



**T.C.**

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**MİYOKART İSKEMİSİ OLAN KARARLI KORONER ARTER  
HASTALARINDA LEZYON LOKALİZASYONUNUN VE İSKEMİK  
MİYOKART KİTLESİ BÜYÜKLÜĞÜNÜN ARİTMİ PARAMETRELERİ  
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. F. Erkam OLGUN**

**Tez Danışmanı**

**Prof. Dr. Bilal BOZTOSUN**

**İSTANBUL - 2016**

## ÖNSÖZ

*Asistanlık eğitimim süresince engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, bizlere yol gösteren başta Ana Bilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Bilal BOZTOSUN'a ve değerli hocalarım Prof. Dr. İrfan BARUTÇU ve Prof. Dr. Fethi KILIÇASLAN'a;*

*Bu tezin planlanması ve oluşturulmasında bilgi ve düşüncelerini benimle paylaşan, klinik gelişimimde büyük katkıları olan, sevgili ablam Yrd. Doç.Dr. Filiz KIZILIRMAK YILMAZ'a,*

*Tezimin hazırlanmasında ve özellikle istatistik analizi sürecinde bana büyük desteği olan Doç. Dr. Tayyar GÖKDENİZ'e,*

*Uzmanlık eğitimim boyunca hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen, seminerleriyle ufkumu genişleten, tecrübelerinden her daim yararlandığım Yrd.Doç.Dr. İbrahim Oğuz KARACA, Yrd.Doç.Dr. Hacı Murat GÜNEŞ, Yrd.Doç.Dr. Ekrem GÜLER, Yrd.Doç.Dr. Beytullah ÇAKAL, Yrd.Doç.Dr. Mehmet Onur Omaygenç, Yrd.Doç.Dr. Gamze BABUR GÜLER, Yrd.Doç.Dr. Sinem DENİZ ÇAKAL ve Yrd.Doç.Dr. Gültekin Günhan DEMİR'e,*

*Birlikte çalışmaktan sevinç ve onur duyduğum, kliniği aile ortamı yapan tüm asistan, hemşire, anjio teknisyeni, yardımcı sağlık personeli ve sekreter arkadaşlarıma,*

*Asistanlığım süresince sevgi ve destekleriyle her an yanımda hissettiğim biricik eşim ve kıymetli aileme*

**TEŞEKKÜR EDERİM...**

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
TABLO DİZİNİ .....	iv
ŞEKİL DİZİNİ .....	v
KISALTMALAR .....	vi
ÖZET .....	viii
ABSTRACT .....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI .....	3
2.1.1. Tanım .....	3
2.1.2. Epidemiyoloji .....	3
2.1.3. Risk Faktörleri .....	5
2.1.3.a. Sigara .....	5
2.1.3.b. Hipertansiyon .....	6
2.1.3.c. Obezite ve Hareketsiz Yaşam .....	6
2.1.3.d. Dislipidemiler .....	8
2.1.3.e. İnsülin Direnci, Diyabet ve Metabolik Sendrom .....	9
2.1.3.f. Mental Stres ve Depresyon .....	10
2.1.3.g. Lipoprotein (a) .....	10
2.1.3.h. Hs C-Reaktif Protein .....	11
2.1.3.i. Homosistein .....	12

2.2. KARARLI KORONER ARTER HASTALIĞI .....	13
2.2.1. Anjina Pectoris .....	14
2.2.1.1. Anjina Pectoris Sınıflaması .....	16
2.2.1.2. Göğüs Ağrısı Nöral İletim Mekanizması .....	17
2.2.1.3 Anjina Pectoris Patofizyolojisi .....	18
2.2.1.4. Anjina Pectoris Ayırıcı Tanısı .....	20
2.2.1.5. Anjina Ekvivalanları .....	23
2.2.2. Sessiz Miyokart İskemisi .....	23
2.2.3. Koroner Arter Hastalığı Prognozu ve Risk Belirlenmesi .....	25
2.2.4. Koroner Arter Lezyon Yaygınlığı ve Gensini Skorum Sistemi .....	27
2.2.5. Kararlı Koroner Arter Hastalığı'nda Koroner Anjiyografi Endikasyonları	30
2.3.GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE KORONER ANJİYOĞRAFİ VE PERKÜTAN	32
GİRİŞİMLER .....	
2.4.ANİ KARDİYAK ÖLÜM .....	36
2.4.1. Tanımlar .....	36
2.4.2. Epidemiyoloji .....	37
2.4.3. Ani Kardiyak Ölüm Risk Faktörleri .....	39
2.4.4. Ani Kardiyak Ölüm Patofizyolojisi .....	41
2.4.5. Ani Kardiyak Ölüm Etiyolojisi .....	43
2.4.6. AKÖ Risk Belirteçleri .....	51
2.5. KORONER ANJİYOĞRAFİ GÖRÜNTÜLERİ ÜZERİNDEN İSKEMİ	
ALTINDAKİ MİYOKART DOKUSU YÜZDESİNİN HESAPLANMASI .....	53
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEMLER .....</b>	<b>56</b>
<b>4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ .....</b>	<b>61</b>
<b>5. BULGULAR .....</b>	<b>62</b>
<b>6. TARTIŞMA .....</b>	<b>71</b>
<b>7. ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI .....</b>	<b>75</b>
<b>8. SONUÇ .....</b>	<b>76</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>77</b>
<b>10. ETİK KURUL ONAYI .....</b>	<b>99</b>

## TABLO DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
<b>Tablo 1.</b> Göğüs ağrısının geleneksel klinik sınıflaması .....	16
<b>Tablo 2.</b> Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti AP Ciddiyetinin Sınıflandırılması.....	17
<b>Tablo 3.</b> Koroner arter hastalığı prognoz indeksi .....	27
<b>Tablo 4a.</b> Gensini skora indeksi hesaplanması; darlık skoru .....	28
<b>Tablo 4b.</b> Gensini skora indeksi hesaplanması; lezyon katsayısı .....	29
<b>Tablo 5.</b> Kararlı Koroner Arter Hastalığında Koroner Anjiyografi Endikasyonları	31
<b>Tablo 6.</b> Koroner Anjiyografi Komplikasyonları .....	32
<b>Tablo 7.</b> PKG Sonrası Olumsuz Sonuçların Klinik ve Anjiyografik Prediktörleri .....	35
<b>Tablo 8.</b> AKÖ riskini arttıran genetik faktörler .....	39
<b>Tablo 9.</b> AKÖ nedenleri ve gelişmesine katkıda bulunan faktörler .....	46
<b>Tablo 10.</b> Hedef lezyonun oluşturduğu iskemik miyokart yüzdesi .....	60
<b>Tablo 11</b> Çalışmaya Alınan Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri .....	62
<b>Tablo 12.</b> Hedef lezyonlara göre 3 gruba ayrılan hastaların karşılaştırılması .....	65
<b>Tablo 13.</b> Hedef lezyon grupları ile aralarında istatistiksel anlam olan verilerin Tukey testi ile yapılan Posthoc analiz sonuçları .....	66
<b>Tablo 14.</b> Tek damar stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda, iskemi altındaki miyokart yüzdesi ile elektrokardiyografik aritmi prediktörleri değişiminin korelasyon analizi.....	68
<b>Tablo 15.</b> Tek damar stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda, iskemi altındaki miyokart yüzdesi ile revaskülarizasyon öncesi ve sonrası elektrokardiyografik aritmi prediktörleri değişiminin korelasyon analizi .....	68

## ŞEKİL DİZİNİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
<b>Şekil 1.</b> Lokalizasyonuna göre göğüs ağrıları .....	<b>20</b>
<b>Şekil 2.</b> APPROACH Lezyon Skoru'nda ventrikül bölümlerinin yüzelendirilmesi	<b>55</b>
<b>Şekil 3.</b> QT ve Tp-Te intevallerinin ölçülmesi .....	<b>58</b>
<b>Şekil 4.</b> Tek damar hastalığı saptanarak perkütan koroner girişim uygulanmış hedef lezyonlar .....	<b>63</b>
<b>Şekil 5</b> Hedef lezyonlara göre 3 gruptaki hastaların LV EF ortalamaları dağılımı	<b>64</b>
<b>Şekil 6.</b> LAD için, iskemi altındaki miyokart yüzdesi ile elektrokardiyografik aritmi öngördürücüleri arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon analizi grafikleri .....	<b>69</b>
<b>Şekil 7.</b> LAD için, iskemi altındaki miyokart yüzdesi ile revaskularizasyon öncesi ve sonrası elektrokardiyografik aritmi öngördürücüleri değişimi arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon analizi grafikleri .....	<b>70</b>

## KISALTMALAR

**ACEi:** Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü

**AD:** Aort Darlığı

**AF:** Atriyal Fibrilasyon

**AKÖ:** Ani Kardiyak Ölüm

**AP:** Anjina Pektoris

**APPROACH Score:** “Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease” Skoru

**ARB:** Anjiyotensin Reseptör Blokeri

**ARVD:** Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi

**ATP:** Adenozin Tri-Fosfat

**BARI Myocardial Jeopardy Index:** “The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation” Miyokardiyal Jeopardy İndeksi

**BT:** Bilgisayarlı Tomografi

**CABG:** Koroner Arter Bypass Greftleme

**CRP:** C-Reaktif Protein

**Cx:** Sirkumfleks Arter

**DM:** Diabetes Mellitus

**EKG:** Elektrokardiyografi

**EKO:** Ekokardiyografi

**EMD:** Elektromekanik Disosiyasyon

**FFR:** Fraksiyonel Koroner Akım Rezervi

**GÖRH:** Gastro Özefagial Reflü Hastalığı

**HRV:** Kalp Hızı Değişkenliği

**hsCRP:** Yüksek Sensitif C- Reaktif Protein

**HT:** Hipertansiyon

**ICAM 1:** İnterselüler Adezyon Molekülü 1

**IDL:** Orta Dansiteli Lipoprotein

**IVUS:** İntravasküler Ultrasonografi

**KAH:** Koroner Arter Hastalığı

**KKAH:** Kararlı Koroner Arter Hastalığı  
**KKC:** Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti  
**KMP:** Kardiyomiyopati  
**LAD:** Sol Ön İnen Arter  
**LDL:** Düşük Dansiteli Lipoprotein  
**LMCA:** Sol Ana Koroner Arter  
**Lp(a):** Lipoprotein (a)  
**LV:** Sol Ventrikül  
**MI:** Miyokart İnfarktüsü  
**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme  
**NEA:** Nabızsız elektriksel aktivite  
**NO:** Nitrik Oksit  
**NSTEMI:** ST Segment Yükselmesi Olmayan Miyokart Enfaktüsü  
**NYHA:** New York Kalp Cemiyeti  
**PDA:** Arka İnen Arter  
**PKG:** Perkütan Koroner Girişim  
**PL:** Posterolateral Arter  
**RBBB:** Sağ Dal Bloğu  
**RCA:** Sağ Koroner Arter  
**SADS:** Ani Aritmik Ölüm Sendromu  
**SMİ:** Sessiz Miyokart İskemisi  
**STEMI:** ST Segment Elevasyonlu Miyokart İnfarktüsü  
**TG:** Trigliserit  
**TUİK:** Türkiye İstatistik Kurumu  
**VES:** Ventriküler Erken Vuru  
**VF:** Ventriküler Fibrilasyon  
**VLDL:** Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein  
**VT:** Ventriküler Taşikardi



## ÖZET

**Amaç:** Kararlı koroner arter hastalığında, hangi koroner arterdeki kritik darlığın daha aritmik olduğunu ve darlık bulunan arterin mi yoksa darlığa bağlı iskemi altında kalan miyokart dokusunun büyüklüğünün mü aritmi açısından daha önemli olduğunu elektrokardiyografi (EKG) üzerinde hesaplanan aritmi öngördürücüleri yardımıyla değerlendirmektir.

**Yöntem:** Ocak 2013-2016 tarihleri arasında koroner anjiyografisinde tek damar hastalığı saptanmış ve bu damara perkütan koroner girişim uygulanmış 183 hastadan, çalışmadan dışlanma kriterlerine sahip olmayan toplam 155 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma retrospektif olarak hastane kayıtları üzerinden yapıldı. Girişim öncesi ve sonrası çekilen EKG'lerde aritmi öngördürücülerinden TpTe intervali, QTc intervali ve TpTe/QT oranı hesaplandı. İskemi altındaki miyokart dokusu yüzdesi APPROACH skoru kullanılarak, koroner anjiyografi görüntüleri yardımı ile hesaplandı.

**Bulgular:** Hastaların 60 tanesinde izole LAD lezyonuna, 54 tanesinde izole Cx lezyonuna, 41 tanesinde izole RCA lezyonuna perkütan koroner girişim (PKG) uygulanmıştır. LAD lezyonlarının iskemi altında bıraktığı sol ventrikül miyokart dokusu yüzdesinin ( $34\pm 10$ ); Cx ( $17\pm 11$ ) ve RCA ( $21\pm 5$ )'nin iskemi altında bıraktığı miyokart dokusu yüzdelerinden anlamlı bir şekilde fazla olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). LAD lezyonu olan grupta; Cx ve RCA lezyonları olan gruplara göre preoperatif TpTe intervali, QTc intervali, TpTe/QT oranı yüksek saptandı ( $p<0,001$ ). Perkütan koroner girişim öncesi ve sonrası TpTe intervali ve TpTe/QT oranı farkı LAD lezyonu olan grupta Cx ve RCA lezyonu olan gruplardan anlamlı bir şekilde yüksek bulundu ( $p<0,001$ ).

**Sonuç:** Kararlı koroner arter hastalığında EKG üzerinden hesaplanan aritmi öngördürücülerinin, kritik LAD lezyonlarına sahip hastalarda yüksek saptandığı ve bu yüzden kritik LAD lezyonlarının diğer lezyonlardan daha aritmojen olabileceği görüldü. İskemik miyokart büyüklüğü arttıkça aritmojenitenin artabileceği saptandı. PKG öncesi ve sonrası aritmi parametrelerindeki değişim miktarı en fazla LAD lezyonlarında saptandı. EKG üzerinden hesaplanan aritmi parametreleri açısından revaskülarizasyondan en fazla fayda gören grubun kritik LAD darlığına sahip kararlı koroner arter hastaları olduğu gösterildi.

**Anahtar kelimeler:** Kararlı koroner arter hastalığı, perkütan koroner girişim, repolarizasyon anomalileri, TpTe intervali, QTc intervali, TpTe/QT oranı.

## ABSTRACT

**Aim:** In this study we aimed to evaluate the arrhythmogenic potential of the critical stenoses in stable coronary artery disease according to the distribution of the involved coronary artery and also whether magnitude of myocardial mass with ischemia or the diseased coronary artery were more closely associated with arrhythmia by means of arrhythmia predictors measured on ECG recordings.

**Methods:** We scanned 183 patients who underwent percutaneous coronary intervention for single vessel stable coronary artery disease between January 2013 and 2016. Hundred and fifty five patients of 183 patients met study inclusion criteria and were enrolled. This retrospective study was performed by collecting data from hospital records. Assigned indicators of increased arrhythmogenic risk as TpTe interval, QTc interval and TpTe/QT ratio were calculated on ECGs before and after the percutaneous coronary interventions. We calculated the anatomical myocardial area at risk of ischemia as a percentage of the LV myocardium volume for a given site of lesion with APPROACH score by assessing coronary angiography images.

**Results:** Percutaneous coronary interventions were performed for isolated LAD lesions in 60 patients, for isolated Cx lesions in 54 patients and for isolated RCA lesion in 41 patients. The percentage of left ventricular jeopardized myocardium in LAD lesions ( $34\pm 10$ ) was significantly higher than those in Cx ( $17\pm 11$ ) and RCA ( $21\pm 5$ ) lesions ( $p < 0,001$ ). When compared with Cx or RCA lesions group, preoperative TpTe interval, QTc interval and TpTe/QT ratio were significantly higher in LAD lesions group ( $p < 0,001$ ). The differences between TpTe intervals and TpTe/QT ratios measured before and after the percutaneous coronary intervention (PCI) of were significantly higher in patients with LAD lesions than patients with Cx and RCA lesions ( $p < 0,001$ ).

**Conclusion:** In patients with stable coronary artery disease, arrhythmia predictors calculated on ECG recordings were found to be higher in patients with critical LAD lesions and also it was seen that critical LAD lesions could be more arrhythmogenic than other lesions. We have found that the size of the ischemic myocardium was associated with increased arrhythmogenesis. Furthermore, patients with LAD lesions get the greatest benefit from revascularization in terms of arrhythmia predictors calculated on ECG.

**Key Words:** Stable coronary artery disease, percutaneous coronary intervention, repolarization abnormalities, TpTe interval, QTc interval, TpTe/Qt ratio.

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), epikardiyal koroner arterlerdeki anatomik ve patofizyolojik değişikliklere bağlı istirahat veya efor esnasında koroner kan akımının azalmasıyla oluşan, angina pectoristen akut koroner sendromlara kadar çeşitli semptom ve bulgularla ortaya çıkan ilerleyici bir hastalıktır (1). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olup, sıklığı giderek artmaktadır (2).

Koroner arterlere ait hastalıklar tüm ani kardiyak ölümlerin (AKÖ) %80'ini oluşturmaktadır. Koroner arter hastalıklarının çok büyük bir bölümü ateroskleroz zemininde gelişmektedir. KAH'da AKÖ; akut enfarktüse, enfarktüs olmaksızın koroner iskemiyeye veya miyokartta fibrozis, skar, sol ventrikül dilatasyonu gibi yapısal değişikliklerin gelişmesine bağlı olarak görülebilmektedir. Kardiyak arrest yaşamış hastaların sadece %19-38'inde enzimatik yöntemlerle enfarktüs tanısı konulabilmiştir (3).

AKÖ, genellikle koroner arter hastalığının ilk ortaya çıkış şekli olmaktadır. Aritmik AKÖ'lerin %85-90'ı bilinen ilk aritmi atağı esnasında olmakla birlikte %10-15'lik kısmı tekrarlayan olaylar sırasında olabilmektedir.

Kalp hızı değişkenliği (HRV), kalp hızı türbülansı, QT dispersiyonu, sinyal ortalamalı EKG, T dalga alternansı, baroreseptör duyarlılığı malign ventriküler aritmi gelişmesi riskini gösteren parametrelerdir. Miyokardiyal repolarizasyon üzerinde yapılan çalışmalarda; QT intervali, düzeltilmiş QT intervali ve QT dispersiyonunun aritmik olay gelişiminde etkili olan elektrokardiyografik indikatörler olduğu saptanmıştır. EKG üzerinde T dalgasının tepe noktasından bitim noktasına olan mesafe TpTe intervali olarak tanımlanmış olup repolarizasyonun transmural, apikobasal ve global dağılımını gösteren bir parametre olarak kullanılmaya başlanmıştır (4). Ayrıca ventriküler aritmi gelişmesi ve kardiyovasküler mortalite üzerinde uzamış TpTe süresinin öngördürücü olduğu gösterilmiştir (5). Bu parametrelere sonradan ilave olan TpTe/QT oranı kalp hızındaki değişikliklerden ve QT intervali varyasyonlarından etkilenmeksizin ventriküler repolarizasyon dağılımını göstermede kullanılabilmektedir (6).

TpTe intervali epikardiyal hücrelerin tümünün repolarize olarak tamamıyla uyarılabilir olduğu; M hücrelerinin repolarizasyona devam ettiği ve erken after-depolarizasyonlara hassas olduğu dönem olarak ifade edilmiştir (7). Uygun şartlar sağlandığında kritik erken after-depolarizasyonun; re-entran taşikardi başlatarak polimorfik VT veya VF indükleyebileceği bilinmektedir (8).

İlk olarak 1958 yılında Cleveland Clinic'te Dr. Mason Sones ve ekibi selektif koroner anjiyografi işlemini uygulamışlardır. O tarihten günümüze girişimsel kardiolojide selektif koroner anjiyografi, önemli bir tanı aracı olmaya devam etmiştir. Diğer görüntüleme yöntemlerindeki gelişmelere rağmen, koroner arter hastalığının saptanmasında koroner arteriyografi altın standart olmaya devam etmektedir (9). Koroner arter hastalığının tedavisinde kullanılan girişimsel yöntemler hastalığın tedavisinde devrim sayılmıştır. İlk defa 1977 yılında Gruentzig ve arkadaşları tarafından koroner arter hastalığının tedavisinde balon anjioplasti yöntemi kullanılmıştır (10).

Çalışmamızın amacı; kararlı koroner arter hastalığında (KKAH), hangi koroner arterdeki kritik darlığın daha aritmik olduğunu ve darlık bulunan arterin mi yoksa darlığa bağlı iskemi altında kalan miyokart dokusunun büyüklüğünün mü aritmi açısından daha önemli olduğunu elektrokardiyografi (EKG) üzerinde hesaplanan aritmi öngördürücüleri yardımıyla değerlendirmektir. Literatürde KKAH'da hangi lezyonun daha aritmik olduğu net olarak belirtilmemiş ve istirahat EKG'leri üzerinden hesaplanacak aritmi öngördürücüleri ile yapılmış çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızda hastaların perkütan koroner girişim (PKG) öncesi ve sonrası aritmi öngördürücülerindeki değişim miktarı hesaplanacak ve bu değişimin hangi koroner arter revaskülarizasyonu sonrası en yüksek oranda olacağı belirlenecektir. KKAH'da lezyonun bulunduğu koroner artere göre aritmik olayların öngörülebilmesinde ve bu olayların önlenmesi amacıyla hedef lezyona revaskülarizasyon planlanmasında çalışmamızın sonuçlarının yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI (KAH)

#### 2.1.1. Tanım

Koronar arter hastalığı, epikardiyal koroner arterlerdeki anatomik ve patofizyolojik değişikliklere bağlı istirahat veya efor esnasında koroner kan akımının azalmasıyla oluşan, angina pectoristen akut koroner sendromlara kadar çeşitli semptom ve bulgularla ortaya çıkan ilerleyici bir hastalıktır. En önemli ve en sık nedeni aterosklerozdur. Konjenital koroner anomaliler, miyokardiyal bridge ve vaskülitler gibi nonaterosklerotik nedenlere bağlı olarak da görülebilir (1). Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde önemli bir halk sağlığı sorunu olup, sıklığı giderek artmaktadır (2).

Hastalarda tek bir bulgu ve semptomatoloji yoktur, hatta bazı hastalar semptomsuz olabilmektedir, ancak en sık başvuru nedeni göğüs ağrısıdır (anjina pectoris) (1). Hastane dışı ani kardiyak ölüm gelişen 220 olguluk bir otopsi çalışmasında, kişilerin %81'inde KAH bulguları saptanmış, en az bir damarda %75 ve üzeri darlık saptanma oranı %94 olarak izlenmiştir (11). Ani kardiyak ölüm, KAH olan hastaların %15'inde ilk klinik koroner olay olabilmektedir.

#### 2.1.2. Epidemiyoloji

Kardiyovasküler hastalıklar Avrupa genelinde yıllık 4 milyon kişinin ölüm sebebidir. Bu ölümlerin %55'i (2,2 milyon kişi) kadınlardan, %45'i (1,8 milyon kişi) erkeklerden oluşmaktadır. 65 yaş altında ise Avrupa genelinde kardiyovasküler hastalıklardan yıllık 490.000 erkek, 193.000 kadın hayatını kaybetmektedir (12).

Koronar arter hastalığı günümüzde sadece gelişmiş toplumları değil, tüm dünyayı etkileyen bir hastalıktır. Tüm dünyadaki mortalite ve morbiditenin en sık sebebidir ve görülme sıklığı hızla artmaktadır (13). ABD'de yıllık mortalitenin %42'sinden sorumludur (14). Framingham çalışmasından elde edilen verilere göre 40 yaşından sonra yaşam boyu semptomatik KAH gelişmesi riski kadınlarda %32, erkeklerde ise %49'dur. 2010 yılında ABD'de iskemik kalp hastalıklarına bağlı giderler yaklaşık 177,1 milyar dolar olarak hesaplanmıştır (15).

