemp HG Jr, Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med* 1973;54:735-742
- ⁵⁶ Cannon RO, Epstein SE: Mikrovasküler angina as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am j cardiol* 1988;61:1338-1343
- ⁵⁷ Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries. *Heart* 2004;90:457-463
- ⁵⁸ The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehl002 , The European Society of Cardiology 2006
- ⁵⁹ Tweddel AC, Hutton WM. Thallium scans in syndrome X. *Br Heart J* 1992 ;68 48-50

-
- ⁶⁰ Berger HJ, Sanhds MJ, Davies RA, et al. Exercise left ventricular performance in patients with chest pain, ischaemic appearing exercise electrocardiograms, and angiographic normal coronary arteries. *Ann Intern Med* 1981 ;94 186-191
- ⁶¹ Kaul S, Newell JB, Chesler DA, et al. Quantitative thallium imaging findings in patients with normal coronary angiographic findings and clinically normal subjects. *Am J Cardiol* 1986; 57 509-512
- ⁶² Rosano GMC, Mavrogeni SI, Kaski JC. Reduced uptake and wash-out of thallium in patients with syndrome X. *Br Heart J* 1994 ;71 (suppl) 64
- ⁶³ Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:499–506
- ⁶⁴ John F. Beltrame , Advance in understanding the mechanism of angina pectoris in cardiac syndrome X. *European Heart Journal* 2005; 26, 946-948
- ⁶⁵ E.A.Asbury, P.Collins, Cardiac syndrome X. *Int J Clinical Pract* 2005; 59:9 1063-1069
- ⁶⁶ Botker HE, Moller N, Ovesen P, Mengel A, Schmitz O, Orskov H, Bagger JP. Insulin resistance in microvascular angina (syndrome X) *Lancet* 1993;342:136-40
- ⁶⁷ Rosano GM, Collins P, Kaski JC, Lindsay DC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA. Syndrome X in women is associated with oestrogen deficiency. *Eur Heart J* 1995;16:610-4
- ⁶⁸ Opherk D, Zebe H, Weihe E, Mall G, Durr C, Gravert B, Mehmel HC, Schwarz F, Kubler W. Reduced coronary dilator capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981;63:817-25
- ⁶⁹ Cannon RO, Bonow RO, Bacharach SL, Gren MV, Rosing DR: Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries, and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 1985;71:218-226
- ⁷⁰ Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1993;328:1659–1664

-
- ⁷¹ Böttcher M, Bøtker HE, Sonne H, Nielsen TT, Czernin J. Endothelium-dependent and-independent perfusion reserve and the effect of L-arginine on myocardial perfusion in patients with syndrome X. *Circulation* 1999;99:1795-801
- ⁷² Motz W, Vogt M, Rabenau O, Scheler S, Luckhoff A, Strauer BE. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1991;68:996-1003
- ⁷³ Cannon RO, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Angina caused by reduced vasodilator reserve of the small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1359-73
- ⁷⁴ Chauhan A, Mullins PA, Taylor G, Petch MC, Schofield PM. Effect of hyperventilation and mental stress on coronary blood flow in syndrome X. *Br Heart J* 1993;69:516-24
- ⁷⁵ Bugiardini R, Pozzati A, Ottani F, Morgagni GL, Puddu P. Vasotonic angina: a spectrum of ischemic syndromes involving functional abnormalities of the epicardial and microvascular coronary circulation. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:417-25
- ⁷⁶ Sax FL, Cannon RO 3rd, Hanson C, Epstein SE. Impaired forearm vasodilator reserve in patients with microvascular angina. Evidence of a generalized disorder of vascular function? *N Engl J Med* 1987;317:1366-70
- ⁷⁷ Lagerqvist B, Sylven C, Waldenstrom A. Lower threshold for adenosine-induced chest pain in patients with angina and normal coronary angiograms. *Br Heart J* 1992;68:282–285
- ⁷⁸ Shapiro LM, Crake T, Poole-Wilson PA. Is altered cardiac sensation responsible for chest pain in patients with normal coronary arteries? Clinical observations during cardiac catheterization. *BMJ* 1988;296:170–171
- ⁷⁹ Cannon RO, Cattau EL, Yakshe PN: Coronary flow reserve oesophageal motility, and chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries. *Am J Med* 1990;88:217-222
- ⁸⁰ Richter JE, Barish CF, Castell DO: Abnormal sensory perception in patients with oesophageal chest pain. *Gastroenterology* 1986;91:845-846