Dünya Sağlık Örgütü 2020 yılında kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümün 11,1 milyona ulaşacağını öngörmektedir (16). Ülkemizde KAH oldukça yaygındır. Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) ölüm verileri, toplam ölümlerin içinde kalp hastalıklarının payının artma eğiliminde olduğunu göstermektedir. Kalp hastalıkları 1989'da %40, 2009'da %40, 2013'te %39,6, 2014 yılında yüzde 40,4 ile tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almıştır (17).

2011 yılında yapılan Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması'nda Türkiye'de erkeklerin yüzde 6,4'ünde; kadınların ise yüzde 9,8'inde öyküye veya Rose anketine göre tanımlanan anjina pektoris saptanmıştır. Akut miyokard enfarktüsü öyküsü erkeklerde yüzde 2,3; kadınlarda yüzde 1,1'dir. Beyana dayalı doktor tarafından tanı konulmuş koroner kalp hastalığı sıklığı erkeklerde yüzde 3,8; kadınlarda yüzde 2,3'dür (18). TEKHARF çalışması sonuçlarına göre ülkemizde her yıl 310 bin yeni koroner olay, 170 bin koroner ölüm izlenmekte ve her yıl KAH'ı olan birey sayısı 140 bin artmaktadır (19).

KAH olan bireylerde, kardiyak olay gelişme riski değerlendirilerek bu olayların en aza indirgenebilmesi amacıyla hastalığın tedavisi ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılmaya çalışılması önerilmektedir. İngiltere'de 1981'den 2000 yılına kadar koroner kalp hastalığına bağlı mortalitede belirgin bir düşüş olmuştur. Bu düşüşün yaklaşık %42'si tedaviyle ilişkilidir (%11 ikincil önleme, %13 kalp yetmezliği tedavisi, %8 akut miyokard enfarktüsünde başlangıç tedavisi, %3 hipertansiyon tedavisi). Geri kalan yaklaşık %58'lik düşüşün tüm nüfusu kapsayan risk faktörlerini azaltmaya yönelik çalışmalara bağlı olduğu düşünülmektedir (20).

### 2.1.3. Risk Faktörleri

#### 2.1.3.a. Sigara

En önemli önlenbilir risk faktörü olan sigara, ülkemizde yaygın kullanımı nedeniyle özel bir önem taşımaktadır. ABD’de yıllık 400.000 den fazla ölümün sigara ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (21). Sigara içmemişlere göre günde en az 20 tane sigara içen kadınlarda 6 kat, erkeklerde 3 kat daha fazla MI sıklığı bildirilmiştir (22). Sigara içme ile KAH arasında güçlü bir doz-yanıt ilişkisi vardır. Sigara içme süresi ve günlük miktarı KAH riskini büyük oranda etkiler. Aktif sigara içilmesinin yanında pasif sigara içiciliği de KAH riskini artırmaktadır (23).

Küresel Yetişkin Tütün Araştırması 2012 sonuçlarına göre; Türkiye’de 2012 yılında 14,8 milyon kişinin (%27,1) tütün ürünü kullandığı tespit edilmiştir. Tütün kullanım sıklığı erkeklerde (%41,5) kadınlara göre (%13,1) daha yüksektir.

Sigaranın akut istenmeyen etkilerinin başlıcaları sempatik tonusta artış, kan basıncında artış, miyokarda O<sub>2</sub> sunumunda azalmadır. Kronik sigara içiciliği, iskemik kalp hastalıklarına eşlik eden aterosklerozun major risk faktörlerindedir. Sigara ilişkili endotel disfonksiyonu multifaktöriyeldir. Birçok deneysel ve klinik çalışma, bu süreçte oksijen kaynaklı serbest radikallerin potansiyel bir role sahip olduğunu göstermektedir.

Sigara dumanı büyük miktarda serbest radikal, azot dioksit, fenoller, epoksitler ve nitrözaminler gibi pro-oksidanları içermektedir. Sigara dumanındaki bu serbest radikaller damar endoteline ulaşır ve nitrit oksit (NO) ile etkileşir. Böylece hem NO’nun vazoaktif seviyelerini azaltır hem de yüksek sitotoksik etkiye sahip olan peroksinitrit anyon formasyonu ile düşük dansiteli lipoproteini (LDL) ve lipoprotein (a)’yı okside ederek endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar. Sigaranın endotelial prostasiklin üretimini azalttığı da gösterilmiştir. Sigara C-reaktif protein (CRP), çözünebilir interselüler adezyon molekülü 1 (ICAM-1), plazma fibrinojen ve homosistein düzeylerinde artışa neden olur. Trombosit agregasyonunu ve endotele monosit adezyonunu uyarırken endotel kökenli fibrinolitik ve antitrombotik faktörlerin salınmasını inhibe eder (24).

Kalp hastalıklarının önlenilmesindeki en önemli basamak sigaranın bırakılmasıdır. Sigaranın bırakılmasıyla birlikte yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak iskemik kalp hastalığına bağılı mortalite %36 azalmaktadır (25). Sigaranın bırakıldığı 2-4 yıl içinde KAH riski %50 azalır, bazal riske dönüşün 20 yıla kadar uzadığı düşünölmektedir (23).

### **2.1.3.b. Hipertansiyon (HT)**

Hipertansiyon, sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının 90 mmHg üzerinde olması ve/veya anti-hipertansif ilaç kullanımı gereksinimi olarak tanımlanır (26). ABD gibi gelişmiş ölkelerde hipertansiyon prevalansı 30 yaş sonrasında yaş ile birlikte katlanarak artmaktadır. Dünya genelinde 1 milyar hipertansif erişkin bulunmaktadır ve 2025 yılında bu sayının 1,5 milyarı geçeceği tahmin edilmektedir (27). 2012 yılında ölkemizde yapılan 2. Türk Hipertansiyon Prevalansı Çalışması'nda hipertansiyon prevalansı %30,3 (erkeklerde % 28,4; kadınlarda %32,3) olarak bulunmuştur (28).

Sistemik HT, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. Yüksek ve düşük riskli toplumlarda KAH'a bağılı ölümlerin 1,5–2 kat artmasına sebep olur (29). Endotel disfonksiyonu HT'nin erken evrelerinden itibaren ortaya çıkmakta olup, endotel kaynaklı vazodilatatör ajanların üretiminde azalma; vazokonstrüktif, proinflatuar, protrombotik ve büyüme faktörleri gibi maddelerin yapımında artış ile ilişkilidir (30). HT'nin ilerleyen evrelerinde ise damar duvarında kalıcı değışiklikler oluşmaktadır. Sistolik kan basıncı ve nabız basıncı yüksekliğinin izole diyastolik kan basıncı yüksekliğine göre KAH gelişimi açısından daha riskli olduğu gösterilmiştir (31).

### **2.1.3.c. Obezite ve Hareketsiz Yaşam**

Obezite, dünya genelinde ciddi bir halk sağılığı sorunu olup multifaktöriyel bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendromun bir bileşeni olan obezite kardiyovasküler hastalıklar için risk oluşturmakta ve KAH ile birlikte morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Ayrıca glikoz intoleransı, insülin direnci, hipertansiyon ve dislipidemi gelişimine zemin hazırlamaktadır (32).



İlave major risk faktörü varlığına bakılmaksızın orta yaş obezitesi ilerleyen yıllarda koroner arter hastalığı gelişeceğinin habercisidir (33). Obezitenin sosyal, davranışsal, kültürel, fizyolojik, metabolik ve genetik gibi birçok faktörün etkileşimi sonucu geliştiği düşünülmektedir (34).

ABD’de vücut kitle indeksi  $30\text{kg}/\text{m}^2$  ve üzeri olan erişkinlerin oranı son 10 yıl içinde ikiye katlanarak %30'lara ulaşmıştır (28). 3681 kişiyi kapsayan TEKHARF çalışmasında ise 30 yaş üzeri Türk erkeklerinin yaklaşık dörtte birinde (%25,2), kadınlarının da yarısına yakınında (%44,2) obezite tespit edilmiştir (35).

Obezite tanısı beden kitle indeksi ile konulmaktadır. Beden kitle indeksi vücut ağırlığının, boyun karesine bölünmesiyle elde edilir. Beden kitle indeksinin  $25\text{ kg}/\text{m}^2$  altında olması normal,  $25\text{-}30\text{ kg}/\text{m}^2$  arasında olması fazla kilolu olduğunu,  $30\text{ kg}/\text{m}^2$  üzerinde olması ise obeziteyi gösterir. Obeziteye bağlı risk yalnız obezitenin derecesiyle değil yağın vücuttaki dağılımı ile de ilişkilidir. Yağın karın bölgesinde toplanması ile karakterize intra-abdominal yağ birikimi KAH riski açısından çok daha önemlidir (36). Bel çevresi abdominal yağ içeriğinin ölçümünde kullanılan pratik bir metottur. Erkeklerde bel çevresinin 102 cm, kadınlarda 88 cm üzerinde olması artmış risk ile birlikte olup mutlaka kilo verilmesi önerilmektedir (37). Bel çevresinin ve vücut kitle indeksinin yüksek olması kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 DM gelişimi açısından yüksek risk taşımaktadır (38).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda fiziksel aktivitenin artmasıyla birlikte kardiyovasküler hastalıklara bağlı morbidite ve tüm nedenlere bağlı mortalitenin azaldığı gösterilmiştir (39). Erkek veya kadın sağlıklı erişkinlere, günde en az yarım saat yürüyüş yapmaları kalp ve damar sağlığı açısından önerilmektedir (40). Düzenli aerobik egzersiz ile sistolik tansiyon değerinde 5 mmHg’lık düşüğe ilave olarak; lipit profili, insülin direnci, CRP gibi inflamasyon parametrelerinde iyileşme ve koroner damarların endotel fonksiyonlarında düzelme sağlandığı gösterilmiştir (41). Sedanter yaşam şekli kardiyovasküler hastalık için tek başına major risk faktörü kabul edilmektedir (42).

### 2.1.3.d. Dislipidemiler

Total kolesterol ve LDL yüksekliği, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) dūşüklüđü KAH için bağımsız risk faktörleridir. Ayrıca total kolesterol ve LDL seviyelerinin dūşürülmesi kalp ve damar hastalığı gelişimi riskini azaltmaktadır (43).

40 yaşı üzerindeki erkekler ve 50 yaşı üzerindeki kadınlarda total kolesterol, LDL, HDL ve trigliserit (TG) düzeylerine bakılması önerilmektedir. Güncel verilere göre tarama amacıyla yapılacak bu testler öncesinde açlık gerekmediği gösterilmiştir (44). Trigliserit yüksekliği; sıklıkla LDL yüksekliği ve HDL dūşüklüđü ile birlikte olup kalp damar hastalığı gelişimi açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir (45). HDL dışı kolesteroller (VLDL, LDL, Lp(a), IDL) total kolesterolden HDL'nin çıkarılması ile hesaplanmakta olup bu kolesterollerin kalp ve damar hastalıkları açısından kuvvetli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (46).

HDL'nin erkeklerde 40 mg/dL, kadınlarda 50 mg/dL altında olması aterogenez için önemli bir risk faktörüdür. Bununla birlikte HDL fonksiyon bozukluğu, miktarının dūşük olmasından daha riskli olduğu gösterilmiştir (47). Apolipoprotein B hem risk hesaplanması hem de tedavi takibinde kullanılabilen, ölçümü immünokimyasal olarak yapılabilen aterojenik bir proteindir (48).

LDL'nin 40 mg/dL lik dūşürülmesi ile tüm nedenlere bağlı mortalitede %10'luk, koroner arter hastalığına bağlı mortalitede %20'lik dūşüş gösterilmiştir (49). Damar içi ultrason kullanılarak yapılan, koroner damarlardaki anterojenik plakların incelendiği bir çalışmada plakların stabil kalabilmesi için LDL kolesterol değerinde en az 80 mg/dL dūşüş, HDL kolesterol değerinde de en az %7,5'luk yükseliş olması gerektiği gösterilmiştir (50). Egzersiz, sigara bırakılması, akdeniz diyeti gibi yaşam tarzı değişiklikleri ile HDL düzeyinde %10'luk bir artış elde edilirken ilaç kullanımı ile tek başına HDL yükseltilmesi hedefi günümüzde önerilmemektedir (51). Statin kullanımının artması ile inme ve koroner arter hastalığına bağlı olayların gelişme riskinde azalma olduğu gösterilmiştir (52).

Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması'nda yüksek LDL prevalansı %12,5 olup erkeklerde %11, kadınlarda %14'tür. Hiperlipidemi prevalansının hem kadınlarda hem de erkeklerde yaşla birlikte arttığı, 45-54 yaş grubundan başlayarak her yaş grubunda kadınlarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (53).

### 2.1.3.e.İnsülin Direnci, Diyabet ve Metabolik Sendrom

Diabetes Mellitus (DM); insülin yapımında veya kullanımında bozulmanın neden olduğu hiperglisemi ile seyreden hastalıklar grubudur. Açlık plazma glikozunun 126 mg/dL ve üzeri olması, hiperglisemi semptomları ile birlikte tokluk plazma glikozunun 200 mg/dL ve üzerinde olması, 75 gr oral glikoz yükleme testinde 2.saat plazma glikozunun 200 mg/dL ve üzerinde olması veya HbA1c seviyesinin %6,5 üzerinde olması ile DM tanısı konulmaktadır. Tip 1 DM; insülin yetersizliği ile seyrederken Tip II DM; insülin direncine bağlı rölatif insülin açığı ile seyretmektedir (54). DM en sık görülen kronik hastalık olup 2008 yılında diyabetik hastaların sayısı yaklaşık 180 milyon civarındayken, günümüzde yaklaşık 350 milyondur ve 2030 yılında 550 milyonu bulması beklenmektedir (55).

Diyabetik olmayanlar ile kıyaslandığında diyabet tanısı almış hastalarda kalp ve damar hastalığı gelişme riski 2-4 kat artmıştır (56). Akut koroner sendrom geçirmiş diyabetik hastaların klinik seyri diyabetik olmayanlara göre daha kötüdür (57).

Hiperglisemi; endotel fonksiyonlarını bozması, glikozillenmiş son ürünler ile birlikte sistemik inflamasyonda artışa sebep olmasıyla ateroskleroz gelişimi ve progresyonuna neden olmaktadır (58). DM, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür (59). Tanı anında DM koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak tanımlanmamalıdır (60). Ancak DM başlangıcından 10 yıl sonra, eGFR de azalma başlayınca veya proteinüri geliştikten sonra riskin KAH ile eşitlendiği kabul edilmektedir (61).

Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması'nda ülkemizdeki diyabet sıklığı % 11 olarak belirtilmiştir (18). Türkiye Diyabet, Hipertansiyon, Obezite ve Endokrinolojik Hastalıklar Prevalans Çalışması'nda ise 1998 ile 2010 arasında ülkemizde diyabet prevalansının yaklaşık iki kat artarak %7,2'den %13,7' ye yükseldiği saptanmıştır (62).

İnsülin direnci; aterotomboz için bağımsız risk faktörü olup metabolik sendrom kriterlerinden biridir. Santral obezite, serum trigliserit düzeyinde yükselme, HDL seviyesinde düşüş, yüksek kan basıncı ve glikoz intoleransından üç veya daha fazlasının birlikteliği metabolik sendrom olarak adlandırılır (63). Metabolik sendrom tanısı alan kişilerde kalp ve damar hastalığı riski 2 kat, tüm nedenlere bağlı ölüm riski 1,5 kat artmaktadır (64).

Tip 2 diyabetli hastaların hemen hemen yarısında TG seviyesinde artış, HDL seviyesinde düşüş görülmektedir. LDL seviyesinde artış ve/veya yapısında değişikliğin de eşlik ettiği oldukça aterojenik bu duruma diyabetik dislipidemi adı verilir (65). Ayrıca DM, HT gelişimi için risk faktörüdür. DM'si olan hastalarda HT sıklığının DM'si olmayanlara göre 2 kat arttığı, DM'li hastaların %70 inde HT geliştiği gösterilmiştir (66). DM tanılı hastalarda kan basıncının 130/80 mmHg'nin altında olması hedeflenmelidir (67). Kan basıncı kontrolü ile DM'nin mikro ve makrovasküler komplikasyonlarının azaltılabileceği gösterilmiştir (68).

### **2.1.3.f. Mental Stres ve Depresyon**

Depresyon ve mental stres kalp damar hastalıkları riskini yükseltmektedir. Strese bağlı adrenerjik stimülasyon miyokardın oksijen ihtiyacını artırarak miyokard iskemisini arttırmaktadır. Ayrıca mental stres koroner damarlarda vazokonstriksiyon yaparak miyokarda oksijen sunumunun azalmasına yol açar. Akut stres, akut koroner olaylara yol açabilecek iken, günlük stres damarlar üzerinde kalıcı değişikliklere sebep olabilmektedir (69).

52 ülkenin katıldığı enfarktüs geçirmiş hastalar ile yapılan INTERHEART çalışmasında psikososyal stresin koroner arter hastalığı açısından risk faktörü olduğu gösterilmiştir (70). Ayrıca stabil koroner arter hastalarında yapılan bir çalışmada stresin azalması ile birlikte kalp damar hastalıkları riskinde düşüş olduğu saptanmıştır (71).

Şizofreni ve bipolar bozukluk gibi psikiyatrik hastalarda kalp damar hastalıkları görülme sıklığı artmıştır (72). Uygunsuz diyet, sigara kullanımı, sedanter yaşam ve ilaçlar bunun başlıca nedenleri arasında yer almaktadır (73). Ayrıca depresyondaki hastalarda, trombosit aktivasyonunda artış ve CRP seviyelerinde yükselme görüldüğü gösterilmiştir (74).

### **2.1.3.g. Lipoprotein (a)**

Lipoprotein (a)'nın aterosklerotik damar hastalıkları ve aort darlığı patofizyolojisinde yeri olması dolayısıyla kalp ve damar hastalıkları için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (75). Lipoprotein (a) yapıca düşük dansiteli lipoproteine benzer ancak apolipoprotein olarak Apo B100 yerine Apo (a) içerir.

Apo (a) yapısal olarak plazminojen ile benzer bir proteindir. Bu yüzden plazminojen ile yarışarak endotele bağlanır ve endojen fibrinolizi önler. Ayrıca doku faktör inhibitörünü bloke ederek plazminojen aktivatör inhibitörünün ekspresyonunu artırır. Böylece tromboza yatkınlığı artırmış olur (76).

Lipoprotein (a) nın dislipidemi tarama testleri arasında yeri yoktur. Ancak kalp ve damar hastalıkları açısından çok yüksek riskli kişilerde, ailesinde erken yaşta aterotrombotik olay öyküsü olan hastalarda, optimal lipit düşürücü tedavi almasına rağmen tekrarlayan kardiyovasküler olay yaşayan kişilerde ve ailesel hiperkolesterolemi tanısı alanlarda ölçülmesi önerilir (77).

### **2.1.3.h. Hs CRP (Yüksek Sensitif C-Reaktif Protein)**

İnflamasyon; plak oluşumundan rüptürüne kadar aterosklerozun tüm fazlarında önemli yeri olan bir süreçtir (78). İnflamasyon odağından interlökin-6 gibi sitokinlerin salınması karaciğerde akut faz reaktanları sentezine yol açmaktadır.

Akut faz reaktanlarından biri olan CRP, inflamasyonun en önemli belirteçlerindedir (79). Hs CRP; miyokart enfarktüsü, stroke, periferik arter hastalığı ve ani kardiyak ölüm için bağımsız risk faktörüdür (80).

CRP, damar duvarında ateroskleroz sürecini hızlandıran lokal adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırmak, endotel plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 in ekspresyonunu arttırmak, endotel nitrik oksit biyoaktivitesini azaltmak gibi değişiklikler oluşturmaktadır (81).

Hs CRP düzeyleri tüm risk gruplarında LDL seviyelerinden bağımsız olarak prognostik önem taşımaktadır (82). Avrupa ve ABD genelinde yürütülen bir çalışmada Hs CRP'nin kalp ve damar hastalıkları gelişmesi riskini belirlemede LDL'den daha etkili olduğu belirtilmiştir (83). Hs CRP seviyesi litrede 3 mg üzerinde olan hastalarda tekrarlayan koroner olayların, anjiyoplasti sonrası trombotik komplikasyonların ve bypass cerrahisi sonrası vasküler komplikasyonların arttığı gösterilmiştir (84).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı, psöriasis, romatoid artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklar; Herpes Simplex, Helicobacter Pylori ve Cytomegalovirüs gibi düşük dereceli enfeksiyonlar Hs CRP yüksekliği ile seyretmektedir. Kronik sistemik inflamatuvar yanıtın mevcut olduğu bu hasta gruplarında, kardiyovasküler hastalık riskinde de artış olduğu gösterilmiştir. Ancak Hs CRP'nin bu artıştaki yerinin anlaşılabilmesi için randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (85).

Kalp ve damar hastalıkları riskini azaltmak için, Hs CRP seviyesi yüksek olan tüm hastalara; agresif fiziksel aktiviteye başlamaları, kilo vermeleri ve sigarayı bırakmaları gibi yaşam tarzı değişiklikleri önerilmelidir.

### **2.1.3.1. Homosistein**

Homosistein, sistein ve metionin biyosentezinde, metiyonin yıkımında rol alan ve diyet ile alınan metiyoninden üretilen bir ara üründür. Hiperhomosisteinemi (plazma homosistein düzeyi>100 mmol/L) prematür aterotomboz ve venöz trombo emboliler ile seyreden kalıtsal metiyonin metabolizma defektidir. Folik asit eksikliğine veya folat antagonisti metotreksat, karbamazepin gibi ilaçların kullanımına bağlı olan hiperhomosisteinemi (15mmol/L-100 mmol/L) toplumda daha sık görülmektedir. Bu hastalarda %25'lik homosistein düşüşü ile kardiyovasküler riskin %11 azaldığı gösterilmiştir (86).

Anjiyoplasti yapılan 636 hastaya işlem sonrası folat, B6 ve B 12 vitaminleri verilerek yapılan bir çalışmada plaseboya göre vitamin takviyesi yapılan grupta in-stent restenoz sıklığının arttığı görülmüştür (87). MI geçirmiş 3749 hasta ile yapılan başka bir çalışmada bazal homosistein seviyesi folik asit, B6 ve B12 vitaminleri verilerek %27 düşürülmüş ancak primer sonlanım noktasına etkisi olmadığı gösterilmiştir (88). Son dönem kronik böbrek yetersizliği hastalarında folik asit ve B vitaminlerinin yüksek doz kullanılmasının mortalite ve kardiyovasküler olay insidansına faydası olmadığı saptanmıştır (89).

Prematür ateroskleroz, böbrek yetersizliği, ailesinde genç yaşta stroke veya MI öyküsü olan, homosistein seviyesi yüksek saptanmış hastalarda, homosistein seviyelerinin düşürülmesinin, vasküler olay geçirme riskini azalttığı gösterilmiştir (90).

## 2.2. KARARLI KORONER ARTER HASTALIĞI (KKAH)

KKAH genellikle egzersiz, duygusal veya başka tip streslerle tetiklenen veya kendiliğinden gelişen, tekrarlayabilen, iskemi veya hipoksi ile ilişkili, geri dönüşümlü miyokart ihtiyaç-sunum dengesizliği atakları şeklinde tanımlanır. Bu tip iskemi-hipoksi atakları sıklıkla göğüste geçici sıkıntı hissi (anjina pektoris) ile ilişkilidir (91). KKAH'da ultrasensitif troponin testlerinin kullanıma girmesiyle, akut miyokart enfarktüsü eşik değerinin altında kısa süreli troponin salınımı ataklarının meydana geldiği ve bu durumun prognostik etkilerinin olduğu gösterilmiştir (92).

Epikardiyal koroner arterlerdeki ateromatöz plakların neden olduğu darlıklar, KKAH patofizyolojinin temelini oluşturmaktadır. Ancak normal veya plaklı arterlerin bölgesel veya yaygın spazmı; mikrovasküler işlev bozukluğu ve geçirilmiş akut miyokart nekrozu ve/veya hibernasyonunun neden olduğu sol ventrikül işlev bozukluğu (iskemik kardiyomiyopati) da diğer nedenleri oluşturmaktadır (93).

KKAH sıklıkla Anjina Pektoris (AP) olarak tanımlanan göğüs ağrısı ile klinik bulgu verirken, bazı hastalarda sessiz miyokart iskemisi, kalp yetersizliği, kardiyak aritmiler veya ani kardiyak ölüm ile seyredebilir. Miyokart iskemisi ve AP; aort kapak hastalıkları, hipertrofik kardiyomiyopati, idiyopatik dilate kardiyomiyopati gibi tıkaçıcı KAH dışındaki hastalıklarda da görülebilmektedir.

Toplum temelli çalışmalarda angina prevalansı her iki cinsiyette de yaşla birlikte artış göstererek, kadınlarda 45-64 yaşları arasında %5-7 iken 65-84 yaşları arasında %10-12'ye, erkeklerde 45-64 yaşları arasında %4-7 iken 65-84 yaşları arasında %12-14'e çıkar (94). İlginç olarak, orta yaşlı kadınlarda angina sıklığı erkeklerden fazladır. Bu durum kadınlardaki mikrovasküler anjina gibi işlevsel KAH prevalansının daha yüksek olması ile ilişkilidir ve ileri yaşlarda tersine dönmektedir (95). Mevcut verilere göre, batılı toplumlarda 45-65 yaşları arasındaki erkeklerde komplikasyonsuz angina pektorisin yıllık insidansı %1 civarındadır. Yaşla birlikte belirgin bir artış olmaktadır. 75-84 yaşları arasında kadınlar ve erkeklerdeki insidans yaşla %4'e ulaşmaktadır (96).

### 2.2.1. Anjina Pektoris (AP)

Anjina Pektoris Yunanca “ankhon” (boğma-sıkışma) ve Latince “pectus” (göğüs) kelimelerinin birleşmesiyle oluşturulmuş, miyokart iskemisine bağlı gelişen göğüs ağrısı sendromu olarak tanımlanmaktadır (97).

AP tanısının kilit taşı dikkatli bir anamnez almaktır. Olguların çoğunda, sadece iyi alınmış bir anamnez ile tanı koymak mümkündür. Bununla birlikte tanıyı doğrulamak, diğer tanıları dışlamak ve altta yatan hastalığın ciddiyetini değerlendirmek için sıklıkla fizik muayene ve ilave tetkikler gerekebilir (98). Özellikle hipertansiyon, DM, sigara, aile öyküsü, dislipidemi, ileri yaş gibi koroner arter hastalığı risk faktörlerinin bulunması göğüs ağrısının miyokardiyal iskemiye bağlı olma olasılığını arttıracaktır (99).

Miyokart iskemisinin tetiklediği AP'nin dört temel karakteristik özelliği vardır. Bunlar ağrının yerleşimi, karakteri, süresi, eforla veya tetikleyici ya da rahatlatıcı faktörlerle olan ilişkisidir.

*Ağrının Yerleşimi:* AP'de sıkıntı hissi genellikle göğüste, sternum yanında yerleşiktir. Epigastriumdan çene altı ve dişlere, her iki kürek kemiğinden her iki kol, el bilekleri ve parmaklara kadar yayılım gösterebilmektedir. Bazı vakalarda göğüs ağrısı olmaksızın bu bölgelerde ağrı hissedilebilir.

*Ağrının Karakteri:* AP sıklıkla baskı, daralma, yanma, sıkıştırma veya ağırlık hissi şeklinde tanımlanır. Bazı hastalar göğsünde ‘ağrı’ veya ‘baskı’ hissetmediği için, doğrudan ‘sıkıntı’ hissi olup olmadığını sormak yararlı olabilir. Nefes darlığı, anjinaya eşlik edebilir, ayrıca göğüsteki sıkıntı hissine ek olarak, yorgunluk, baygınlık, bulantı, yanma, huzursuzluk ve kötü bir olay olacak duygusu gibi daha az özgül belirtiler tanımlanabilir.

*Ağrının Süresi:* Sıkıntının süresi kısadır, sıklıkla 3-5 dakika kadar sürer. Saniyeler süren ve tipik AP bulgularının eşlik etmediği göğüs ağrısının kalp kökenli olma olasılığı çok düşüktür. Duygusal strese bağlı olarak tetiklenen ağrı egzersiz ile tetiklenen ağrıdan daha uzun sürebilir. MI dışında 30 dakikadan uzun süren göğüs ağrısının iskemik kökenli olmadığı söylenebilir.



Ağrıyı Tetikleyen ve Rahatlatan Faktörler: Belirtiler, klasik olarak yokuş-merdiven çıkmak, rüzgara karşı-soğuk havada yürümek gibi artan eforla veya duygusal stres ile ortaya çıkar ya da ağırlaşır. Bu nedensel faktörlerin ortadan kalkması ile birlikte hemen geçer. Bu yüzdendir ki anjinası başlayan hastalar durmak, oturup dinlenmek isterler. Ağır bir yemek yedikten sonra, sigara içtikten sonra ya da sabah uyandıktan sonra semptomların alevlenmesi anjinanın klasik özellikleridir. Bukkal veya sublingual nitratlar anjinayı hemen geçirir.

Anjina eşiği günden güne hatta gün içerisinde belirgin ölçüde değişkenlik gösterebilir. Bazı hastalar egzersize devam ettikçe ağrılarının hafiflediğini (*walk-through fenomeni*) ifade ederler. Bazı hastalar ise aynı egzersizi ikinci kez yapmakla ağrılarının hafiflediğini (*warm-up fenomeni*) belirtirler. Bu fenomenler koroner kollateral damarların gelişmesi ile ilişkilendirilmektedirler (100).

*Dekübit Anjinası:* Nadir görülmekle birlikte pozisyon değiştirmek ile gelişen göğüs ağrısıdır. İntravasküler volümdeki değişiklikler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

*Nokturnal Anjina:* Geceleri ortaya çıkan çarpıntı, uyku apnesi veya kabus görmeye ilişkisi olabileceği kabul edilen göğüs ağrısıdır.

*Postprandial Anjina:* Yemek sonrası kan dolaşımının büyük bir bölümünün mezenterik damarlara yönelmesi nedeniyle lezyon olan koroner damarın beslediği miyokard dokusunun yeterince perfüze olamamasına bağlı göğüs ağrısıdır.

*Atipik Anjina'nın* yeri ve şekli sıklıkla tipik anjinaya benzer, nitratlara yanıt verebilir ancak tetikleyici faktörleri yoktur. Ağrısının istirahat esnasında hafif şiddette başladığını, giderek yoğunlaştığını sonrasında yavaşça hafiflediğini ifade eden hastalarda koroner vazospazm olasılığı akla gelmelidir (101). Atipik anjinanın yerleşim yeri ve karakteri bakımından tipik anjinaya benzeyen, eforla tetiklenen ancak efordan bir süre sonra başlayan ve nitratlara iyi yanıt vermeyen bir diğer formu bulunur. Bu tip ağrı sıklıkla mikrovasküler anjinası olan hastalarda görülür (102). Tipik ve atipik anjinanın özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1.** Göğüs ağrısının geleneksel klinik sınıflaması (103).

<b><i>TİPİK ANJİNA</i></b>	Aşağıdaki üç özelliğin üçünün birlikte olması gereklidir <ul style="list-style-type: none"><li>• Göğüste, sternum arkasında tipik nitelik ve sürede rahatsızlık hissi,</li><li>• Efor veya duygusal stres ile tetiklenme,</li><li>• İstirahat ve/veya nitratlar ile dakikalar içinde rahatlama.</li></ul>
<b><i>ATİPİK ANJİNA</i></b>	Bu özelliklerin iki tanesini karşılar.
<b><i>ANJİNA DIŞI GÖĞÜS AĞRISI</i></b>	Bu özelliklerin yalnızca birini karşılar ya da hiçbiri yoktur

Anjina dışı göğüs ağrısında yukarıda tanımlanan karakteristik özellikler yoktur. Ağrı sol veya sağ hemitoraksın küçük bir bölümünü tutar. Saniyeler, birkaç saat hatta gün boyu sürebilir. Çoğu zaman parmağın ucu ile gösterilir ve palpasyon ile ağrının şiddeti artar. Genellikle nitrogliserine yanıt vermez ancak özofagus spazmının nitratlara yanıt verdiği akıldan çıkarılmamalıdır. Bu tip olgularda ağrının kalp dışı nedenleri araştırılmalıdır (98).

#### **2.2.1.1. Anjina Pectoris Sınıflaması**

AP'nin ciddiyetinin derecelendirilebilmesi için çeşitli sınıflamalar bulunmaktadır. Bunlar içerisinde en yaygın olarak kullanılan Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti'nin (KKC) sınıflamasıdır (104). Fiziksel aktivitenin hangi seviyesinde semptomların ortaya çıktığını ölçen, kararlı anjinanın derecelendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir sınıflama sistemidir. (Tablo 2).

Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti AP Sınıflaması'nın tüm derecelerine, vazospazma bağlı istirahat ağrısının eşlik edebileceği unutulmamalıdır (105). Ayrıca, hasta için belirlenen sınıfın, aktivitenin en kısıtlı olduğu dönemi gösterdiği ve hastanın diğer günlerde daha iyi olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Bunun dışında Goldman ve arkadaşları tarafından geliştirilen spesifik aktiviteler için gerekli metabolik ihtiyaca göre yapılmış Anjina sınıflaması bulunmaktadır.

Califf ve arkadaşları bu sınıflamaya EKG üzerindeki ST-T değişikliklerini de ilave ederek bağımsız prognoz öngörücüsü bir sınıflama daha geliştirmişlerdir (106). Duke aktivite durumu indeksi, Braunwald klasifikasyonu AP’de kullanılacak diğer sınıflamalardandır.

**Tablo 2.** Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti AP Ciddiyetinin Sınıflandırılması

<i>Sınıf I</i>	Yürümek, merdiven çıkmak gibi aktiviteler anjinaya neden olmaz. Ağır fiziksel egzersiz gibi yorucu, hızlı veya uzamış efor ile ortaya çıkan anjina
<i>Sınıf II</i>	Günlük sıradan etkinliklerde hafif kısıtlanma mevcuttur. Hızlı yürümek veya merdiven çıkmak ile gelişen anjina
<i>Sınıf III</i>	Günlük fiziksel etkinliklerde belirgin kısıtlanma söz konusudur. Normal hızda ve düz yolda 100-200m yürümek veya iki kat merdiven çıkmakla gelişen angina
<i>Sınıf IV</i>	Herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık hissi olmadan yapamazlar. İstirahat esnasında dahi gelişen anjina

### 2.2.1.2. Göğüs Ağrısı Nöral İletim Mekanizması

AP; kalpte bulunan kemosenitif ve mekanosenitif reseptörleri aktive eden bir iskemi epizodudur (107). Sempatik ve vagal afferent liflerin duyuşal uçları olan bu reseptörlerin; bradikinin, adozin gibi substratlar ile uyarılmaları, iletinin spinal kord aracılığıyla talamusa ve buradan da neokortekse iletilmesi sürecini başlatmış olur (108).

Hayvan deneylerinden elde edilen veriler ile somatik nosisepsiyon için önemli bir sensör olan Vanilloid Reseptör 1 (VR1) bulunmuştur. Kalpteki duyuşal liflerin ucunda da bulunan bu reseptörlerin, miyokard dokusundaki iskeminin, merkezi sistemine iletimindeki dönüştürücüler olduğu anlaşılmıştır (109). Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda, iskemik ön koşullanma üzerinde VR1 reseptörü aktivasyonunun önemli etkisi olduğu gösterilmiştir (110).

Spinal kord içinde kardiyak sempatik afferent impulsların göğüs duvarından kaynaklanan somatik sinir sistemi impulsları ile birleşmesi, kalp ağrısının göğüs duvarı üzerinde hissedilmesine yol açmaktadır. Pozitron Emüsyon Tomografisi ile beyin incelemelerinin yapıldığı bir çalışmada talamustan frontal kortekse sinyal iletilmemesinin ve otonomik nöropatinin neden olduğu afferent sinyal iletimi bozukluğunun, sessiz iskemi fenomeni ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca diyabetik hastalarda; sinir büyüme faktörlerindeki azalmanın, kardiyak duysal ileti sisteminin gelişmesine engel olarak sessiz iskemi geliştirdiği anlaşılmıştır (111).

### **2.2.1.3 Anjina Pektoris Patofizyolojisi**

Miyokard dokusunun O<sub>2</sub> ihtiyacı ile miyokarda ulaşan O<sub>2</sub> miktarı arasındaki dengenin geçici olarak bozulması miyokard iskemisi ve AP gelişmesine neden olur. İhtiyacın artmasına kalp hızının, LV kontraktilitesinin ve duvar stresinin artışı ile seyreden durumlar örnek olarak gösterilebilecek iken, sunum azalmasına koroner kan akımının veya koroner damar içindeki O<sub>2</sub> miktarının azalması gösterilebilir. Miyokard iskemisinin sonuçları öngörülebilir bir sıralamayla gelişmektedir:

(1) İskemik bölgeden gelen venöz kanda H<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> konsantrasyonunun yükselmesi

(2) Ventrikülün önce diyastolik sonrasında sistolik fonksiyonlarının bozulması ve bölgesel duvar hareket bozukluğu bulgularının gelişmesi

(3) EKG üzerinde ST-T segmenti değişikliklerinin gelişmesi

(4) Kardiyak iskemik ağrının (AP) gelişmesi (92).

Bu sıralama; semptomlar ve EKG bulguları ortaya çıkmadan miyokardiyal iskeminin; perfüzyon, metabolizma ve duvar hareketlerine dayalı görüntüleme teknikleri ile saptanabilmesinin nedenini açıklamaktadır.

Miyokardın O2 ihtiyacındaki artışa bağlı anjina:

Egzersiz, mental veya emosyonel stres gibi durumlara fizyolojik yanıt olarak kalp ve damar yatağındaki adrenerjik sinir uçlarından norepinefrin gibi katekolaminlerin salınması miyokardın iř yükünde artışa ve AP'ye neden olur. Benzer şekilde tüm taşikardiler, ateş, tirotoksikoz gibi metabolizma hızını arttıran patolojiler, hipoglisemi miyokardın O2 ihtiyacını arttırarak AP'ye neden olurlar.

Geçici O2 sunumunda azalma ile olan anjina:

Koroner damarda bulunan stenoza, koroner vazokonstrüksiyon eklenmesiyle stenozun ciddiyetinde dinamik değişiklik olur. Miyokarda O2 sunumundaki geçici azalma ile gelişen miyokard iskemisidir.

Aterosklerotik plaklardaki platelet ve lökositlerden tromboxan A2 ve serotonin gibi vazokonstrüktör maddelerin salınması, endotel hasarına bağlı lokal vazodilatatör ajanların salınmasının azalması, egzersiz gibi uyaranlara koroner damarlarda anormal vazokonstrüksiyon yanıtı oluşturur. Kronik stabil anjinası olan hastalarda anjina eğiğinin değişmesi, peristenotik düz kas hücrelerinin tonusundaki dinamik değişiklik ile ilişkilendirilmektedir.

### 2.2.1.4. Anjina Pektoris Ayırıcı Tanısı

#### Retrosternal:

Miyokardiyal iskemik ağrı  
Perikard kökenli ağrı  
Özefagus kaynaklı ağrı  
Aort diseksiyonu  
Mediasten lezyonları  
Pulmoner emboli

#### Omuzlar:

Miyokardiyal iskemik ağrı  
Perikard kökenli ağrı  
Subdiyafragmatik apse  
Diafragmatik plörezi  
Servikal omurilik hastalıkları  
İskelet ve kas sistemi ağrısı  
Torasik Outlet Sendromu

#### İnterskapular:

Miyokardiyal iskemik ağrı  
İskelet ve kas sistemi ağrısı  
Safra kesesi kaynaklı ağrı  
Pankreas kökenli ağrı

#### Kollar:

Miyokardiyal iskemik ağrı  
Servikal omurilik hastalıkları  
Dorsal omurilik hastalıkları  
Torasik Outlet Sendromu

#### Göğüs sağ alt kısım:

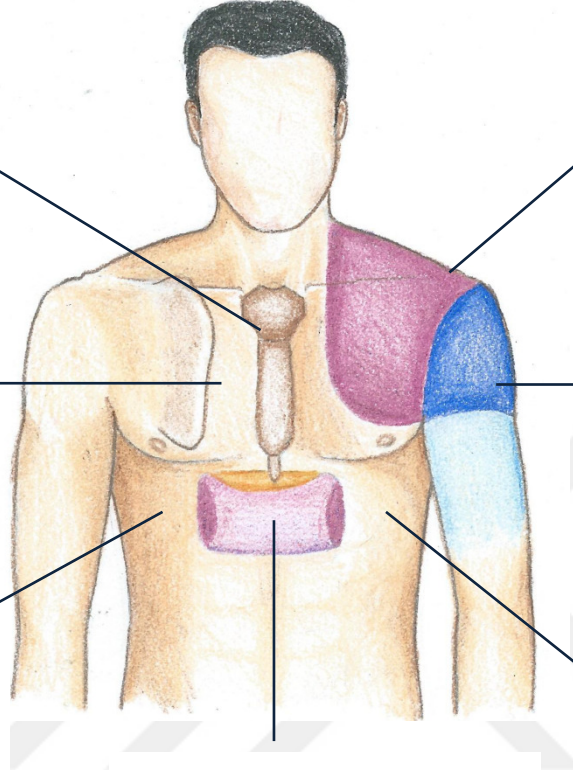
Safra kesesi kaynaklı ağrı  
KC distansiyonuna bağlı ağrı  
Subdiyafragmatik apse  
Pnömoni, plörezi  
Gastrik veya dodunoal ülser  
Pulmoner emboli  
Akut miyozit  
Travmalar

#### Göğüs sol alt kısım:

İnterkostal nevralji  
Pulmoner emboli  
Miyozit  
Pnömoni, plörezi  
Dalak kökenli ağrı  
Subdiyafragmatik apse  
Travmalar

#### Epigastrik:

Miyokardiyal iskemik ağrı  
Perikard kökenli ağrı  
Özefagus kaynaklı ağrı  
Gastrik veya dodunoal ülser  
Pankreas kökenli ağrı  
Safra kesesi kaynaklı ağrı  
KC distansiyonuna bağlı ağrı  
Pnömoni, plörezi



Şekil 1. Lokalizasyonuna göre göğüs ağrıları (112).

Anjina pektoris ile en çok karışan ağrıların başında özefagus kaynaklı ağrılar gelir. Bunlar arasında en sık görüleni gastroözefagial reflü hastalığı (GÖRH) olmak ile birlikte diffüz özefagial spazm, nutkraker özefagus gibi özefagus motilite bozukluğuna bağlı olan ve nitratlar ile rahatlayan ağrılar da görülebilmektedir. GÖRH'ün süt, antiasitler ve bazı yiyecekler ile rahatlaması ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.

*Perikardite* bağlı ortaya çıkan ggs ağrısı, genellikle ayrıntılı bir anamnez ve fizik muayene ile anjinal ağrıdan ayırt edilebilir. Perikardit ağrısının karakteri, pozisyonla ve solunumla değişir. Hasta ağrının yatınca ve derin nefes alınca şiddetlendiğini, oturur pozisyonda ve ne eğilme ile hafiflediğini ifade eder. Ayrıca vakaların çoğunun fizik muayenesinde frotman ve EKG’de ST-T değişiklikleri vardır, ancak akut koroner olaylar ile birlikte perikardit gelişebileceği ve iki klinik tablonun aynı anda bulunabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

*Kolesistit* ve hepatobiliyer sistem rahatsızlıkları atipik ggs ağrısı olan hastalarda dşnlmelidir. Bu ağrılar abdomen sağ st kadranda daha belirgin hissedilse de epigastrium ve ggs n duvarında da hissedilebilir.

*Kostosternal Sendrom*; Tietze tarafından 1921 yılında tanımlanmıştır. Ggs n duvarında kıkırdak kosta üzerinde şişlik, lokal ağrı ve hassasiyet ile seyreder. Palpasyon ile ağrının şiddetlenmesi tipiktir. şişlik eşlik etmiyor ise tanı Kostokondritis’dir ve Tietze sendromuna gre daha sık grlmektedir. AP fizik muayenesinde ggs n duvarı palpasyonu unutulmamalıdır. İskelet-kas sistemi ağrılarının da palpasyonla şiddetlendiği ve gerçek koroner ağrıya eşlik edebileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

*Pulmoner Hipertansiyon’da*, egzersiz ile sağ ventrikül iskemisine bağlı olarak ağrı oluşabilir. Egzersiz dispnesi, baş dnmesi, senkop diğer nemli semptomlardandır. İkinci kalp sesinin pulmoner komponentinin şiddetlenmesi, EKG’de sağ ventrikül hipertrofisine ait bulguların grlmesi fizik muayenede elde edilen diğer bulgulardandır. Ekokardiyografi ve invazif diyagnostik girişimler ile tanı kolayca konulabilir.

ksrk, balgam, hemoptizi, dakika solunum sayısında artış, nefes darlığı gibi solunum sistemi semptomlarının n planda olduğu hastalarda; direk grafi yardımıyla ggs ağrısının, akciğer kaynaklı patolojiler ile ayırıcı tanısı gerçekleştirilebilir.

Pulmoner Emboli'de dispne, takipne ve taşikardinin yanısıra hastaların büyük bir kısmında göğüs ağrısı vardır. Yakın zamanda cerrahi işlem geçirmiş olmak, pulmoner emboli öyküsü, hiperkoagülabilité durumları, uzun süreli immobilizasyon ayırıcı tanı için yol göstericidir. Fizik muayenede; bacaklar arası çap farkı, renk değişikliği, ısı artışı ve ağrı gibi derin ven trombozuna işaret eden bulguların saptanması, tanı konulmasına yardımcı olabilecektir.

Aort diseksiyonu, kardiyak aciller içinde ivedilikle tanı konulması gereken bir patolojidir. Ortaya çıkan ağrı, çoğu zaman anjinal ağrıdan ayırt edilemez. Diseksiyonun koroner damarları içine alması durumunda gelişen tablo akut koroner sendromdan farksızdır. Bu süreçte uygulanacak antitrombotik, antikoagölan veya trombolitik tedaviler hastanın prognozunu olumsuz etkileyecektir. Aort diseksiyonu ağrısı genellikle ani başlayan, yırtıcı ve şiddetli bir ağrıdır, ancak atipik ve hatta bazı kişilerde subklinik olabilir. Ağrı daha uzun sürelidir, efordan ve pozisyondan etkilenmez. Özellikle her iki kürek kemiği arasına veya sırta doğru yayılır. Uzun boylu, uzun el ve ayakları olan marfanoid görünümlü genç bir hastada, hipertansiyon öyküsü, özellikle her iki koldan ve alt ekstremitelerden ölçölen kan basınçlarının farklı olması, ekstremité nabızlarında zayıflama ve/veya kaybolma aort diseksiyonun ayırıcı tanısına yönelik tetkiklerin hızlıca yapılması için uyarıcı olmalıdır. AC filminde genişlemiş aorta, ekokardiyografide aort yetersizliği, perikardiyal efüzyon, dilate çıkan aort, transtorasik ve/veya transözefageal ekokardiyografide ascendan aortada diseksiyon flebinin görölməsi, spiral BT anjiyografi veya MR anjiyografide diseksiyonun görölməsi tanıyı koydurmaktadır. Aort diseksiyonundan şüphelenilen hastada tanıdan tedaviye tüm basamaklarda kalp ekibi aktif rol almalı, bu süre zarfında zaman kaybı yaşanmamalıdır.

Psikolojik kökenli olan ve anjinal ağrıya benzeyen göğüs ağrısı, sıklıkla anksiyete ve depresyon zemininde gelişir. Başta anjina pektoris olmak üzere, göğüs ağrısının diğer nedenlerinin teker teker ekarte edilmesi gerektiği için bu hastalarda tanının konulması oldukça zordur. Lokalizasyona göre göğüs ağrısı ayırıcı tanıları Şekil 1'de özetlenmiştir (112).