-
- ⁸¹ Bradley LA, Richter JE, Scarinci IC, Haile JM, Schan CA: Psychosocial and Psychophysical assessments of patients with unexplained chest pain. *Am J Med* 1992;92:65-73
- ⁸² Crea F, Lanza GA. Angina pectoris and normal coronary arteries. *Heart* 2004;90:457-463
- ⁸³ 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;25:807-14
- ⁸⁴ Fragasso G, Chierchia SL, Pizzetti G, et al. Impaired left ventricular filling Dynamics in patients with angina and angiographically normal coronary arteries: effect of beta adrenergic blockade. *Heart* 1997;77(1):32-39
- ⁸⁵ Bugiardini R, Borghi A, Biagetti L, Puddu P. Comparison of verapamil versus propranolol therapy in syndrome X. *Am J Cardiol* 1989;63(5): 286-290
- ⁸⁶ Cannon R, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small-vessel coronary artery disease and abnormal vasodilator reserve. *Am J Cardiol* 1985;56: 242–6
- ⁸⁷ Elliott PM, Krzyzowska-Dickinson K,Calvino R, Hann C, Kaski JC. Effect of oral aminophylline in patients with angina and normal coronary arteriograms (cardiac syndrome X). *Heart* 1997;77:523–526
- ⁸⁸ Yoshio H, Shimizu M, Kita Y, Ino H, Kaku B, Taki J, Takeda R. Effects of short-term aminophylline administration on cardiac functional reserve in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1547–1551
- ⁸⁹ Cannon RO, Quyyumi AA, Mincemoyer R, Stine AM, Gracely RH, Smith WB, Geraci MF, Black BC, Uhde TW, Waclawiw MA, Maher K, Benjamin SB. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1994;330:1411–1417
- ⁹⁰ Rosano GM, Peters NS, Lefroy D, Lindsay DC, Sarrel PM, Collins P, Poole-Wilson PA.. 17 B-estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1996;28: 1500–5

-
- ⁹¹ Kaski JC, Rosano G, Gavrielides S, Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol* 1994;23: 652–7
- ⁹² Pizzi C, Manfrini O, Fontana F, Bugiardini R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in cardiac syndrome X. Role of superoxide dismutase activity. *Circulation* 2004;109:53–8
- ⁹³ Chen JW, Hsu NW, Wu TC, et al. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2002;90:974–82
- ⁹⁴ 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;25:807-14
- ⁹⁵ Holdright DR, Lindsay DC, Clarke D, Fox K, Poole-Wilson RA, Collins P. Coronary flow reserve in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Br Heart J* 1993;70: 513-9
- ⁹⁶ Gupta MP, Zoneraich S, Zeitlin W, Zoneraich O, D'Angelo W. Scleroderma heart disease with slow flow velocity in coronary arteries. *Chest* 1975; 67(1): 116-9
- ⁹⁷ Tebbe U, Neuhaus KL, Kreuzer H. Slow flow in the coronary artery system and ST elevation in the ECG in the left atrium catheterization. *Z Kardiol* 1984; 73(12): 789-91
- ⁹⁸ Van Lierde J, Vrolix M, Sionis D, DeGeest H, Piessens J. Lack of evidence for small vessel disease in a patient with “slow dye progression” in the coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991; 23(2): 117-20
- ⁹⁹ Mangieri E, Macchiarelli G, Ciavolella M, et al. Slow coronary flow: clinical and histopathological features in patients with otherwise normal epicardial coronary arteries. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1996; 37(4): 375-81
- ¹⁰⁰ Beltrame JF, Turner SP, Leslie SL, Solomon P, Friedman SB, Horowitz JD. The angiographic benefits of mibefradil in the coronary slow flow phenomenon. *JACC* 2004;44(1): 57-62