### **2.2.1.5. Anjina Ekivalanları:**

Geçici miyokard iskemisinin geliştiği, çoğunluğunu yaşlıların oluşturduğu bir grup hastada, göğüs ağrısı olmaksızın; dispne, bitkinlik, aritmi, presenkop, senkop gibi klinik semptomlar görülebilir. İskemi kaynaklı bu semptomlar, “anjina eşdeğeri” olarak tanımlanır.

Ciddi iskeminin bir bulgusu olabilen, istirahat veya egzersiz sırasında ortaya çıkan dispne, sol ventrikül (LV) dolum basıncının hızlı bir şekilde yükselmesi ile ilişkilendirilmiştir (113). Dispneye, LV'nin büyük bir bölümünün akut iskemisi ile diyastolik ve/veya sistolik kalp yetersizliğinin gelişmesi veya iskemik papiller kas disfonksiyonunun geçici mitral yetersizliğine yol açması gibi mekanizmaların neden olduğu düşünülmektedir.

Benzer şekilde kalbin ileti sisteminin etkilendiği iskemik bir atak sırasında ritm bozukluğu gelişebilir. Hastalar bunu çarpıntı hissi veya kalbin “tekleme”si olarak tarif edebilirler. Hastalarda hızlı ventrikül yanıtı taşiaritmilerin yanısıra sinüs veya AV nodunun etkilenmesine bağlı sinüzal bradikardi ve/veya AV blok gelişebilir. Bradi/taşiaritmilerin ciddiyetine göre hastalar presenkop veya senkop ile başvurabilirler.

### **2.2.2. Sessiz Miyokart İskemisi (SMİ)**

Miyokart iskemisine bağlı göğüs ağrısı veya eşdeğer bir semptom olmaksızın, yapılan tetkikler ile iskemi bulgularının saptanması sessiz miyokard iskemisi (SMİ) olarak tanımlanmaktadır. DM'li olgularda (%6,4 ile %56,7) olmayanlara (%0,5 ile %4,7) göre SMİ daha sık görülmektedir (114). SMİ olan diyabetik hastalarda prognoz daha kötüdür ve kardiyovasküler olay görülme sıklığı 4-5 kat artmıştır (115). Bypass cerrahisi yapılmış, perkütan koroner girişim geçiren, kalp transplantasyonu yapılan, kardiyak arrest sonrası hayatta kalan, varyant anjinası olan, enfarktüs sonrası anjinası olan, kararlı veya kararsız anjinası olan, anestezi ilaç verilen, uyku apne sendromu olan, özellikle yaşlı ve hipertansif hastalar SMİ görülen diğer hasta gruplarını oluşturmaktadırlar (116).

Cohn ve arkadaşları klinik bir yaklaşım ile SMİ olan hastaları 3 ana grupta toplamışlardır (117).

*Tip 1:* Tamamıyla asemptomatik olup koroner arter darlığı olan hastalardır. En az görülen tiptir. Hayatlarının hiçbir döneminde anjina hissetmemişler. Ani ölüm ve sessiz MI epidemiyolojik çalışmaları esnasında, ciddi koroner arter lezyonları saptanmış olmasına rağmen, hastaların hiçbir zaman göğüs ağrısından yakınmadığı öğrenilmiştir.

*Tip 2:* MI geçirmiş ve enfarktüs sonrası asemptomatik olan ancak yapılan testlerde iskemi tespit edilen hastaların oluşturduğu gruptur.

*Tip 3:* KAH semptomları olan, ancak zaman zaman SMİ atağı olan hastaları kapsamaktadır. Bu gruptaki hastalarda hem semptomatik hem de asemptomatik iskemi atakları mevcuttur. Stabil, unstabil ve varyant anjinalı olgularda görülür. En sık görülen SMİ tipidir.

Kararlı anjinası olup, yeterli tedavi edilen hastaların yaklaşık üçte birinde, ritim holter monitörizasyonu ile Tip 3 SMİ atakları saptanmaktadır. Anjina hissetmeyen bu grupta gerçek miyokart iskemisi gözden kaçırılmaktadır (118).

Ağrısız olmasına karşın, sessiz iskemi atakları biyokimyasal, hemodinamik ve elektrokardiyografik anormalliklerle birlikte dir. SMİ esnasında göğüs ağrısı olmamasının kesin mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır.

SMİ koroner mikrovasküler disfonksiyon ve ağrı sinirlerinin duyarlılığının azaldığı çeşitli mekanizmaların kombinasyonu ile oluşmaktadır (119). DM'de sessiz iskeminin otonomik nöropatiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir (120). Başka bir çalışmada SMİ'li hastalarda ağrı duyusunun, talamustan kortekse iletiminde disfonksiyon olduğu gösterilmiştir (121). Ayrıca SMİ'li hastalarda beta-endorfin gibi endojen opiyatların ve antiinflamatuvar sitokinlerin miktarlarının arttığı gösterilmiştir (122).

SMİ Tip 3 oldukça sık görülmektedir. Tip 3 SMİ tanısı almış hastalar ile yapılan ambulatuvar holter çalışmasında hastaların %85'inde anjina semptomu olmaksızın iskemik değişiklik görüldüğü saptanmıştır.

Stabil koroner hastalığı ile takipliyken akut iskemik olay geçiren hastaların, taburculuk sonrası 6. ayında yapılan efor testinde, %15'inde anjina saptanmış, %28'inde ağrı olmaksızın ST depresyonu görülmüştür. Aynı hastalara talyum sintigrafisi yapıldığında hastaların %41'inde geri dönüşümlü miyokart perfüzyon defekti izlenmiştir (123). Diyabetik hastalarda SMİ prevalansının çok daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (124).

Koroner arter hastalığı tanısı almış bireylerde semptom olsun veya olmasın miyokart iskemisi önemli prognostik değere sahiptir (125). Asemptomatik olup egzersiz ile ST çökmelerinin görüldüğü hastalarda, ST çökmesi olmayanlar ile kıyaslandığında, kardiyak mortalitenin 4-5 kat arttığı gözlenmiştir. Bu yüzden SMİ olan hastaların tedavisi tıpkı semptomatik miyokart iskemisi olan hastalar gibi düzenlenmelidir (126).

### **2.2.3 Koroner Arter Hastalığı Prognozu ve Risk Belirlenmesi**

Prognostik değerlendirme KKAH'lı hastaların yönetiminin önemli bir parçasıdır. Kararlı AP ile takipli hastaların %29'u haftada en az bir kez fiziksel aktivite ve yaşam kalitesini kısıtlayacak derecede semptomatik olmaktadır (127). Genel popülasyon ile kıyaslandığında AP tanısı alan erkek ve kadın hastaların, tüm nedenlere bağlı mortalite oranları artmış olarak saptanmıştır (128). Anti iskemik tedavinin yaygın olarak kullanılmadığı ve risk faktörlerinin düzeltilmediği dönemlerde yapılmış Framingham çalışmasında, KKAH'a bağlı yıllık ölüm oranının %4 civarına olduğu saptanmıştır. Günümüzde tedavi olanaklarındaki gelişmeler ve risk faktörlerinde yapılan agresif düzenlemeler ile yıllık ölüm oranı %1-3; major iskemik olaylar ise %1-2 arasında seyretmektedir (129).

Prognoz değerlendirmesi, yüksek riskli hastaların revaskülarizasyona kadar uzanabilecek tedavi sürecini hızlandıracakken, düşük riskli hastaların gereksiz invaziv veya non-invaziv işlemlere tabi tutulmasının önüne geçecektir. Bu sayede işgücü kaybı azaltılacak, sosyo-ekonomik yarar sağlanmış olacaktır.

Mevcut çalışmalara göre, KKAH'a bağlı yıllık mortalite oranı %1,2-2,4 arasında, kardiyak ölümün yıllık insidansı %0.6 ile 1.4 arasında seyretmektedir (130). Ölümcül olmayan miyokart enfarktüsünün insidansı ise RITA-2 (Anjina için İkinci Randomize Girişim Tedavisi) çalışmasına göre %0,6 (131), COURAGE (Revaskülarizasyon ve Agresif İlaç Kullanarak Klinik Sonuçların Değerlendirilmesi) çalışmasına göre %2,7 saptanmıştır (132).

KAH gelişiminde geleneksel risk faktörleri olarak bilinen hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes melitus, sedanter hayat, obezite, sigara ve aile öyküsü; aterosklerotik hastalık sürecini ilerlettikleri için, AP tanısı olan kişilerin prognozunu olumsuz etkilemektedirler (133). Ancak, uygun tedavi ile bu risklerin azaltılabildiği gösterilmiştir (134,135).

KAH tanısı olan kişilerde kötü prognoz belirteçlerinden bir diğeri kalp hızının yüksek olmasıdır (136). Bunların dışında, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) düşük, kalp yetersizliği semptomları olan, çoklu damar hastalığı olan, koroner darlıkları daha ziyade proksimal bölgelerde yerleşik, lezyon derecesi daha fazla, iskemisi yaygın saptanan, fonksiyonel kapasitesi kötü, yaşı ilerlemiş, diyabetik, ciddi depresyonu ve sık tekrar eden şiddetli anjinası olan kişilerde prognoz kötü seyretmektedir (137).

Koroner arter hastalarında en önemli prognostik faktörlerden biri CASS çalışması ile de gösterildiği gibi KAH'ın yaygınlığı ve şiddetidir (138). Proksimal stenozların distal lezyonlara göre prognoz için daha fazla önem taşıdığı bilinmektedir. Prognoz için tanımlanan KAH indeksi Tablo 3'de yer almaktadır (139). Bu hiyerarşik indeks, lezyonun lokalizasyonunu, şiddetini ve sıfırdan yüze kadar prognoz ağırlıklarını dikkate almaktadır. İndeks; tıbbi tedavi alan hastalarda, lezyon yerleşimi ile kardiyak ölüm riski arasındaki ilişkinin analizi sonucu geliştirilmiştir. Bu indeks klinisyenlere, revaskülarizasyon stratejilerinde, sağ kalım yararı düşünülen hastaları derecelendirme imkanı sunmaktadır (140).

Tablo 3; Koroner arter hastalığı prognoz indeksi

<b>KAH yaygınlığı</b>	<b>Prognoz ağırlığı (0-100)</b>	<b>5 yıllık ölüm oranı (%)*</b>
1 damar hastalığı, %75	23	7
>1 damar hastalığı, %50-74	23	7
1 damar hastalığı, $\geq$ %95	32	9
2 damar hastalığı	37	12
2 damar hastalığı, ikisi de $\geq$ %95	42	14
1 damar hastalığı, proksimal LAD $\geq$ %95	48	17
2 damar hastalığı, LAD'de $\geq$ %95	48	17
2 damar hastalığı, proksimal LAD $\geq$ %95	56	21
3 damar hastalığı	56	21
3 damar hastalığı, en az 1'inde $\geq$ %95	63	27
3 damar hastalığı, proksimal LAD %75	67	33
3 damar hastalığı, proksimal LAD $\geq$ %95	74	41

\*Yalnız tıbbi tedavi varsayımıyla, LAD: Son ön inen arter

#### **2.2.4. Koroner Arter Lezyon Yaygınlığı ve Gensini Skoru Sistemi**

Koroner arter lezyon yaygınlığının ve ciddiyetinin belirlenmesi, KAH'ı olan hastaların değerlendirilmesinde kolaylık sağlamaktadır. Gensini tarafından geliştirilen sınıflandırmada koroner lümen darlık derecesi ve darlığın lokalizasyonu dikkate alınmıştır (141). Bu skoru sisteminde fonksiyonel koroner arter darlığı %25, 50, 75, 90, 99 ve 100 olanlarda şiddet skoru sırası ile 1, 2, 4, 8, 16 ve 32 olarak verilmiştir. Anjiyografik stenoz derecesine göre; %25 ve altındaki darlık için 1 puan, %26-50 arası darlık için 2 puan, %51-75 arası darlık için 4 puan, %76-90 arası darlık için 8 puan, %91-99 arası darlık için 16 puan, %100 total lezyon için 32 puan verilir. Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır.

Segmentler ve katsayıları; sol ana koroner arter (LMCA) için 5, sol ön inen koroner arter (LAD) proksimal için 2.5, mid için 1.5, apikal için 1, diagonal 1 için 1 ve diagonal 2 için 0.5; sirkümfleks arter (CX) proksimali için 2.5, distali için 1, obtus marjin (OM) için 1 ve eğer sol dominant ise arka inen arter (PDA) için 1, posterolateral arter (PL) için 0.5; sağ koroner arter (RCA) proksimali için 1, mid 1, distal 1 ve PDA için 1 dir. Şiddet skorları (Tablo 4a) ile bu katsayılar (Tablo 4b) çarpılarak Gensini skoru hesaplanmış olunur.

**Tablo 4a.** Gensini skora indeksi hesaplanması; darlık skoru (141)

<b>Lümen Darlığı</b>	<b>Skor</b>
<%25	1
%26-50	2
%51-75	4
%76-90	8
%91-99	16
%100	32

**Tablo 4b.** Gensini skorlama indeksi hesaplanması, lezyon katsayısı (141)

Arter	Çarpım Katsayısı
<i>LMCA</i>	5
<i>LAD</i>	2,5
Proksimal Segment	1,5
Orta Segment	1
Apikal Segment	1
1. Diyagonal	1
2. Diyagonal	0,5
<i>Cx</i>	
Proksimal Segment	2,5 (3,5)*
Orta Segment	1 (2)*
Distal Segment	1 (2)*
OM	1
PL	0,5
<i>RCA</i>	
Proksimal Segment	1
Orta Segment	1
Distal Segment	1
PDA	1

\*Cx Dominant ise parantez içindeki katsayı kullanılır. LMCA: Sol Ana Koroner Arter, LAD: Sol Ön İnen Koroner Arter, Cx: Sirkümfleks Arter , OM: Obtus Marjin, PDA: Arka İnen Arter , PL: Posterolateral Arter , RCA: Sağ Koroner Arter

## 2.2.5. Kararlı Koroner Arter Hastalığı'nda Koroner Anjiyografi

### Endikasyonları

Kararlı koroner arter hastalığı patofizyolojisine baktığımız zaman, koroner damarlar üzerindeki plaklar; egzersiz esnasında miyokart dokusunun yeterince beslenmesine engel olarak AP oluşturmakta veya rüptüre olup akut koroner sendrom gelişmesine yol açmaktadır. Genel olarak damar çapında %60 ve üzerinde daralma görülmesi hemodinamik açıdan anlamlı kabul edilir. Ancak darlığı fonksiyonel olarak değerlendirme imkanı sunmaz. Stenoz yüzdesi, plak öncesi veya sonrasının sağlam olduğu kabul edilip, referans alınması ile elde edilmektedir. Tüm damarın baştan sona plaklı olabileceği ve bu yüzden ateroskleroz ciddiyetinin eksik değerlendirilebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Ayrıca hangi plağın daha hassas olduğu ve akut koroner sendroma ilerleyeceğini görsel olarak kestirmek oldukça zordur. Bazı darlıkların kollateral damarlar geliştirdikten sonra, infarktüse neden olmadan total oklüzyona ilerlediği unutulmamalıdır.

Stabil koroner arter hastalığı olan bireylerde, ölüm ve MI oranlarının azaltılmasında optimal medikal tedavinin revaskülarizasyon kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak semptomlar (142) ve iskeminin azaltılmasında perkütan koroner girişimler daha etkili bulunmuştur (143). Bu etkinlik, işlem öncesi iskemik miyokart dokusunun toplam miyokardın %5'inden fazla olduğu hastalarda daha belirgindir.

Stabil koroner arter hastalığı tanısı ile koroner anjiyografi yapılan hastaların %25'inde bir-iki veya üç damar hastalığı, %5-10'unda sol ana koroner arter hastalığı görülmektedir. %15'lik bir grubunda ise koroner akımı azaltan darlık saptanmamaktadır. IVUS (intravasküler ultrasonografi) koroner damarın kesitsel görüntüsünü verir. Koroner aterosklerozun tespiti ve aterom plağı hassasiyetinin derecelendirilmesi konusunda oldukça yararlıdır. Koroner arter hastalığının, IVUS yapılmadan tek başına anjiyografi ile değerlendirilmesi, kritik öneme sahip hastaların gözden kaçmasına yol açabilmektedir (144). Koroner arterdeki darlığın, miyokarda olan kan akımını engelleyip iskemi oluşturduğunu fonksiyonel değerlendirmeler ile anlamak mümkündür. Örneğin koroner akım rezervi (FFR) hesaplanarak plağın kritik olup olmadığı anlaşılır ve kritik darlıklara revaskülarizasyon planlanabilir (145). KKAH da invaziv tanı ve tedavi yöntemlerinden olan koroner anjiyografi endikasyonları Tablo 5 de özetlenmiştir (146).



**Tablo 5.**Kararlı Koroner Arter Hastalığında Koroner Anjiyografi Endikasyonları (146)

<p><b>Sınıf I</b> (<i>Kardiyoloji uzmanları tarafından genel kabul gören endikasyonlar</i>)</p>
<ul style="list-style-type: none"><li>☐ Optimal medikal tedavi altında Kanada Kalp Cemiyeti sınıf III-IV anjinal semptomlar</li><li>☐ İnvaziv olmayan stres testlerinde koroner arter hastalığı için yüksek riskli saptananlar</li><li>☐ Ani kardiyak ölüm sonrası hayatta kalanlar</li><li>☐ Konjestif kalp yetersizliği semptomlarının eşlik ettiği AP' liler</li><li>☐ Ciddi koroner arter hastalığı için klinik prediktörlerin bulunması</li></ul>
<p><b>Sınıf II</b> (<i>Sıklıkla uygulanan; içlerinde tartışmaya açık maddeler olan endikasyonlar</i>)</p>
<ul style="list-style-type: none"><li>☐ Anjina semptomları olan hastada pozitif stres testi</li><li>☐ İnvaziv olmayan testlerden yeterli bilgi edinilememesi</li><li>☐ Anjinası ciddi olup medikal tedavi ile orta-hafif düzeye gerileyen hastalar</li><li>☐ Medikal tedaviye tolerans gösteremeyen AP' li hastalar</li><li>☐ Stres testi pozitif olan asemptomatik hastalar</li><li>☐ Non invaziv olarak klinik kararın verilemediği hastalar</li><li>☐ Yüksek riskli işte çalışan hastalar (Pilotlar gibi)</li><li>☐ İskemik semptomların, aterosklerotik olmayan (Vaskülit gibi) koroner hastalıklara bağlı olduğu düşünülen hastalar</li><li>☐ Koroner vasospazm şüphesi olan ve provakatif test yapılması planlanan hastalar</li><li>☐ Sol ana koroner veya üç damar hastalığı şüphesi olan hastalar</li><li>☐ Göğüs ağrısı nedeniyle tekrarlayan hastane yatışı olan hastalar</li><li>☐ Koroner arter hastası olma ihtimali orta-yüksek olup, kesin tanının gerekli olduğu hastalar</li></ul>
<p><b>Sınıf III</b> (<i>Yapılmaması gerekenler</i>)</p>
<ul style="list-style-type: none"><li>☐ Medikal tedavi ile rahatlayan orta dereceli anjinası olanlar</li><li>☐ Revaskülarizasyon yapılması planlanmayan hastalar</li><li>☐ Koroner arter hastası olma ihtimali düşük olan hastalar</li></ul>

## 2.3. GEÇMİŞTEN GÜNÜMÜZE KORONER ANJİYOĞRAFI VE PERKÜTAN GİRİŞİMLER

İlk olarak 1958 yılında Cleveland Clinic’te Dr. Mason Sones ve ekibi selektif koroner anjiyografi işlemini uygulamışlardır. O tarihten günümüze girişimsel kardiyolojide selektif koroner anjiyografi, önemli bir tanı aracı olmaya devam etmiştir. Sadece ABD’de yılda 1.5 milyondan fazla koroner anjiyografi yapılmaktadır (9). Koroner anjiyografi koroner arter hastalığına bağlı damar darlığının teşhisinde ve uygun tedavisini belirlemede altın standart yöntem olmayı sürdürmektedir (147).

Arteriyel yolla koroner damarlara kontrast madde verilip, sineanjiyografik görüntü elde edilmesi işlemine koroner anjiyografi denilmektedir. Bu yöntemle sadece koroner arterler değil, kalp boşlukları, aorta, pulmoner venler ve periferik damarlar; hastalık, anomali ve tıkanıklık açısından incelenebilir ve kardiyovasküler hemodinamik parametreler (basınç, kardiyak debi, oksimetri) hesaplanabilir (148).

Koroner anjiyografi işlemlerinde gelişebilecek komplikasyonlar ve görülme oranları Tablo 6’da özetlenmiştir (149).

**Tablo 6.** Koroner Anjiyografi Komplikasyonları (149)

<b>Komplikasyon</b>	<b>Risk ( %)</b>
Ölüm	0,11
Miyokart İnfarktüsü	0,05
Serebrovasküler Olay	0,07
Aritmi	0,38
Vasküler Komplikasyon	0,43
Kontrast Reaksiyonu	0,37
Hemodinamik Komplikasyonlar	0,26
Perforasyon	0,03
Diğer Komplikasyonlar	0,28
<b>Toplam</b>	<b>1,70</b>

İskemik koroner arter hastalıklarının tedavisinde, perkütan koroner girişim (PKG) uygulanması son üç dekattır dramatik artış göstermektedir. ABD’de yıllık 1.000.000’den fazla PKG yapılmakta olup, koroner arter bypass greftleme (CABG) operasyonu sayısını geçmiştir (150). Dünya geneline bakıldığında yıllık yaklaşık 2.000.000 PKG yapıldığı tahmin edilmektedir. Son birkaç yıldır yapılan PKG sayısında azalma olması; risk faktörlerinin etkin kontrolü, ilaç kaplı stentlerin kullanılmasına bağlı restenozun azalması ile ilişkilendirilmiştir (132). Ancak ABD’de önümüzdeki on yıl içinde diyabet, obezite ve toplum yaş ortalamasının artacağı düşünülerek, işlem sayısının %1-5 oranında artış göstereceği tahmin edilmektedir (150).

Oldukça yüksek riskli hastalara PKG uygulanabilmesi, bu oranın giderek artacağını göstermektedir. Prosedür sırasında kullanılan malzemelerin kalitesi ve çeşitliliğindeki artış, kullanılan ilaçların etkinliğinin yüksek olması ve ileri düzey hemodinamik destek cihazlarının kullanıma girmesi, kompleks lezyonlara perkütan müdahale başarısını artmıştır (151). Kapak hastalıkları ve koroner arter hastalıklarında, kalp damar cerrahları ile girişimsel kardiyologların işbirliği sayesinde hibrid işlemler uygulanabilmektedir (152).

Koroner balon anjioplastisi; ilk kez 1977 yılında Andreas Gruentzig tarafından uygulanmıştır. Bu işlem için, fokal, kalsifik olmayan, proksimal segmentte ve tek damarda lezyonu olan semptomatik hastalar seçilmiştir. Bu yüzden semptomatik KAH olan hastaların sadece %10’u bu gruba girebilmiştir (10).

Sonraki on yıl içinde yaşanan teknolojik gelişmeler ve operatörlerin tecrübelerindeki artış ile çoklu damar lezyonlarına, safen ven grefti lezyonlarına, akut ST segment elevasyonlu miyokart enfarktüslerine ve kronik total oklüzyonlara girişim yapılmaya başlanmıştır.

Balon anjioplastinin iki önemli kısıtlaması görülmüştür. Bunlardan ilki, vakaların %5-8’inde görülen akut re-oklüzyondur. Dilatasyondan hemen sonra görülen bu oklüzyona bağlı olarak hastaların %3-5’i acil CABG işlemine alınmıştır. İkinci kısıtlama ise; balon dilatasyonu yapıldıktan sonraki sene içinde restenozun görülmesi ve semptomların %30 vakada tekrarlamasıdır.

1980 yılı sonlarına doğru bu kısıtlamaların ortadan kaldırılmasını sağlayacak gelişmeler yaşanmıştır. Koroner stent teknolojisi gelişmiş, erken ve geç dönemde görülen damar remodelinginin önüne geçilmesi hedeflenmiştir.

Rotasyonel atarektomi cihazları sayesinde kalsifik aterosklerotik plaklar temizlenebilmeye başlanmış, 2000'li yılların başında distal koruyucu cihazlar üretilerek distal dolaşımı aterotrombotik embolizasyondan korumak hedeflenmiştir. Benzer şekilde aspirasyon ve trombektomi kateterleri yardımıyla trombüsün koroner damardan alınması sağlanmış, distal embolizasyonun önüne geçilmiştir. Farklı kalınlıkta ve sertlikte koroner teller geliştirilmiş, total oklüzyonlardan geçiş olasılığı arttırılmıştır.

Günümüzde yukarıda bahsedilen malzemeleri perkütan koroner girişimlerde gerektiği şekilde kullanmanın, kompleks koroner arterlere revaskülarizasyon başarısını arttırdığı gösterilmiştir (153).

*Anjiyografik başarı;* balon anjioplasti ile <math><50\%</math>; stent implantasyonu ile <math><20\%</math> rezidü stenoz görülmesidir.

*Prosedürel başarı;* anjiyografik başarı sağlanması ile birlikte, MI, ölüm ve acil CABG ihtiyacı gibi hastane içi komplikasyonların görülmemesidir.

*Klinik başarı;* prosedürel başarıya ilave olarak, hastadaki işlem öncesi semptomların ve miyokardiyal iskemi bulgularının ortadan kalkmasıdır (153).

PKG prognozu, hastanın klinik ve anjiyografik durumu ile ilişkili olup Tablo 7 de özetlenmiştir (154).

**Tablo 7.** PKG Sonrası Olumsuz Sonuçların Klinik ve Anjiografik Prediktörleri (154)

<b>KLİNİK PREDİKTÖRLER</b>	<b>ANJİOGRAFİK PREDİKTÖRLER</b>
*İleri yaş	*Trombüslü lezyon
*Unstabil Anjina	*Bypass graftine girişim
*Akut Mİ	*Korunmasız sol ana koroner gövdesine girişim
*Kardiyojenik şok	*20mm den uzun lezyonlar
*Konjestif Kalp Yetersizliği	*Proksimal semgentte ciddi tortiyozite
*Sol Ventrikül Fonksiyonları	*Ciddi açılı lezyonlar (>90°)
*Çoklu damar hastalığı	*3 aydan eski total oklüzyon ve/veya bridging kollatereller
*Diyabetes Mellitus	*Major yan dalları koruyamama
*Böbrek Yetersizliği	
*Periferik Arter Hastalığı	
*Zayıf hastalar	

## 2.4. ANİ KARDİYAK ÖLÜM (AKÖ)

Ani kardiyak ölüm, modern dünyanın en önemli halk sağlığı sorunlarından birisidir. Milattan önce 400'lü yıllarda Hipokrat; göğüs ağrısı ve senkoku ölümü haber veren bulgular olarak ifade etmiştir. İşte bu yüzden ani kardiyak ölüm tanımının ilk kez Hipokrat tarafından yapıldığı kabul edilmektedir (155).

### 2.4.1 Tanımlar

*Ani ölüm*; sağlıklı olduğu bilinen bir kişide, semptomların başlaması ardından 1 saat içinde, travmatik olmayan ve beklenmedik bir zamanda tüm biyolojik fonksiyonların geri dönüşümsüz kesilmesi olarak tanımlanır. Tanıklı olmayan ölümden ise, kurbanın olaydan 24 saat öncesine kadar sağlıklı olduğunun bilinmesi yeterlidir. *Ani beklenmeyen ölüm sendromu (SUDS)*; bir erişkinde belirgin bir neden olmaksızın gerçekleşen ve otopsi yapılmamış ölümü tanımlar. *Ani kardiyak ölüm (AKÖ)*; ani ölüme aşağıda sıralanan maddelerden herhangi birinin eşlik ettiği tabloyu tarif eder.

- Hayatta iken, konjenital veya edinilmiş, potansiyel olarak ölümcül bir kardiyak hastalığı mevcut olanlar
- Otopside; olayın muhtemel nedeni olarak bir kardiyak veya vasküler anomalinin gösterilmesi
- Ölüm sonrası muayenelerde hiçbir ekstra kardiyak neden saptanamaması ve bu yüzden ölüme muhtemelen aritmik bir olayın sebep olduğu düşüncesi

*Kardiyak Arrest*; Kalbin mekanik fonksiyonlarının durmasını tanımlamaktadır. Zamanında müdahale edilmez ise ölüme sonuçlanır. *Kardiyovasküler Kollaps*; kalp veya periferik damar kaynaklı nedenlere bağlı olarak efektif kan akımının ani kaybıdır. Vazovagal senkopa bağlı kollaps kendiliğinden geri dönecekken, kardiyak arreste bağlı kollaps müdahale gerektirir.

*Ani Aritmik Ölüm Sendromu (SADS)*; otopsi ve toksikoloji incelemelerinin her ikisi de kesin ölüm nedeninin belirlenmesinde sonuçsuz kalmıştır. Kaba ve histolojik muayenede kalp yapısal olarak normaldir ve kardiyak olmayan nedenler dışlanmıştır. *Kurtarılmış Kardiyak Arrest*; akut semptomların başlamasını takip eden 1 saat içinde meydana gelen ve başarılı resüsitasyon manevraları ile geri döndürülen, beklenmeyen kalp durmasını ifade etmektedir.

*Ani kardiyak ölümün primer önlenmesi;* AKÖ riski altında bulunan, fakat henüz kurtarılmış kardiyak arrest veya hayatı tehdit eden aritmi yaşamamış bireylerde AKÖ riskini azaltmak için uygulanan tedavilerdir. *Ani kardiyak ölümün sekonder önlenmesi;* geçmişte kurtarılmış kardiyak arrest veya hayatı tehdit eden aritmi yaşamış olan hastalarda AKÖ riskini azaltmak için uygulanan tedavilerdir.

*Ventriküler Taşikardi (VT);* Ventriküllerden köken alan, ardışık en az 3 QRS kompleksinin oluşturduğu,  $\geq 100$  atım/dakika hızındaki aritmilerdir.

*Sürekli VT;* 30 saniye veya daha uzun süren ve/veya 30 saniyeden daha kısa sürede hemodinamik bozulmaya bağlı sonlanma gerektiren ventriküler taşikardi ataklarıdır.

*Süresiz VT;* 30 saniyeden kısa bir sürede kendiliğinden sonlanan, 3 veya daha fazla ardışık ventriküler kompleksten oluşan aritmidir.

*Polimorfik VT;* VT sırasında 100-300 atım/dakika hızında, değişken veya çoklu formda QRS morfolojisi bulunduran aritmidir.

*Monomorfik VT;* VT sırasında kararlı tek QRS morfolojisi görülmesidir.

*Torsades de Pointes;* aritmi sırasında QRS komplekslerinin EKG'deki izoelektrik hattın çevresinde sarmallaşması ile karakterize olup uzun QT sendromuna eşlik edebilen VT'dir.

*Ventriküler Fibrilasyon (VF);* hızı genellikle  $>300$  atım/dakika (siklus uzunluğu  $<200$  ms), QRS siklus uzunluğu, morfolojisi ve genliğinde belirgin değişkenlik gösteren, büyük ölçüde düzensiz ventriküler ritim olarak tanımlanmıştır (156)

#### **2.4.2. Epidemiyoloji**

Gelişmiş ülkelerde; son 20 sene içinde, koroner arter hastalığı ve kalp yetersizliği görülme sıklığındaki azalmanın sonucu olarak, kardiyovasküler mortalitede azalma yaşanmaktadır (157). Ancak yıllık yaklaşık 17 milyon ölümün kardiyovasküler hastalıklardan olduğu ve bunun yaklaşık %25'inin AKÖ'ye bağlı geliştiği akıldan çıkarılmamalıdır (158). AKÖ riski erkeklerde kadınlara göre daha yüksektir. AKÖ prevalansı KAH ile orantılı olarak yaş ile birlikte artmaktadır (159).

AKÖ genellikle koroner arter hastalığının ilk ortaya çıkış şekli olmaktadır. Ani ölüm otopsi çalışmalarında %60-70 oranında kardiyak etiyojji saptanmıştır. AKÖ'nün %60'lık büyük bir kısmı hastane dışında yaşanmaktadır. Aritmik AKÖ'lerin %85-90'ı bilinen ilk aritmi atağı esnasında olmakla birlikte %10-15'lik kısmı tekrarlayan olaylar sırasında olabilmektedir.

AKÖ görülme insidansı kadınlarda yıllık 1,4/100.000, erkeklerde 6,68/100.000, gençlerde ise 0,46-3,7/100.000'dir (160). Avrupada yılda yaklaşık 1.100-9.000, ABD'de 800-6.200 AKÖ izlenmektedir (161). AKÖ'lerin %70'i erkeklerde görülür. Daha öncesinde koroner arter hastalığına ait hiçbir bulgu olmadan AKÖ görülmesi kadınlarda daha sıktır. Benzer şekilde hastane dışı AKÖ'ler kadınlarda daha sıktır.

AKÖ sebebi yaş grubuna göre farklılık göstermektedir. Örneğin gençlerde kanalopatiler, kardiyomiyopatiler, miyokardit ve madde kullanımı ön plandadır (162). İleri yaşta koroner arter hastalığı, kapak hastalıkları, kalp yetersizliği gibi kronik dejeneratif hastalıklara bağlı AKÖ izlenmektedir. Tüm yaş gruplarında AKÖ'nün olası nedenini belirlemede zorluklar yaşanmaktadır. Yaşlı popülasyonda birden fazla kardiyovasküler hastalık birlikte bulunduğundan, ani ölüme hangisinin daha yüksek oranda sebep olduğunun ortaya konması oldukça güçtür. Benzer durum gençler için de geçerli olup, kanalopatinin mi yoksa tedavide kullanılan ilaçların mı aritmiyi tetiklediğinin ayrımı otopsielerde dahi net olarak yapılamamaktadır.

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre AKÖ; diüurnal, haftalık ve sezonluk olmak üzere 3 farklı paternde karşımıza çıkmaktadır. Günün sabah saatleri, haftanın pazartesi günü ve kış ayları AKÖ riskinin en yüksek olduğu dönemlerdir (163). Diüurnal patern gösteren uyku apne sendromunda, istisnai olarak risk geceleri daha yüksek seyretmektedir (164). Aşırı soğuk-aşırı sıcak havalar ve hava kirliliği kardiyak arrest riskini arttıran çevresel faktörlerdendir (165).



### 2.4.3. Ani Kardiyak Ölüm Risk Faktörleri:

Major risk faktörleri arasında KAH tanısına sahip olmak veya KAH açısından yüksek riskli olmak, MI geçirmiş olmak, sol ventrikül EF düşüklüğü, ventriküler aritmi öyküsü bulunur. KAH ve AKÖ birlikteliğinden dolayı genel olarak KAH risk faktörleri aynı zamanda AKÖ risk faktörleri olmaktadır. Genç atletlerde AKÖ nadir olmakla birlikte bu gruptaki AKÖ'lerin üçte birlik kısmını hipertrofik kardiyomiyopati oluşturmaktadır. AKÖ riskini arttıran genetik faktörler Tablo 8 de özetlenmiştir (166).

**Tablo 8.** AKÖ riskini arttıran genetik faktörler (166)

#### **Genetik Geçişli Primer Aritmik Hastalıklar**

---

Konjenital Uzun QT sendromu, Konjenital Kısa QT Sendromu  
Brugada Sendromu  
Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi/Fibrilasyon

#### **Aritmik AKÖ Riskini Arttıran Kalıtsal Yapısal Anomaliler**

---

Hipertrofik Kardiyomiyopati  
Sağ Ventrikül Displazisi/Kardiyomiyopatisi

#### **Aritmiye Genetik Yatkınlık**

---

İlaçların indüklediği Uzun QT sendromu  
Elektrolit ve metabolik bozuklukların aritmik etkileri

#### **Kompleks Kardiyak Hastalıkların Genetik Modülasyonu**

---

Koroner Arter Hastalığı, Akut Koroner Sendromlar  
Konjestif Kalp Yetersizliği, Dilate Kardiyomiyopati

Fonksiyonel Kapasite ve Ani Ölüm: Framingham çalışması, 2 yıllık takip periyodunda fonksiyonel kapasiteyle ölüm arasındaki çarpıcı ilişkiyi ortaya koymuştur. Ancak ani ölüm oranlarının, fonksiyonel kapasiteden etkilenmediği; tüm gruplarda %50-57 arasında değişmekte olduğu görülmüştür. Daha sonraki çalışmalarda fonksiyonel kapasitesi iyi olan kalp yetersizliği hastalarının, kötü olanlara göre ölüm risklerinin düşük olduğu ancak bu ölümlerin büyük bir kısmının ani ölüm olduğu gösterilmiştir.

Yaşam Tarzı ve Psikososyal Faktörler: Framingham çalışmasında, 30-59 yaş arası aktif sigara içmekte olan hastaların ani ölüm risklerinin 2-3 kat artmış olduğu, sigara içmeyi bırakanların ise, sigara içmemiş koroner arter hastalarının riski ile benzer riske sahip olduğu saptanmıştır. Hastane dışı kardiyak arrest yaşamış kişilerin taburculuk sonrası 3 yıl takip edilmeleri ile yapılan bir çalışmada; sigara içmeye devam edenlerin yeniden kardiyak arrest geçirme oranı %27 olarak saptanmış iken, sigara içmeyi bırakanlarda ikinci bir kardiyak arrest geçirme oranının %19 olduğu saptanmıştır (167). Obezite AKÖ riskini artıran bir diğer faktördür. Kilo artışıyla birlikte koroner kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin de arttığı bilinmektedir.

Akut psikososyal stresin AKÖ dahil tüm kardiyovasküler olayları arttırdığı gösterilmiştir (168). Depresyon, anksiyete bozukluğu gibi hastalıklar ve bunların tedavisinde kullanılan ilaçlar AKÖ riskini arttırmaktadır (169).

Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (LVEF): LVEF'de belirgin düşüş, AKÖ'nün en kuvvetli prediktörlerindedir. LVEF'nin %30 ve altı olması AKÖ için tek başına, bağımsız risk prediktörüdür (170).

Ventriküler Aritmiler: Ventriküler erken vuruların (VES) ve non-sustained VT'lerin yapısal kalp hastalığı olmayanlarda iyi prognozlu seyrettiği bilinmektedir. İstisnai olarak yapısal kalp hastalığı olmaksızın elektrolit değişikliği, ilaç etkileşimi gibi nedenlere bağlı olarak görülebilen polimorfik non-sustained VT'lerin yüksek riskli aritmiler olduğu unutulmamalıdır. Ayrıca egzersiz stres testi sırasında ve özellikle dinlenme fazında görülen VES ve non-sustained VT'lerin artmış risk ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (171) .

Mİ sonrası görülen kompleks ve sık tekrar eden VES'lerin uzun dönem takipte AKÖ riskini arttırdığı bilinmektedir. Saatlik 10 ve üzeri ekstra atımın artmış risk ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

#### **2.4.4. Ani Kardiyak Ölüm Patofizyolojisi**

Patolojik çalışmalar, AKÖ gelişiminde major nedenin koroner ateroskleroz olduğunu göstermektedir. 220 AKÖ kurbanı ile yapılan bir otopsi çalışmasında, kurbanların %81'inde belirgin koroner ateroskleroz saptanmıştır. Ayrıca en az 1 damarında %75 ve üzeri darlık olanların oranı %94, akut koroner oklüzyon oranı %58, iyileşmiş MI oranı %44 olarak izlenmiştir. AKÖ otopsilerinde iyileşmiş MI bulgularının saptanma oranının %40 ile %70 arasında değiştiği bildirilmektedir (11).

Kardiyak arrestin elektriksel mekanizmaları taşiaritmi ve bradiarimi-asistoli olmak üzere iki ana grupta incelenir. Sustained VT, VF, Nabızsız VT ölümcül taşiaritmiler olup, vücuda ihtiyacı olan kanın gönderilememesine yol açarlar. Ciddi bradiaritmilerde, kalp hızındaki aşırı yavaşlama sonucu doku perfüzyonu sağlanamaz. Kalbin elektriksel aktivitesine, mekanik fonksiyonlarının eşlik etmediği nabızsız elektriksel aktivite (NEA) ve elektriksel aktivitenin tümüyle kaybı olan asistoli kalbin pompa işlevini yitirdiği durumlardır.

Çoğu kardiyak arrest; VT'nin VF'ye dejenere olmasıyla veya doğrudan VF ile başlar. Gerekli müdahaleler yapılamaz ise kısa bir süre sonra NEA veya asistoli gelişir. Ölümcül taşiaritmiler, bradiaritmiler ve asistoli; koroner damar hastalıkları, miyokart hasarı, otonomik tonus değişiklikleri, miyokardın metabolik ve elektrolit dengesi üzerindeki bozuklukların yol açtığı patofizyolojik kaskadın son basamağını oluştururlar (172).

Kalp kasında akut iskemiye bağlı biyokimyasal, elektriksel ve mekanik bozukluklar gelişir. Özelleşmiş iletim sistemindeki hücreler akut iskemiye daha dirençlidirler. Ventrikül basınçlarında yükselme, iskemi gibi kronik strese maruz kalan ventrikül kası hücrelerinin refrakter periyotlarında ve transmembran aksiyon potansiyellerinde değişiklikler görülür. Daha öncesinde normal olan miyokart dokusuna göre iyileşmiş MI bulguları olan miyokard dokusunda gelişen akut iskeminin aritmik olaylar açısından daha riskli olduğu gösterilmiştir.

İskeminin direk etkisinin yanında, reperfüzyonun da ölümcül aritmilerin gelişmesine neden olduğu bilinmektedir. İskemik miyokardın reperfüzyonu spontan tromboliz ile, kollateral damarların kan taşınması ile veya vazopazmın ortadan kalkması ile görülebilir. Deneysel olarak koroner arter ligasyonunun ilk dakikalarından 30. dakikasına kadar miyokardın ventriküler aritmilere yatkınlığının arttığı gösterilmiştir. Bu sürecin ilk 10 dakikasında görülen aritmilerin iskeminin direk etkisine bağlı olduğu, sonraki 20 dakikasında görülen aritmilerin ise reperfüzyonla veya epikardiyal ve endokardiyal miyositlerin iskemiden farklı düzeyde etkilenmeleriyle ilişkili olduğu belirtilmiştir (173).

Akut iskemiye bağlı olarak miyositlerin hücre zarı fizyolojisinde değişiklikler görülür.  $K^+$  hücre dışına çıkışı,  $Ca^{+2}$  hücre içine girişi, asidoz, transmembran istirahat potansiyelinde azalma, iletim hızında yavaşlama, refrakter periyodun değişmesi bunların başlıcalarıdır. Adrenerjik sistemin, hücre içine  $Ca^{+2}$  girişini arttırmasıyla elektriksel instabilite geliştirerek  $Ca^{+2}$  bağımlı aritmilerin görülebileceği öne sürülmüştür. Reperfüzyon ile iskemik bölgeye taşınan süperoksit radikallerinin, epikardiyal ve endokardiyal miyositlerin refrakter periyotlarını farklı derecelerde etkilediği gösterilmiştir. İskemi ile adenozin tri-fosfat (ATP) bağımlı  $K^+$  kanallarının uyarıldığı ve hücre dışına  $K^+$  atılmasının hızlandığı, buna bağlı olarak da repolarizasyon süresinin kısaldığı gösterilmiştir. Bu kanalların epikardiyumda daha yoğun olarak bulunduğu, transmural iskemide miyokard repolarizasyon bütünlüğünü etkilediği bilinmektedir. İskemi, hücreler arası primer gap junction proteini olan Connexin43'lerin dağılmasına yol açar. Bunun sonucu olarak hücreler arası iletişim bozulur, farklı uyarı paternleri ve uyarıların iletim hızlarında değişiklikler görülür (174).

Yukarıda bahsedilen mekanizmaların sonucunda elektrofizyolojik heterojenite gelişerek iskemik doku ile sağlam doku arasında reentran taşıkardiler görülebilir. Anoksi, asidoz, şok, böbrek yetmezliği, travma, hipotermi gibi ekstraselüler  $K^+$  konsantrasyonlarının arttığı durumlarda His-purkinje sistemine ait pacemaker hücrelerinin Faz 4 depolarizasyonu bozulur. Otomatik hücre aktivasyonunun engellenmesi asistoli ile sonuçlanır.

Elektromekanik disosiyasyon (EMD) yani NEA primer ve sekonder olmak üzere iki şekilde görülür. Masif pulmoner emboli, prostetik kapakların akut oklüzyonu, kan kaybı, tamponad gibi kalbe venöz dönüşün engellendiği durumlarda; kalbin ileti sistemi normal fonksiyonlarına devam ederken pompa fonksiyonunu yerine getirememesi sekonder EMD olarak tanımlanır. Primer EMD mekanik engeller olmadan kalbin efektif kasılmamasıdır. İleri kalp yetersizliği, akut iskemik olaylar veya uzamış resüsitasyonlarda görülebilir.

#### **2.4.5. Ani Kardiyak Ölüm Etiyolojisi**

*Koroner arterlere ait hastalıklar* tüm AKÖ'lerin %80'ini oluşturmaktadır. Koroner arter hastalıklarının çok büyük bir bölümü ateroskleroz zemininde gelişmektedir. Kısa süre içinde yaşamı tehdit eden durumla karşılaşma riski akut iskemi ve miyokart enfarktüsünün akut fazında yüksek iken, uzun dönemde bu risk geçici iskemik atakları olan, miyokardiyal skar dokusu gelişmiş olan, iskemik kardiyomiyopatisi ve kalp yetersizliği olan hastalarda yükselmektedir. Koroner arterin farklı sinüs valsaldan köken alması, aort ve pulmoner arter arasında seyretmesi gibi durumlarda özellikle egzersiz sırasında artmış AKÖ riski bulunmaktadır. LV mural trombüs, aortik kapak endokarditi, veya prostetik kapak üzerindeki trombotik materyalin koroner damarlara embolizasyonu akut MI kliniği oluşturacak ve AKÖ riskini arttıracaktır. Enfarktüs sonrası sessiz iskemisi olan hastalarda AKÖ riskinin arttığı unutulmamalıdır (175).

*LV hipertrofisi* AKÖ için bağımsız bir risk faktörüdür. Ateroskleroz eşlik etsin veya etmesin hipertansif kalp hastalıkları, kapak hastalıkları, hipertrofik kardiyomiyopati (KMP), sağ ventrikül hipertrofisi gelişmiş primer pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül yüklenmesi ile giden konjenital kalp hastalıkları AKÖ açısından artmış riske sahiptirler. Obstrüktif hipertrofik KMP hastalarının ölümlerinin %70 kadarı AKÖ'dür.

*Hipertrofik KMP* otozomal dominant geçiş göstermektedir. En sık mutasyonlar beta miyozin ağır zinciri ve kardiyak troponin T kontraktıl protein kompleksleri üzerinde olmaktadır. Beta miyozin ağır zinciri tutulmuş hastalardaki ventrikül hipertrofisi miktarı ve AKÖ riski Troponin T tutulumundakinden daha fazla olmaktadır.

AKÖ açısından aile öyküsü kuvvetli olan genç hastalar, ventriküler aritmi öyküsü, senkop öyküsü olan hastalar, hipertrofisi ciddi olan hastalarda AKÖ riskinin arttığı gösterilmiştir. (176) AKÖ riski istirahat gradiyenti ile orantılı olarak artmaktadır (177). 35 yaş altı atletlerde AKÖ'nün en sık nedeni hipertrofik KMP iken 35 yaş üzerinde iskemik kalp hastalıklarıdır.