-
- ¹⁰¹ Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: A distinct angiographic subgroup in Syndrome X. *Angiology* 2001;52(8): 507-14
- ¹⁰² Nakatani S, Yamagishi M, Tavaai J, et al. Assessment of coronary artery distensibility by intravascular ultrasound application of simultaneous measurement of luminal area and pressure. *Circulation* 1995; 91:2904-10
- ¹⁰³ Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenager and young adults: evidence from intravascular ultrasound study. *Circulation* 2001; 103: 2705-10
- ¹⁰⁴ Sezgin AT, Sigirci M, Barutcu I. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 155-161
- ¹⁰⁵ Pekdemir H, Cicek D, Camsari A, et al. The relationship between plasma endothelin-1, nitric oxide levels, and heart rate variability in patients with coronary slow flow. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2004; 9(1): 24-33
- ¹⁰⁶ Yaymaci B, Dagdelen S, Bozbuga N, Demirkol O, Say B, Guzelmeric F, Dindar I. The response of the myocardial metabolism to atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol* 2001; 78(2): 151-6
- ¹⁰⁷ Turkmen M, Barutcu I, Esen AM, Karakaya O, Esen O , Basaran Y. Comparison of exercise QRS amplitude changes in patients with slow coronary flow versus significant coronary stenosis. *Jpn Heart J* 2004;45: 419-428
- ¹⁰⁸ Cesar LA, Ramires JA, Serrana Junior CV, Meneghetti JC, et al. Slow coronary runoff in patient with angina pectoris: clinical significance and thalium-201 scintigraphic study. *Braz Med Biol Res* 1996; 29(5): 605-13
- ¹⁰⁹ Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JB. The coronary slow flow phenomenon –a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97(4): 197-202
- ¹¹⁰ Burckhart BA, Mukerji V, Alpert MA. Coronary artery slow flow associated with angina pectoris and hypertension—a case report. *Angiology* 1998;49(6); 483-7

-
- ¹¹¹ Kapoor A, Goel PK, Gupta S. Slow coronary flow—a cause for angina with ST elevation and normal coronary arteries. A case report. *Int J Cardiol* 1998; 67(3): 257-61
- ¹¹² Atak R, Turhan H, SEzgin AT; et al. Effects of slow coronary artery flow on QT interval duration and dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003; 8(2): 107-11
- ¹¹³ Yazıcı M, Demircan S, Aksakal E ve arkadaşları. Yavaş koroner akımlı hastalarda Plazma insülin , glukoz, lipid düzeyleri ve düzeltilmiş TIMI kare sayısı ile ilişkisi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3: 222–6
- ¹¹⁴ The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction Trial. *N Eng J Med* 1985;312: 932-36
- ¹¹⁵ The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993; 329: 673-82
- ¹¹⁶ The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tPA, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1993; 329: 1615-1622
- ¹¹⁷ Van De Werf F. Discrepancies between the effects of coronary reperfusion on survival and left ventricular function. *Lancet* 1989; 1: 1367-69
- ¹¹⁸ Vogt A; von Essen, Tebbe U, et al. Impact of early reperfusion status of the infarct related artery on short-term mortality after thrombolysis for acute myocardial infarction: retrospective analysis of four German multicenter studies. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1391-95
- ¹¹⁹ Karagonius L, Sorensen SG, Menlove RL, Moreno F, Anderson JL, for the TEAM-2 Investigators. Does thrombolysis in myocardial infarction perfusion grade 2 represent a mostly patent artery or a mostly occluded artery? Enzymatic and electrocardiographic evidence from the TEAM-2 study. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1-10
- ¹²⁰ Cannon CP, McCabe CH, et al and the TIMI-4 Investigators. Comparison of front loaded recom. tPA, anistreplase, and combination thrombolytic therapy for acute myocardial infarction.: results of TIMI-4 trial. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1602-10

¹²¹ Demirkol MO, Yaymaci B, Mutlu B. Dipyridamol myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patient with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2002;13(4): 223-9