Konjestif kalp yetersizliği olan hastalarda gelişen teknolojik yaklaşımlar ile yaşam beklentisi artmıştır. Fonksiyonel kapasitesi iyi olan (NYHA I-II) hastalarda total mortalite, kötü olan (NYHA III-IV) hastalara göre düşüktür ancak ölümlerinin ani olma olasılığı artmıştır (178). NYHA III-IV semptomları olan hastalarda izah edilemeyen senkop AKÖ'nün kuvvetli prediktörlerindedir. Kronik kalp yetersizliği ve buna bağlı AKÖ'nün en önemli nedeni iskemik kardiyomyopati'dir. Akut MI'larda survinin uzamasına bağlı olarak iskemik KMP sıklığı artmaktadır.

LV disfonksiyonunun eşlik ettiği akut *viral miyokarditlerde*, ölümcül aritmiler görülebilmektedir (179). Ancak LV disfonksiyonu saptanmamış viral miyokarditlerde de AKÖ görülebileceği akıldan çıkarılmamalıdır (180). Miyokardiyal hasar ve aritmi açısından yüksek risk taşıyanların dev hücreli miyokardit ve akut nekrotizan eozinofilik miyokardit olduğu gösterilmiştir (179).

*Aritmojenik sağ ventrikül displazisi (ARVD)*; polimorfik non-sustained VT, VF, tekrarlayan sustained monomorfik VT başta olmak üzere ventriküler aritmilerin sık görüldüğü sağ ventrikül kardiyomyopatisidir (181). Hastaların %80'inde ilk bulgu açıklanamayan senkop veya AKÖ'dür. ARVD'de AKÖ sıklıkla egzersizle ilişkilidir.

Kapak hastalıkları içinde AKÖ riski en yüksek olan *aort darlığıdır (AD)*. AD olan hastalarda ölümlerin %70 e yakını AKÖ şeklinde olmaktadır. İletim sisteminde aksesuar yolun bulunduğu *Wolf Parkinson White* sendromunda, atriyal fibrilasyon (AF) gibi supraventriküler aritmiler refrakter periyodu kısa olan yolu kullanarak VF'ye dejenere olabilirler.

*Konjenital uzun QT sendromu;* iyon kanalı proteinlerinin mutasyonuna bağlı miyokardiyal repolarizasyon süresinin uzadığı fonksiyonel bir anomalidir. Çevresel veya nörojenik uyarıların etkisi ile semptomatik ölümcül aritmiler gelişebilmektedir (182). Otozomal dominant Romano-Ward sendromu ile otozomal resesif geçişli ve sağlılığın eşlik ettiği Jervell-Lange-Nielsen sendromu tanımlanmış hereditör formlarıdır. ABD’de yıllık 3.000-4.000 çocuğun ani ölümüne neden olmaktadır.

Kalp hızına göre düzeltilmiş QT mesafesinin erkeklerde >440ms, kadınlarda >460 ms olması uzun QT olarak tanımlanmaktadır. Bazı hastaların uzamış QT intervaline rağmen yaşam boyu ventriküler aritmi atağı yaşamadığı, bazı hastaların Torsades de Pointes başta olmak üzere ölümcül ventriküler aritmiler yaşadığı bilinmektedir. Bu durumun genetik penetransdaki farklılıklar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (183). Kadın cinsiyet, açıklanamayan senkop, ailede AKÖ, QT alternansı, dökümanente Torsades de Pointes veya VF yüksek risk öngördürücüleridir. MI, hipertansiyon, kalp yetersizliği gibi kardiyovasküler hastalıklara eşlik eden uzun QTc’nin, AKÖ riskini oldukça arttırdığı gösterilmiştir (184).

*Kazanılmış uzun QT sendromu;* sıklıkla ilaç kullanımı olmak üzere elektrolit bozuklukları, hipotermi, toksik maddelere maruziyet, subaraknoid kanama, gibi nedenlere bağlı QT mesafesinin uzaması olup kadınlarda daha sık görülmektedir. QT mesafesinin uzamasının sonucu olarak Torsades de Pointes başta olmak üzere malign ventriküler aritmiler gelişebilmektedir.

*Brugada Sendromu;* yapısal kalp anomalisi bulunmayan hastaların EKG’lerinde komplet veya inkomplet sağ dal bloğuna V1-V3 derivasyonlarında ST segment elevasyonunun eşlik etmesi olarak tanımlanır. ST segment değişiklikleri intermittan olabilmekte ve Na<sup>+</sup> kanal blokerleri ile belirginleştirilebilmektedir. Bu EKG paternine sahip hastada senkop öyküsü olması AKÖ riskini arttırmaktadır.

*Katekolaminerjik polimorfik VT;* katekolaminlerin tetiklediği ölümcül aritmilerin görüldüğü, EKG bulgusu olmayan, adreno reseptör blokajı ile aritmilerde kısmi kontrol sağlanan genetik sendromdur (185). Otozomal dominant geçişli, kardiyak Riyanodin Reseptörü geninin mutasyonu ve otozomal resesif geçişli, Kalsekstrin geninin mutasyonu ile seyreden formları tanımlanmıştır.

*İdiyopatik VF*; hayattayken ve postmortem yapılan incelemelerde, yapısal kalp anomalisi saptanamayan, dökümanente VF'ye bağlı AKÖ gelişen hastaları tanımlamaktadır. Otopsilerde; genetik analiz ve moleküler çalışmaların yapılabilmesi AKÖ nedenleri arasındaki sıklığını giderek azaltmaktadır. *Commotio Cordis*; göğüs bölgesine ani travmaya bağlı gelişen ventriküler aritmiyi tanımlamaktadır. AKÖ nedenleri ve gelişmesine katkıda bulunan faktörler Tablo 9'da özetlenmiştir (186).

**Tablo 9.** AKÖ nedenleri ve gelişmesine katkıda bulunan faktörler (146)

<b>I. KORONER ARTER ANOMALİLERİ</b>
<p><i>A. Koroner Ateroskleroz</i></p> <ol style="list-style-type: none"><li>Kararlı koroner arter hastalığında; trombus, spazm veya fiziksel stres gibi nedenlere bağlı akut veya geçici iskemi</li><li>Akut Miyokart İnfarktüsü</li><li>Kronik aterosklerozda miyokart yapısının değişmesi (enfarktüs geçirmek gibi)</li></ol>
<p><i>B. Konjenital Koroner Arter Anomalileri</i></p> <ol style="list-style-type: none"><li>Pulmoner arter kökenli anomaliler</li><li>Koroner arteriyovenöz fistüller</li><li>Sol ana koroner arterin sağ veya nonkoroner sinüs valsalsvadan köken alması</li><li>Sağ koroner arterin sol sinüs valsalsvadan köken alması</li><li>Hipoplastik veya aplastik koroner arterler</li><li>Koroner-intrakardiyak şantlar</li></ol>
<p><i>C. Koroner Arter Embolisi</i></p> <ol style="list-style-type: none"><li>Aort veya mitral kapak endokarditi</li><li>Prostetik aort ve/veya mitral kapak</li><li>Anormal nativ kapaklar veya sol ventrikül mural trombus</li><li>Platelet embolizmi</li></ol>
<p><i>D. Koroner Arterit</i></p> <ol style="list-style-type: none"><li>Poliarteritis Nodoza, Dev Hücreli Arterit, Progresif Sistemik Skleroz</li><li>Kawazaki Hastalığı</li><li>Sifilitik koroner osteal stenoz</li></ol>



<p><i>E. Koroner Arterlerin Muhtelif Mekanik Obstrüksiyonları</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Marfan Sendromunda koroner arter diseksiyonu</li><li>b. Gebede koroner arter diseksiyonu</li><li>c. Aort kapakta gelişen miksomatöz polibin koroner ostiumuna prolabe olması</li><li>d. Sinüs Valsalvanın diseke olması veya rüptürü</li></ul>
<p><i>F. Koroner Arterlerin Fonksiyonel Obstrüksiyonları</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Ateroskleroz olsun veya olmasın koroner vazospazm</li><li>b. Miyokardiyal Bridge</li></ul>
<b>II. VENTRİKÜL MİYOKART HİPERTROFİSİ</b>
<p><i>A. Koroner Kalp Hastalıkları ile İlişkili Sol Ventrikül Hipertrofisi</i></p>
<p><i>B. Belirgin Koroner Ateroskleroz Olmaksızın Hipertansif Kalp Hastalığı</i></p>
<p><i>C. Kapak Hastalıklarına Sekonder Ventrikül Hipertrofisi</i></p>
<p><i>D. Hipertrofik Kardiyomiyopati</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Obstrüktif</li><li>b. Non-Obstrüktif</li></ul>
<p><i>E. Primer veya Sekonder Pulmoner Hipertansiyon</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. Sağ ventrikül koronik yüklenmesi</li><li>b. Gebelikte pulmoner hipertansiyon (En yüksek risk peripartum dönemde)</li></ul>
<b>III. MİYOKART HASTALIKLARI VE KALP YETERSİZLİĞİ</b>
<p><i>A. Kronik Konjestif Kalp Yetersizliği</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li>a. İskemik Kardiyomiyopati</li><li>b. İdiyopatik Dilate Kardiyomiyopati<ul style="list-style-type: none"><li>i. Kazanılmış</li><li>ii. Kalıtsal</li></ul></li><li>c. Alkolik Kardiyomiyopati</li><li>d. Hipertansif Kardiyomiyopati</li><li>e. Miyokardit sonrası Kardiyomiyopati</li><li>f. Peripartum Kardiyomiyopati</li></ul>

<p><i>B. Akut veya Subakut Kalp Yetersizliği</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Masif Akut Miyokart İnfarktüsü</li> <li>b. Akut Miyokardit</li> <li>c. Akut Alkolik Kalp Disfonksiyonu</li> <li>d. Takotsubo Sendromu</li> <li>e. Kardiyak yapıların mekanik parçalanmaları <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Ventrikül serbest duvarı rüptürü</li> <li>ii. Mitral aparat parçalanması <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Papiller Kas</li> <li>2. Korda Tendinea</li> <li>3. Leaflet</li> </ul> </li> <li>iii. İnterventriküler septum rüptürü</li> </ul> </li> <li>f. Akut Akciğer Ödemi</li> </ul>
<p><b>IV. İNFLAMATUVAR, İNFİLTRATİF, NEOPLASTİK VE DEJENERATİF SÜREÇLER</b></p>
<p><i>A. Viral Miyokardit (Ventrikül disfonksiyonu olsun veya olmasın)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Akut Faz</li> <li>b. Post miyokardit intersitisyal fibrozis</li> </ul>
<p><i>B. Vaskülit ile ilişkili miyokardit</i></p>
<p><i>C. Sarkoidoz</i></p>
<p><i>D. Progresif sistemik skleroz</i></p>
<p><i>E. Amiloidoz</i></p>
<p><i>F. Hemakromatoz</i></p>
<p><i>G. İdiyopatik dev hücreli miyokardit</i></p>
<p><i>H. Chagas Hastalığı</i></p>
<p><i>İ. Kardiyak Ganglionit</i></p>
<p><i>J. Aritmojenik Sağ Ventrikül Displazisi, Sağ Ventrikül Kardiyomiyopatisi</i></p>
<p><i>K. Nöromusküler hastalıklar (Musküler Distrofi, Friedreich Ataksisi, Miyotonik Distrofi)</i></p>

<p><i>L. İntamural T�m�rler</i></p> <p>a. <i>Primer</i></p> <p>b. <i>Metastatik</i></p>
<p><i>M. Obstr�ktif kavite ii t�m�rler</i></p> <p>a. <i>Neoplastik</i></p> <p>b. <i>Trombotik</i></p>
<p><b>V. KAPAK HASTALIKLARI</b></p>
<p><i>A. Aort Darlığı/ Yetersizliği</i></p>
<p><i>B. Mitral kapak patolojileri</i></p>
<p><i>C. Mitral Kapak Prolapsusu</i></p>
<p><i>D. Endokardit</i></p>
<p><i>E. Prostetik kapak disfonksiyonu</i></p>
<p><b>VI. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI</b></p>
<p><i>A. Konjenital aort veya pulmoner kapak darlığı</i></p>
<p><i>B. Konjenital septum anomalileri (Eisenmenger ile birlikte)</i></p>
<p><i>C. Konjenital hastalığın tamirinden sonraki d�nemler (Fallot Tetrolojisi gibi)</i></p>
<p><b>VII. ELEKTROFİZYOLOJİK ANOMALİLER</b></p>
<p><i>A. İleti Sistemi Anomalileri</i></p> <p>a. His-purkinje sistemi fibrozisi</p> <p>i. Primer dejenerasyon (Lenegre Hastalığı)</p> <p>ii. Kalp iskeletinin kalsifikasyonu ve fibrozisine sekonder (Lev Hastalığı)</p> <p>iii. Postviral ileti sistemi fibrozisi</p> <p>iv. Kalıtsal ileti sistemi hastalıkları</p> <p>b. İlave ileti yolları (Wolff-Parkinson-White Sendromu, kısa refrakter period ile bypass)</p>

*B. Repolarizasyon Anomalileri*

- a. QT intervali süresinin konjenital bozuklukları
  - i. Konjenital uzun QT sendromları
    - 1. Romano-Ward Sendromu (Sağırılık yok)
    - 2. Jervell ve Lange Nielsen Sendromu (Sağırılık var)
  - ii. Konjenital kısa QT sendromları
- b. Kazanılmış uzun QT intervali sendromları
  - i. İlaç etkileri
    - 1. Antiaritmik ilaçlar gibi kalp kaynaklılar
    - 2. Non-kardiyak ilaçlar
    - 3. İlaç etkileşimleri
  - ii. Elektrolit bozuklukları
  - iii. Toksik durumlar
  - iv. Hipotermi
  - v. Merkezi sinir sistemi hastalıkları; Subaraknoid kanama
- c. Brugada Sendromu (RBBB ve iskemi olmaksızın ST segment elevasyonu)
- d. Erken repolarizasyon sendromu

*C. Sebebi Bilinmeyen Ventriküler Fibrilasyon*

- a. Yapısal ve fonksiyonel nedenlerin bulunamaması
  - i. “İdiyopatik” Ventriküler Fibrilasyon
  - ii. Kısa süreli Torsades de Pointes, Polimorfik Ventriküler Taşikardi
  - iii. Daha öncesinde sağlıklı bireylerde non-spesifik fibroz yağ infiltrasyonu
- b. Güneydoğu Asyalıların uykuda ölümü

**VIII. MERKEZİ SİNİR SİSTEMİ VE NÖROHÜMORAL DURUM İLE İLİŞKİLİ ELEKTRİKSEL İNSTABİLİTE**

*A. Katekolaminerjik Polimorfik Ventriküler Taşikardi*

*B. Katekolamine bağlı diğer aritmiler*

<p><i>C. Merkezi sinir sistemi ilişkili aritmiler</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Ruhsal stres, duygusal yoğunluk (Takotsubo Sendromu)</li> <li>b. İşitme ile ilişkili</li> <li>c. İlkel toplumlardaki “Voodoo Ölümü”</li> <li>d. Kardiyak sinirlerin hastalıkları</li> </ul>
<p><b>IX. DİĞER NEDENLER</b></p>
<p><i>A. Aşırı fiziksel egzersiz sırasında ani ölüm (Diğer nedenler dışlandıktan sonra)</i></p>
<p><i>B. Commotio Cordis (Künt göğüs travması)</i></p>
<p><i>C. Venöz dönüşü engelleyen mekanik olaylar</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Akut kardiyak tamponad</li> <li>b. Masif pulmoner emboli</li> <li>c. Akut intrakardiyak trombüs</li> </ul>
<p><i>D. Aort Anevrizması Diseksiyonu</i></p>
<p><i>E. Toksik ve metabolik rahatsızlıklar</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Elektrolit bozuklukları</li> <li>b. Metabolik bozukluklar</li> <li>c. Antiaritmik ilaçların proaritmi etkileri</li> <li>d. Diğer proaritmik ilaçlar</li> </ul>

#### **2.4.6. AKÖ Risk Belirteçleri:**

*Kalp Hızı Değişkenliği (HRV);* sinüs nodu üzerindeki vagal ve sempatik etkinliğe yani otonomik kontrole bağlı olarak RR mesafelerindeki değişikliği tanımlar. Kardiyovasküler olay ve ölüm riski yüksek olan hastaları belirlemek için kullanılabilir (187). RR mesafesi değişkenliğinin; MI geçirmiş hastalarda, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi öngörmede, LVEF ve non-sustained VT’ ler kadar etkili olduğu gösterilmiştir. RR intervali değişkenliğindeki artış vagal aktivite ile ilişkilidir. RR intervali değişkenliğinde azalma artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olup, sinüs nodunun fizyolojik periyodik dalgalanmalarındaki azalmayı göstermektedir.

*Kalp Hızı Türbülansı;* VEA ve sonrasında görülen kompensatuar pauseden sonraki sinüs nodu uyarılarının çıkış hızındaki değişiklikleri tanımlamaktadır (188). Sağlıklı kişilerde sinüs nodu önce hızlanır sonra yavaşlar. Kalbin vagal kontrolünün bir bulgusudur. Ciddi kalp hastalarında bu fenomen yok olur. Kalp hızı türbülansının bozulması koroner arter hastalığı ve dilate kalp yetersizliği olan hastalarda mortalitenin bağımsız prediktörlerindedir.

*QT Dispersiyonu;* yüzey EKG'deki QT intervallerinin en uzununu ile en kısası arasındaki fark bulunarak hesaplanan, ventrikül refrakter periyotları arasındaki heterojeniteyi gösteren bir indekstir. Refrakter periyotlardaki ve iletim hızlarındaki heterojenite reentran taşikardilerin karakteristik bulgularıdır. Artmış QT dispersiyonu, aritmik ölüm riskindeki artış ile ilişkili bulunmuştur. QT dispersiyonunun; yaş, günün saati, mevsim, vücut pozisyonu gibi değişkenlerden etkilenebileceği unutulmamalıdır (189).

*Sinyal ortalamalı EKG;* vücut yüzeyinden sinüs nodu, atriyoventriküler nod ve his demetine ait düşük amplitüdü elektriksel potansiyellerin ölçülebilmesini sağlayan bir yöntemdir. Parazitin sürekli, sinyallerin ise tekrarlayıcı uyarılar olması sinyal-parazit ayrımı yapılmasına yardımcı olur (190). MI geçirmiş hastalarda görülen reentran taşikardiler hasarlı miyokarttaki yavaş iletim ile ilişkilidir. Direk kalp haritalama teknikleri ile hasarlı bölgelerden elde edilen miyokardiyal aktivasyon kayıtları, sinüs ritmindeki hastaların yüzey EKG'lerinde, QRS kompleksinin hemen sonunda yer almaktadır. Bu gecikmiş sinyaller, çok düşük amplitüdü olduklarından normal EKG de görülemezler ancak direk haritalama teknikleri ile kayıt edilebilirler. Sinyal ortalamalı EKG yöntemi 1mV ile 25mV arasındaki bu geç potansiyelleri ortaya çıkarmaktadır. MI geçirdikten sonra VT ya da VF atakları geçirmiş hastaların %70-90'ında bu geç potansiyeller görülmüştür. İskeminin dışında dilate kardiyomiyopatisi olup VT atakları geçirmiş hastalarda da geç potansiyeller saptanabilmektedir. Dal bloğu veya pacemaker ritminde olan hastalar geniş QRS'li ritme sahip olduklarından testten tanısız fayda sağlayamazlar. Geç potansiyeller; aritmi riskini öngörmesi bakımından sensitif olmasına rağmen spesifik değildir. Bu yüzden prognoz öngörücüsü olarak kullanımı sınırlıdır (191).

*T Dalga Alternansı*; T dalgalarının morfoloji ve amplitüdlerinde atımdan atıma değişiklik saptanması olarak tanımlanır. Ventrikül repolarizasyon sürelerinde olan bu değişiklik reentran ventriküler aritmi gelişmesine yol açabilmektedir. Bu testin yapılabilmesi için kalp hızının 100 ile 120 arasında olması gerekmektedir. Egzersiz veya atriyal pacing ile bu hız sağlanabilir. Pozitif T dalga alternansı testi; non-iskemik kardiyomiyopati ve iskemik kalp hastalıklarında kötü aritmik prognoz belirteçidir (192).

*Baroreseptör Duyarlılığı*; ani kan basıncı yükselmesine bağlı baroreseptörlerin devreye girmesi ve vagal tonusu arttırarak kalp hızında yavaşlama görülmesinin değerlendirildiği testtir. Baroreseptör duyarlılığının azalması ile VT ve VF gelişmesi riskinin arttığı gösterilmiştir (187).

## **2.5. KORONER ANJİYOGRAFI GÖRÜNTÜLERİ ÜZERİNDEN İSKEMİ ALTINDAKİ MİYOKART DOKUSU YÜZDESİNİN HESAPLANMASI**

İskemi altındaki miyokart dokusunu, lezyonun bulunduğu yere göre koroner anjiyografik görüntüler üzerinden hesaplamak için kullanılan çeşitli yöntemler bulunmaktadır (193). Koroner anjiyografide saptanan lezyonların sayısından çok iskemik bırakacağı miyokart yüzdesinin büyüklüğünün prognoz açısından daha önemli olduğu bilinmektedir (194). Duke Jeopardy Skoru (195), BARI miyokardiyal jeopardy indeksi (The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation Myocardial Jeopardy Index) (196), APPROACH (Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease) lezyon skoru (197) risk altındaki sol ventrikül anatomik yüzdesinin öngörüldüğü skora sistemlerinin başlıcalarıdır. Her üç skora sisteminin medikal tedavi veya perkütan girişim uygulanan hastaların 1 yıllık mortalitesi hakkında öngördürücü olduğu bilirse de APPROACH lezyon skorunun diğer skarlardan daha üstün olduğu saptanmıştır (197).

APPROACH lezyon skoru; Yeni Zellanda Green Lane Hastanesi'nde geliştirilmiştir (198). Patolojik çalışmalardan elde edilen her bir koroner arterin beslediği miyokart dokusu oranlarına göre, sol ventrikül bölümlere ayrılmıştır (199). Bu otopsi çalışmalarında sol ventrikülün %41'lik bölümünün LAD tarafından beslendiği, geri kalan kısmının RCA ve Cx tarafından, damar dominanslarına göre paylaşıldığı belirtilmiştir (200).

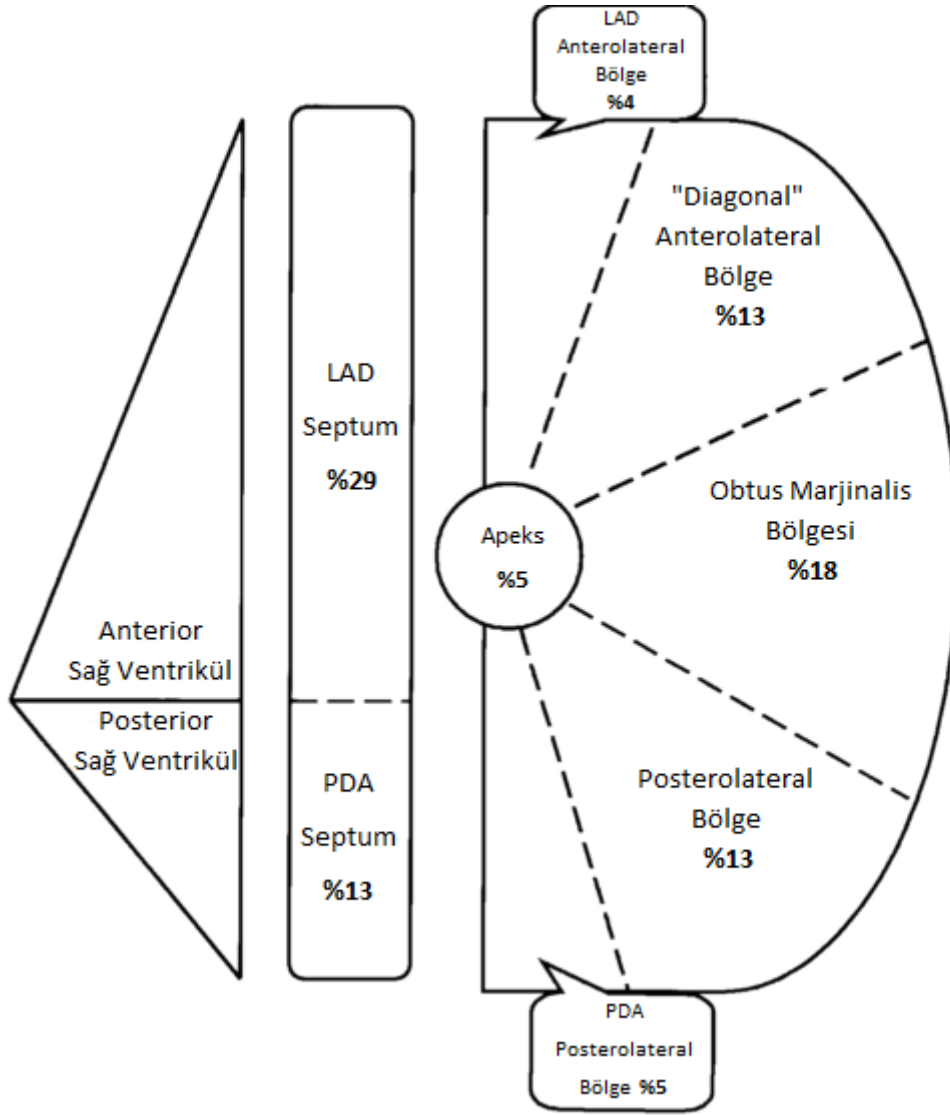
Skorunun hesaplanmasında kullanılan, her damarın sol ventrikülde beslediği alan yüzdeleri Şekil 2'de gösterilmiştir (197). Sol ana koroner için %50 ve üzerindeki darlıkların, diğer damarlar için %70 ve üzerindeki darlıkların iskemik miyokart dokusu gelişmesinden sorumlu olduğu kabul edilmiştir. Tüm sol ventrikülün iskemi altında olduğu maksimum skor 100 olarak belirlenmiştir. Proksimal LAD lezyonu yüzdesinin üçte ikisi LAD mid bölge lezyonlarının, üçte biri ise LAD distal lezyonlarının yüzdesini vermektedir.

Proksimal Cx lezyonlarında marjinal, posterolateral ve PDA dallarının tamamı etkilenmektedir. Cx mid bölge lezyonları ikinci marjinal dal ve diğer distal dalların beslediği miyokart dokusunu iskemik bırakmaktadır. Distal Cx lezyonları kodominant sistemde posterolateral dalların, sol dominant sistemde ise posterolateral dallara ilaveten PDA'nın beslediği sol ventrikül bölümlerinin etkilendiği kabul edilmiştir.

Kritik RCA lezyonlarında PDA ve posterolateral dalların beslediği sol ventrikül duvarlarının etkilendiği bilinmektedir. PDA bazal septumun bir bölümünü ve posterolateral serbest duvarın %25 ini beslemektedir. Küçük PDA; bu bölümlerin üçte birini, normal genişlikte PDA; üçte ikisini, geniş PDA ise bu bölümlerin tamamını beslemektedir.

Serbest duvar dalları (diyagonal, ramus, obtus marjinalis, posterolateral dallar) beslemiş oldukları miyokart dokusuna göre küçük, normal ve geniş olarak 3 gruba ayrılır. Küçük damarlar 1 puan, normaller 2, geniş damarlar ise 3 puan alırlar. Serbest duvarın her bir bölümünün %25'inin küçük, %50'sinin normal, %75'inin ise geniş damarlarca beslendiği kabul edilmektedir. Tüm serbest duvarın en fazla 9 puan alabileceği ve bir bölümün puanı 3'ü geçerse diğer bölümün puanının azaltılması gerektiği belirtilmiştir (197).





**Şekil 2.** APPROACH Lezyon Skoru'nda ventrikül bölümlerinin yüzelendirilmesi (197).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 1.Çalışma Popülasyonu

Ocak 2013 – Ocak 2016 tarihleri arasında İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda, non-invaziv yöntemlerle miyokart iskemisi saptanması ardından koroner anjiyografisi yapılarak tek damar hastalığı saptanmış ve bu damara perkütan koroner girişim uygulanmış 183 hastanın (54 kadın, 129 erkek) dosyaları geriye dönük tarandı. Çalışmadan dışlanma kriterlerine sahip olmayan toplam 155 hasta (38 kadın, 117 erkek) çalışmaya dahil edildi. Çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Çalışmaya katılan tüm bireylerin anamnezleri, demografik bilgileri ve laboratuvar sonuçları retrospektif olarak hastane kayıtları üzerinden tarandı. Diyabetes mellitus varlığı; açlık kan glukoz seviyesinin 126 mg/dL veya üzerinde olması ve/veya hastanın oral antidiyabetik ve/veya insülin kullanıyor olması olarak tanımlandı (54). Hipertansiyon varlığı; “Joint National Committee VII” kılavuzuna uygun olarak, sistolik kan basıncının > 140 mmHg veya diyastolik kan basıncının > 90 mmHg olması veya hastanın tansiyon düşürücü ilaç kullanıyor olması olarak tanımlandı (26).

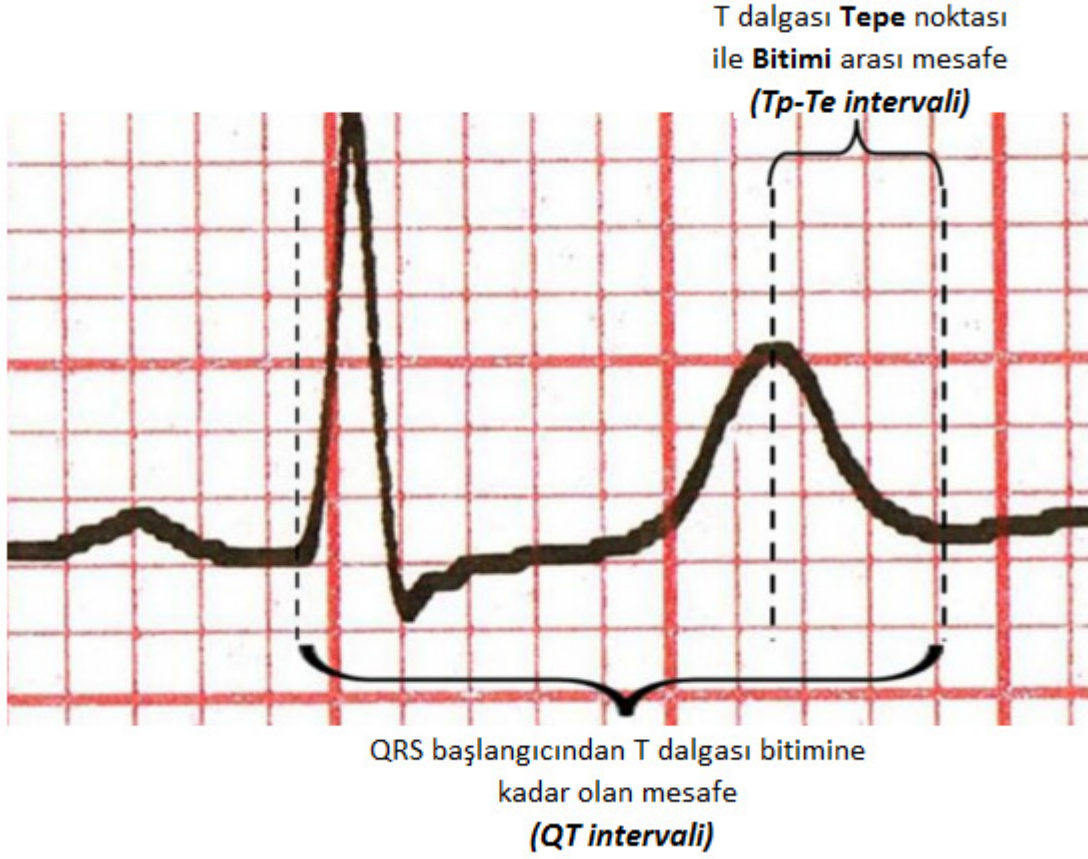
## 2. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- a. 80 yaş üzeri hastalar
- b. Akut koroner sendromlar (STEMI, NSTMI, Stabil olmayan AP)
- c. Kronik karaciğer yetersizliği
- d. Kronik böbrek yetersizliği
- e. İleri kapak hastalığı
- f. Dilate, hipertrofik ve restriktif kardiyomyopati
- g. Kronik obstruktif akciğer hastalığı
- h. Malignite
  1. İleri derece AV blok
  - i. Dal bloğu
  - j. Pacemaker ritmi
  - k. Atriyal fibrilasyon
  - l. EKG’de pre-eksitasyonun varlığı
  - m. Hedef lezyonun bulunduğu koroner arterde veya diğerlerinde %50 üzeri darlık saptanması
  - n. Bazal EKG si TpTe intervali ölçümüne uygun olmayan hastalar olarak tanımlandı.

## 3. Elektrokardiyografi (EKG)

Çalışmaya alınan tüm hastaların sırtüstü yatar pozisyonda çekilmiş 12 derivasyonlu yüzey EKG’leri geriye dönük olarak tarandı. Elektrokardiyogramların kayıt hızı 25 mm/sn ve 1mV/cm amplitüd standardizasyonunda kaydedilmiş olduğu görüldü. RR intervali, QT intervali, TpTe intervali büyüteç yardımı ile manuel olarak hesaplandı. QT intervali; QRS kompleksinin başlangıcından T dalgası bitimine yani izoelektrik hatta döndüğü noktaya kadar olan mesafe olarak tanımlandı (201). RR intervali; ardışık iki QRS kompleksindeki R dalgalarının tepe noktaları arasındaki mesafenin hesaplanması ile bulundu. Kalp hızına göre düzeltilmiş QT mesafesi (QTc) Bazzet formülü yardımıyla hesaplandı.  $[QTc=QT/\sqrt{RR}]$  (202). TpTe intervali T dalgasının tepe noktası ile T dalgasının bitim noktası arasındaki mesafe olarak ölçüldü. TpTe/QT oranı bu ölçümlere göre hesaplandı. Ölçümler prekordiyal derivasyonlardan yapıldı (203). QT intervali ve TpTe intervallerinin hesaplanması Şekil 3 üzerinde gösterilmiştir.

Tüm hastaların perkütan koroner girişimden 24 saat sonra çekilen EKG'lerinde bu değerler tekrar hesaplandı. İşlem öncesi değerlerinden işlem sonrası değerleri çıkarılarak  $\Delta TpTe$ ,  $\Delta QTc$  ve  $\Delta TpTe/QT$  değerleri elde edildi.



Şekil 3. QT ve TpTe intervallerinin ölçülmesi

#### 4. Ekokardiyografi

Tüm ekokardiyografik değerlendirmeler Vivid E9 (General Electric, Milwaukee, WI, USA) cihazında 3,5 MHz prob yardımı ile, istirahat sonrası sol lateral dekübit pozisyonunda yapılmıştır. Her hasta M- mode, iki boyutlu, Doppler ve doku Doppler ekokardiyografi ile değerlendirilmiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) hesaplanmasında Teichholz metodu kullanılmıştır.

#### 5. Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi, İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı kateter laboratuvarında, standart Judkins tekniği kullanılarak yapılmıştır. Koroner arterler sağ ve sol oblik pozisyonlarda kraniyal ve kaudal açılardırma kullanılarak görüntülenmiştir.

Tüm koroner anjiyografiler ve perkütan koroner girişimler Philips Allura FD 10 anjiyografi cihazında ve yılda  $\geq 100$  girişimsel işlem deneyimi olan girişimsel kardiyologlar tarafından, standart metodlarla yapılmıştır. %70 ve üzerindeki darlıklar anlamlı kabul edilerek ESC revaskülarizasyon klavuzunun önerdiği şekilde perkütan koroner girişim uygulanmıştır. Çalışmamıza hedef lezyon dışındaki koroner damarlarında %50 üzeri darlık olmayan hastalar dahil edilmiştir.

## **6. APPROACH skoru hesaplanması**

Çalışmamızda modifiye edilmiş APPROACH skoru (204) kullanılarak, her bir hastanın anjiyografik görüntülerindeki hedef lezyonun oluşturduğu iskemi altındaki miyokart dokusu yüzdesi ayrı hesaplanmıştır. Tablo 10 da gösterilen modifiye edilmiş versiyonda damar dominansı, külprit lezyonun lokalizasyonu ve major yan dalların büyüklükleri dikkate alınmıştır (204). Örneğin sol dominant sistemde orta genişlikte bir posterior descending arter (PDA) ve küçük posterolateral (PL) arter yandalları olan proksimal Cx lezyonunun iskemi altında bıraktığı miyokard dokusunun %29,50 olduğu öngörülmüştür.

**Tablo 10.** Hedef lezyonun oluşturduğu iskemik miyokart yüzdesi (204)

Külprit Lezyon	Hedef Arter Yan Dallarına ⇕		LAD için Diyagonal, Diğerleri için Posterolateral		
			Küçük veya Yok	Orta	Büyük
LAD (Sağ veya Sol Dominant)		Distal	13,75	14,80	15,90
		Mid	27,50	29,70	31,80
		Proksimal	41,25	44,50	47,75
Proksimal Cx (Sağ Dominant)	OM	Küçük veya Yok	9,25	12,50	15,75
		Orta	15,25	18,50	21,75
		Büyük	21,25	24,50	27,75
Proksimal Cx (Sol Dominant)	PDA	Küçük veya Yok	23,50	28,00	32,50
		Orta	29,50	34,00	38,50
		Büyük	35,50	40,00	44,50
Mid Cx (Sol Dominant) RCA (Sağ Dominant)	PDA	Küçük veya Yok	9,25	12,50	15,75
		Orta	15,25	18,50	21,75
		Büyük	21,25	24,50	27,75
Mid Cx (Sağ Dominant)			3,25	6,50	9,75

LAD: Sol ön inen arter, Cx: Sirkumfleks arter, RCA: Sağ koroner arter, PDA: Posterior Desending Arter OM: Obtus Marjinalis

## 4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Demografik veriler, işlem öncesi ve sonrası EKG'ler, koroner anjiyografi ve perkütan koroner girişim görüntüleri geriye doğru taranarak elde edildi. Veriler IBM SPSS (Version 22.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edildi. Verilerin normal dağılımı Kolmogrov Similrov testi yardımıyla incelendi. Normal dağılan devamlı değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak, normal dağılmayanlar ise ortanca (25.persantil-75. Persantil) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı (yüzdeleri) olarak ifade edildi. Kategorik değişkenler için Ki-Kare testi, ikiden fazla değişken için Anova testi kullanıldı. Post-hoc ile varyans analizi yapıldı (Tukey testi). Numerik veriler arasındaki ilişki açısından Pearson ve Spearman korelasyon analizi yapıldı. P değerleri için  $< 0.05$ 'in altında olması anlamlı,  $<0,001$  altında olması ileri derecede anlamlı olarak kabul edildi.

## 5. BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların genel yaş ortalaması  $62\pm 10$  du ve %76'sı erkekti. Klasik risk faktörleri açısından %44'ünde DM, %65'inde HT vardı ve %38'i aktif sigara kullanıcısıydı. Kullanılan ilaçlar açısından değerlendirildiğinde; hastaların %61'i(n=95) anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü(ACEi) ya da anjiyotensin reseptör blokeri(ARB), %47'si (n=73) beta bloker kullanmaktaydı. Hastaların sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) ortalaması  $60\pm 5$ , kreatin ortalaması  $0,9\pm 0,1$ (mg/dL), hemoglobin ortalaması  $14\pm 1$ (g/dL) olarak hesaplandı. Çalışmaya alınan 155 hastanın temel demografik özellikleri Tablo 11'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

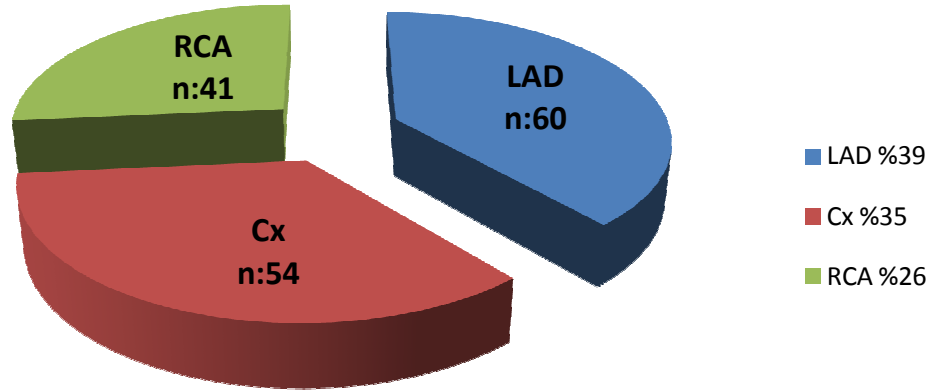
**Tablo 11.** Çalışmaya Alınan Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

Toplam Hasta Sayısı	155
Yaş (Yıl)	$62\pm 10$
Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	$60\pm 5$
Kreatin (mg/dL)	$0,9\pm 0,1$
Hemoglobin (g/dL)	$14\pm 1$
Erkek Cinsiyet, n,(%)	117 (76)
Diyabetes Mellitus, n,(%)	68 (44)
Hipertansiyon, n,(%)	101 (65)
Sigara kullanımı, n,(%)	59 (38)
ACEi/ARB kullanımı, n,(%)	95 (61)
$\beta$ Bloker kullanımı, n,(%)	73 (47)
Hedef Lezyon,	
LAD, n,(%)	60 (39)
CX, n,(%)	54 (35)
RCA, n,(%)	41 (26)

Veriler Ortalama  $\pm$  Standart Sapma veya Sayı (Yüzdesi) olarak verilmiştir. ACEi: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri LAD: Sol ön inen arter, Cx: Sirkumfleks arter, RCA: Sağ koroner arter



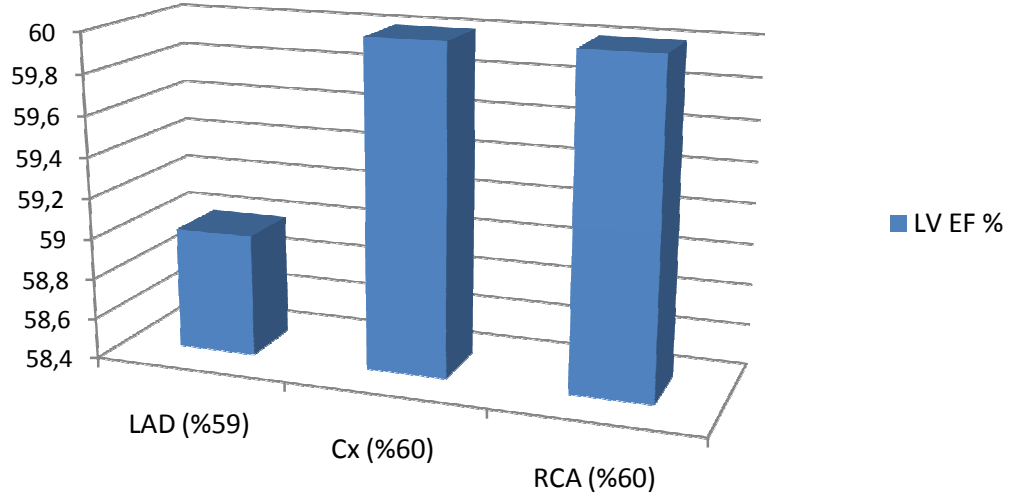
## HEDEF LEZYON



**Şekil 4.** Tek damar hastalığı saptanarak perkütan koroner girişim uygulanmış hastalarda hedef lezyonların dağılımı

Çalışmaya dahil edilen hastaların 60 tanesinde izole LAD lezyonu, 54 tanesinde izole Cx lezyonu, 41 tanesinde izole RCA lezyonu mevcut olup bu lezyonlara perkütan koroner girişim uygulanmıştır (Şekil 4). Hedef lezyonlara göre hastalar üç gruba ayrıldığında, gruplar arasında cinsiyet, yaş, sigara HT, DM, ACEi/ARB ve  $\beta$  Bloker kullanımı açısından anlamlı fark izlenmemiştir. Benzer şekilde bu gruplar arasında bazal kreatin ve hemoglobin değerleri açısından anlamlı fark görülmemiştir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ortalaması LAD lezyonuna sahip hastalardan oluşan grupta bir miktar daha düşük görülmüş olsa da bu düşüklüğün istatistiksel olarak anlam taşımadığı saptanmıştır ( $p=0,79$ ) (Şekil 5).

## Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonları (LV EF)



**Şekil 5.** Hedef lezyonlara göre 3 gruptaki hastaların LVEF ortalamaları dağılımı

Hedef lezyon grupları ile iskemi altındaki miyokart dokusu arasında istatistiksel anlamlılık saptanmış olup kritik LAD lezyonlarının sol ventrikülde iskemi altında bıraktığı doku yüzdesi diğer lezyonlarınkinden daha fazla olduğu görülmüştür ( $p < 0,001$ ). Preoperatif TpTe intervali, QTc intervali, TpTe/QT oranı ve bunların postoperatif değerleri arasındaki farkı gösteren  $\Delta$ TpTe,  $\Delta$ TpTe/QT her 3 hedef lezyon grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlam elde edilmiştir ( $p < 0,001$ ).  $\Delta$  QTc de ise istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ( $p > 0,05$ ), (Tablo 12).

**Tablo 12.** Hedef lezyonlara göre 3 gruba ayrılan hastaların karşılaştırılması

	<b>LAD</b>	<b>Cx</b>	<b>RCA</b>	<b>p</b>
Kadın Cinsiyet, n,(%)	19 (32)	11 ((20)	8 (20)	0,25
Sigara, n,(%)	23 (38)	21 ( 39)	15 (37)	0,97
Hipertansiyon, n,(%)	37 (62)	36 (67)	28 (68)	0,75
Diyabetes Mellitus, n,(%)	24 (40)	25 (46)	19 (46)	0,74
ACEi/ARB kullananlar, n,(%)	35 (58)	34 (63)	26 (63)	0,83
$\beta$ Bloker kullananlar, n,(%)	33 (55)	24 (44)	16 (39)	0,25
Yaş (yıl)	62 $\pm$ 10	60 $\pm$ 11	62 $\pm$ 9	0,38
Kreatin (mg/dL)	0,9 $\pm$ 0,1	0,8 $\pm$ 0,1	0,9 $\pm$ 0,1	0,09
Hemoglobin (g/dL)	14 $\pm$ 1	14 $\pm$ 1	14 $\pm$ 1	0,9
Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	59 $\pm$ 5	60 $\pm$ 5	60 $\pm$ 5	0,79
İskemi Altındaki Miyokart Dokusu (%)	34 $\pm$ 10	17 $\pm$ 11	21 $\pm$ 5	<0,001
Preoperatif TpTe intervali (sn)	0,098 $\pm$ 0,01	0,077 $\pm$ 0,01	0,076 $\pm$ 0,01	<0,001
Preoperatif QTc intervali (sn)	0,416 $\pm$ 0,03	0,387 $\pm$ 0,02	0,39 $\pm$ 0,02	<0,001
Preoperatif TpTe/QT oranı	0,237 $\pm$ 0,03	0,201 $\pm$ 0,03	0,196 $\pm$ 0,02	<0,001
$\Delta$ TpTe (sn)	0,02 (0,01-0,04)	0,01 (0,00-0,02)	0,01 (0,00-0,02)	<0,001
$\Delta$ QTc (sn)	0,02 (0,00-0,02)	0,01 (0,00-0,02)	0,01 (0,00-0,02)	0,19
$\Delta$ TpTe/QT	0,03 (0,01-0,09)	0,02 (0,00-0,04)	0,002 (0,001-0,04)	<0,001

Veriler Ortalama $\pm$  Standart Sapma; Ortanca (25. persantil-75.persantil) veya Sayı (Yüzdesi) olarak verildi. ACEi: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiotensin reseptör blokeri LAD: Sol ön inen arter, Cx: Sirkumfleks arter, RCA: Sağ koroner arter,  $\Delta$  TpTe: Revaskülarizasyon öncesi ve sonrası Tp-Te intervalleri farkı,  $\Delta$  QT: Revaskülarizasyon öncesi ve sonrası QT intervalleri farkı,  $\Delta$  TpTe/QT: Revaskülarizasyon öncesi ve sonrası Tp-Te/QT oranları farkı

**Tablo 13.** Hedef lezyon grupları ile aralarında istatistiksel anlam olan verilerin Tukey testi ile yapılan Posthoc analiz sonuçları

			<b>p</b>
<b>İskemi Altındaki Miyokart Dokusu (%)</b>	<b>LAD</b>	Cx	<0,001
		RCA	<0,001
	<b>Cx</b>	LAD	<0,001
		RCA	0,082
	<b>RCA</b>	LAD	<0,001
		Cx	0,082
<b>Preoperatif TpTe intervali (sn)</b>	<b>LAD</b>	Cx	<0,001
		RCA	<0,001
	<b>Cx</b>	LAD	<0,001
		RCA	0,963
	<b>RCA</b>	LAD	<0,001
		Cx	0,963
<b>Preoperatif QTc intervali (sn)</b>	<b>LAD</b>	Cx	<0,001
		RCA	<0,001
	<b>Cx</b>	LAD	<0,001
		RCA	0,891
	<b>RCA</b>	LAD	<0,001
		Cx	0,891
<b>Preoperatif TpTe/QT oranı</b>	<b>LAD</b>	Cx	<0,001
		RCA	<0,001
	<b>Cx</b>	LAD	<0,001
		RCA	0,784
	<b>RCA</b>	LAD	<0,001
		Cx	0,784
<b>Δ TpTe (sn)</b>	<b>LAD</b>	Cx	<0,001
		RCA	<0,001
	<b>Cx</b>	LAD	<0,001
		RCA	0,71
	<b>RCA</b>	LAD	<0,001
		Cx	0,71
<b>Δ TpTe/QT</b>	<b>LAD</b>	Cx	<0,001
		RCA	<0,001
	<b>Cx</b>	LAD	<0,001
		RCA	0,267
	<b>RCA</b>	LAD	<0,001
		Cx	0,267

LAD: Sol ön inen arter, Cx: Sirkumfleks arter, RCA: Sağ koroner arter, Δ TpTe:

Revaskülarizasyon öncesi ve sonrası Tp-Te intervalleri farkı, Δ TpTe/QT: Revaskülarizasyon öncesi ve sonrası Tp-Te/QT oranları farkı

LAD lezyonlarının iskemi altında bıraktığı sol ventrikül miyokart dokusu yüzdesinin ( $34\pm 10$ ); Cx ( $17\pm 11$ ) ve RCA ( $21\pm 5$ )'nın iskemi altında bıraktığı miyokart dokusu yüzdelerinden anlamlı bir şekilde fazla olduğu görüldü ( $p<0,001$ ). Cx ve RCA'nın iskemi altında bıraktığı miyokart dokusu yüzdeleri arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ( $p>0,05$ ).

LAD lezyonu olan grupta; Cx ve RCA lezyonları olan gruplara göre preoperatif TpTe intervali, preoperatif QTc intervali, preoperatif TpTe/QT oranı yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Ancak Cx ve RCA lezyonları olan gruplar arasında, bu değerlerdeki farklılığın istatistiksel olarak anlam ifade etmediği görülmüştür ( $p>0,05$ ).

Perkütan koroner girişim öncesi ve sonrası TpTe intervali farkı LAD lezyonu olan grupta [ $0,02$  ( $0,01-0,04$ )]; Cx [ $0,01$  ( $0,00-0,02$ )] ve RCA [ $0,01$  ( $0,00-0,02$ )] lezyonu olan gruplardan istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bir şekilde daha yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Benzer şekilde perkütan koroner girişim öncesi ve sonrası TpTe/QT oranı farkı LAD lezyonu olan grupta [ $0,03$  ( $0,01-0,09$ )]; Cx [ $0,02$  ( $0,00-0,04$ )] ve RCA [ $0,01$  ( $0,002$  ( $0,001-0,04$ )] lezyonu olan gruplardan daha yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Cx lezyonu olan grup ile RCA lezyonu olan grup karşılaştırıldığında ise işlem öncesi ve sonrası TpTe intervali ve TpTe/QT oranı değişimleri arasında istatistiksel anlamlılık görülmemiştir ( $p>0,05$ ) (Tablo 13).

Tek damar stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda, iskemi altındaki miyokart yüzdesi ile elektrokardiyografik aritmi öngördürücüleri arasındaki ilişki incelendi. Yapılan korelasyon analizinde LAD lezyonu olan stabil koroner arter hastalarında iskemi altındaki miyokart yüzdesi ile preoperatif TpTe intervali ( $r=0,845$ ,  $p<0,001$ ), QTc intervali ( $r=0,465$ ,  $p<0,001$ ), TpTe/QT oranı ( $r=0,751$ ,  $p<0,001$ ) arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (Tablo 14, Şekil 6).

Her bir lezyon grubu için iskemi altındaki miyokart yüzdesi ile revaskülarizasyon öncesi ve sonrası elektrokardiyografik aritmi öngördürücüleri değişimi ilişkisi değerlendirildi. Yapılan korelasyon analizinde LAD lezyonu olan grupta iskemi altındaki miyokart dokusu yüzdesi ile aritmi öngördürücülerinden Tp-Te intervali değişimi ( $r=0,81$ ,  $p<0,001$ ), ve TpTe/QT oranı değişimi ( $r=0,83$ ,  $p<0,001$ ) arasında anlamlı bir ilişki olduğu görüldü (Tablo 15, Şekil 7).

**Tablo 14.** Tek damar stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda, iskemi altındaki miyokart yüzdesi ile elektrokardiyografik aritmi prediktörleri değişiminin korelasyon analizi

		<b>β Katsayısı</b>	<b>p</b>
<b>LAD</b>	Preoperatif TpTe intervali	0,845	<0,001
	Preoperatif QTc intervali	0,456	<0,001
	Preoperatif TpTe/QT oranı	0,751	<0,001
<b>Cx</b>	Preoperatif TpTe intervali	0,135	0,3
	Preoperatif QTc intervali	0,055	0,7
	Preoperatif TpTe/QT oranı	0,073	0,6
<b>RCA</b>	Preoperatif TpTe intervali	0,165	0,3
	Preoperatif QTc intervali	0,236	0,1
	Preoperatif TpTe/QT oranı	0,252	0,1

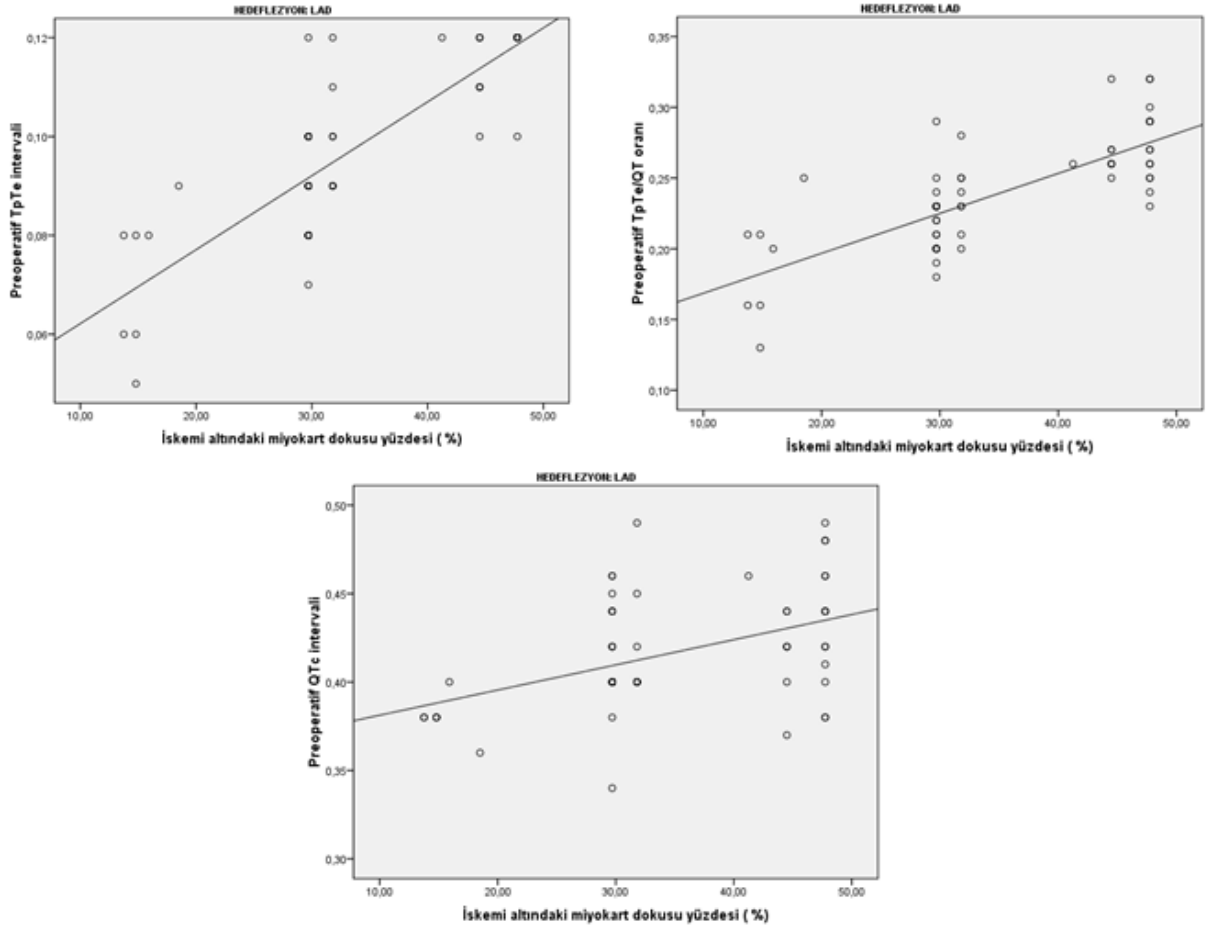
β:Pearson Korelasyon Katsayısı; LAD: Sol ön inen arter, Cx: Sirkumflex arter, RCA: Sağ koroner arter

**Tablo 15.** Tek damar stabil koroner arter hastalığı olan hastalarda, iskemi altındaki miyokart yüzdesi ile revaskülarizasyon öncesi ve sonrası elektrokardiyografik aritmi prediktörleri değişiminin korelasyon analizi

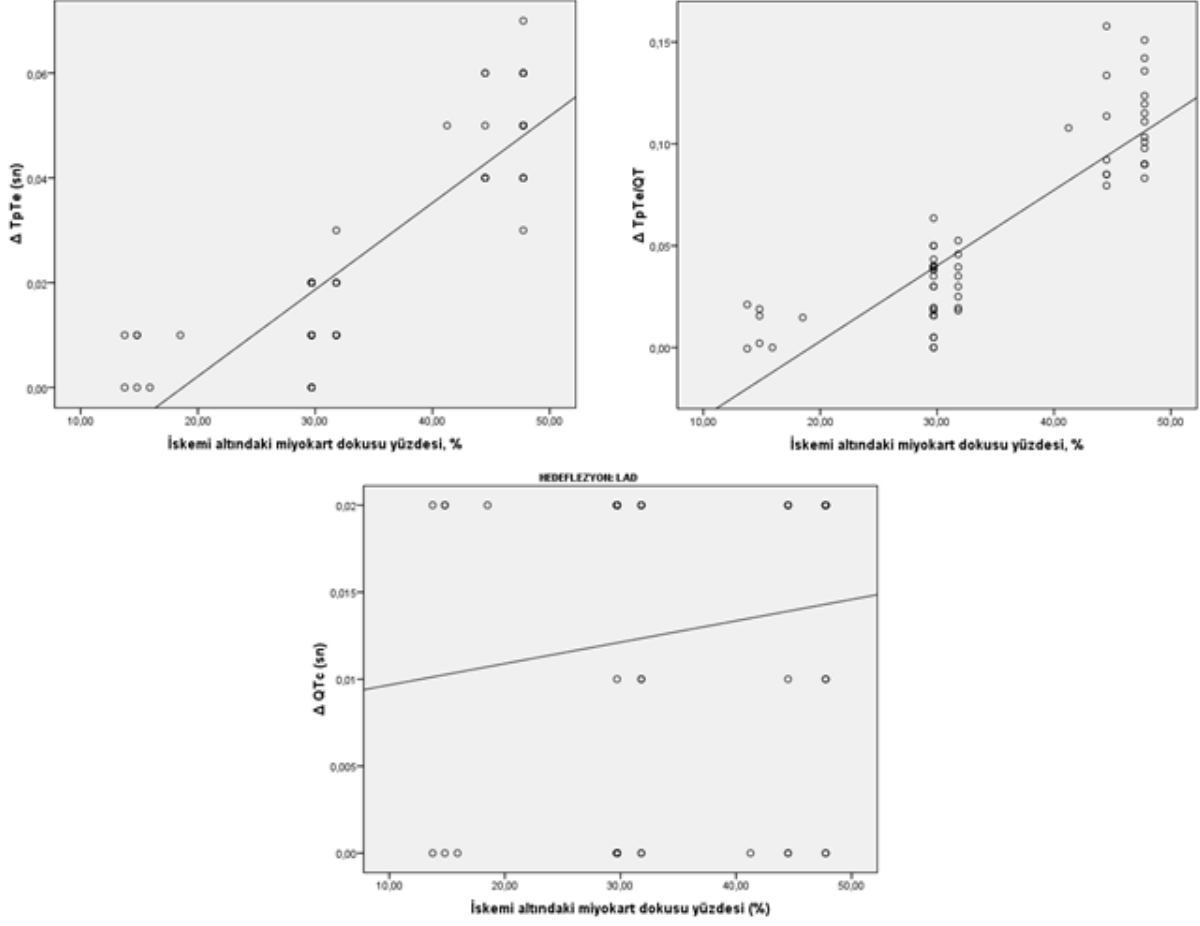
		<b>β Katsayısı</b>	<b>p</b>
<b>LAD</b>	Δ TpTe (sn)	0,81	<0,001
	Δ QTc (sn)	0,07	0,6
	Δ TpTe/QT	0,83	<0,001
<b>Cx</b>	Δ TpTe (sn)	0,08	0,54
	Δ QTc (sn)	0,14	0,31
	Δ TpTe/QT	0,09	0,49
<b>RCA</b>	Δ TpTe (sn)	0,01	0,96
	Δ QTc (sn)	0,03	0,85
	Δ TpTe/QT	0,04	0,83

β: Spearman Korelasyon Katsayısı; LAD: Sol ön inen arter, Cx: Sirkumflex arter, RCA: Sağ koroner arter, ΔTpTe: Revaskülarizasyon öncesi ve sonrası Tp-Te intervalleri farkı, ΔQT: Revaskülarizasyon öncesi ve sonrası QT intervalleri farkı, ΔTpTe/QT:Revaskülarizasyon öncesi ve sonrası Tp-Te/QT oranları farkı

**Şekil 6.** LAD için, iskemi altındaki miyokart yüzdesi ile elektrokardiyografik aritmi öngördürücüleri arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon analizi grafikleri



**Şekil 7.** LAD için, iskemi altındaki miyokart yüzdesi ile revaskülarizasyon öncesi ve sonrası elektrokardiyografik aritmi öngördürücüleri değişimi arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon analizi grafikleri





## 6. TARTIŞMA

Çalışmamızda; izole LAD lezyonuna sahip KKAH olan kişilerde, iskemi altındaki miyokart dokusu yüzdesinin, TpTe intervalinin, QTc intervalinin ve TpTe/QT oranının Cx ve RCA lezyonlarına sahip kişilerden daha yüksek olduğunu bulduk. Benzer şekilde LAD lezyonuna sahip KKAH olan bireylerin, revaskülarizasyon sonrası TpTe intervalindeki ve Tp-Te/QT oranındaki değişimin Cx ve RCA lezyonlarına sahip bireylerdekenden daha fazla olduğunu gördük. Ayrıca LAD lezyonlarında, iskemi altındaki miyokart dokusu ile TpTe intervali, QTc intervali, TpTe/QT oranı arasında ve revaskülarizasyon sonrası TpTe intervali, Tp-Te/QT oranı değişimi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu saptadık.

AKÖ major risk faktörleri arasında; KAH tanısına sahip olmak veya KAH açısından yüksek riskli olmak, Mİ geçirmiş olmak, sol ventrikül EF düşüklüğü, ventriküler aritmi öyküsü bulunur. KAH ve AKÖ birlikteliğinden dolayı genel olarak KAH risk faktörleri aynı zamanda AKÖ risk faktörleri olmaktadır. AKÖ prevalansı KAH ile orantılı olarak yaş ile birlikte artmaktadır (159). AKÖ genellikle koroner arter hastalığının ilk ortaya çıkış şekli olmaktadır. Ani ölüm otopsi çalışmalarında %60-70 oranında kardiyak etiyojoloji saptanmıştır.

Patolojik çalışmalar, AKÖ gelişmesinin major nedeninin koroner ateroskleroz olduğunu göstermektedir. 220 AKÖ kurbanı ile yapılan bir otopsi çalışmasında, kurbanların %81 inde belirgin koroner ateroskleroz saptanmıştır. Ayrıca en az 1 damarında %75 ve üzeri darlık olanların oranı %94, akut koroner oklüzyon oranı %58, iyileşmiş Mİ oranı %44 olarak izlenmiştir. AKÖ otopsilerinde iyileşmiş Mİ bulgularının saptanma oranının %40 ile %70 arasında değiştiği bildirilmektedir.

Graham ve arkadaşları koroner anjiyografik görüntüler üzerinden iskemik miyokart dokusu yüzdesini belirten skora sistemlerinden APPROACH lezyon skorunun revaskülarizasyon yapılan hastalarda prognoz açısından diğer skorlara üstün olduğunu göstermişlerdir (197). Retrospektif çalışmalarda, klasik anjiyografi görüntüleri dışında ilave tetkik veya görüntü gerektirmemesi bu skora sisteminin kullanılabilirliğini arttırmaktadır (204). Benzer şekilde diğer skora sistemlerine göre hesaplanmasının kolay olması, özellikle retrospektif çalışmalarda kullanımının artacağını düşündürmektedir.

Ventrikül miyokardı epikardiyal, endokardiyal ve subendokardiyal M (Mid-miyokardiyal) hücreleri olmak üzere elektrofizyolojik özellikleri bakımından 3 farklı hücre tipi içermektedir. Bu hücrelerin Faz 2 ve 3 repolarizasyon sürelerindeki farklılık T dalgasının yapısını oluşturmaktadır (205). Ventrikül içinde epikardiyal hücreler en erken repolarize olan hücreleri oluştururken M hücreleri ise geç repolarize olan hücreleri oluşturmaktadır. İnvitro çalışmalarda epikardiyal repolarizasyon potansiyellerinin T dalgasının tepe noktasına, M hücrelerinin repolarizasyon potansiyellerinin T dalgasının bitimine denk geldiği gösterilmiştir. T dalgasının tepe noktası ile bitim noktası arası mesafenin repolarizasyonun transmural dağılımını gösteren parametrelerden biri olduğu kabul edilmiştir (206).

Repolarizasyon heterojenitesi ve ventriküler aritmogenesiz ile ilişkili parametrelerden olan TpTe intervalinin uzaması re-entran ventriküler taşikardilere yol açmaktadır (207). Konjenital veya kazanılmış uzun QT sendromunda (208), hipertrofik kardiyomyopati (209), primer perkütan girişim uygulanacak STEMI hastalarında (210) uzamış TpTe intervali ile mortalite riskinde artış ilişkisi gösterilmiştir.

Jukic ve arkadaşları maksimum egzersiz esnasında, stabil KAH olan hastalarda TpTe intervali ve TpTe/QT oranının belirgin olarak arttığını; KAH olmayanlarda ise sabit kaldığını veya azaldığını göstermiştir (211). Egzersize bağlı miyokart iskemisinin, ventrikül repolarizasyon dağılımında yaptığı bu değişiklik KAH'da artmış aritmi riski ile ilişkilendirilmektedir (212). KAH olan hastalarda egzersiz ile indüklenen iskemi ve artmış sempatik aktivite ventriküler repolarizasyon dağılımını genişletmekte ve intraventriküler re-entri fenomeni ile VT/VF tetiklenmesine yol açmaktadır. İstirahat veya revaskülarizasyon sonrası kan akımında düzelmeye bağlı olarak repolarizasyon dağılımı normale dönmekte ve kardiyak aritmi riski azalmaktadır (211).

Carrizo ve arkadaşları, akut koroner sendroma bağlı AKÖ ile başvurmuş 46 hastayı retrospektif tarayarak gerçekleştirdikleri çalışmada hem STEMI hem de NSTEMI gruplarında en sık hedef lezyonun LAD olduğunu göstermişlerdir (213). Kwofie ve arkadaşları deney hayvanları üzerinde proksimal LAD oklüzyonu geliştirerek, vakaların yaklaşık %70'inde ölümcül ventriküler aritmi saptamışlardır (214).

Waldo ve arkadaşları hastane içi 98, hastane dışı 149 olmak üzere ilk 24 saat içerisinde koroner anjiyografileri yapılmış toplam 247 AKÖ hastasını geriye dönük inceleyerek yaptıkları çalışmada, vakaların %53'ünde major (>2mm) epikardiyal koroner arter lezyonu olduğunu saptamışlardır. Bu lezyonların %44'ünün LAD, %30'unun ise RCA da olduğunu ve %70 ve üzeri kritik darlık saptanan akut lezyonların LAD veya RCA da olması olasılığının istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğunu göstermişlerdir (215).

Davies ve arkadaşları kardiyak arrest ile başvuran 168 hastanın %73'ünde epikardiyal koroner arter oklüzyonu olduğunu göstermiştir (216). Kardiyak arrest sonrası otopsi incelemelerinde %39 oranında ciddi koroner arter hastalığı saptanmıştır (217). Spaulding ve arkadaşları epikardiyal koroner arterin akut oklüzyonunun kardiyak arrest ile ciddi ilişkisi olduğunu AKÖ sonrası erken dönem yaptıkları koroner anjiyografilerin yaklaşık %50'sinde göstererek ortaya koymuşlardır (218).

TpTe intervali, QTc intervali ve TpTe/QT oranı LAD lezyonu olan grupta Cx veya RCA lezyonu olan gruplara göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Bu bulgular ışığında KKAH olan bireylerde kritik LAD darlıklarının diğer koroner arter darlıklarına göre daha aritmojen olabileceği görülmüştür. Aynı zamanda LAD'nin sol ventrikülde beslemiş olduğu alanın diğer damarların herbirinin beslemiş olduğu alandan fazla olduğu bilinmektedir (200). İskemi altındaki miyokart dokusu yüzdesi ile hedef lezyonlar teker teker karşılaştırıldığında; LAD lezyonlarının iskemi altında bıraktığı miyokart dokusu yüzdesi diğer lezyonların iskemi altında bıraktığı miyokart yüzdelерinden anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Cx ve RCA lezyonu olan gruplar arasında, hem EKG üzerinden hesapladığımız aritmi parametreleri hem de iskemi altında bıraktıkları miyokart doku yüzdeleri bakımından anlamlı farklılık görülmemiştir. Bu yüzden bu damarlardaki lezyonların aritmojenitesi hakkında yorum yapılamamıştır.

İşlem öncesi hesapladığımız aritmi parametreleri ile revaskülarizasyonun 24. saatinde çekilen EKG'ler üzerinden hesapladığımız aritmi parametreleri farklarından  $\Delta$  TpTe ve  $\Delta$  TpTe/QT; hedef lezyon grupları ile teker teker karşılaştırıldığında, LAD lezyonu olan grupta diğerlerinden anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Diğer iki koroner damar lezyonu ile karşılaştırıldığında, LAD lezyonları aritmi parametrelerindeki değişim açısından revaskülarizasyondan en büyük fayda gören grup olmuştur.

LAD lezyonları için iskemi altındaki miyokart dokusu yüzdesi ile  $\Delta$  TpTe ve  $\Delta$  TpTe/QT arasındaki ilişki oldukça anlamlı bulunmuştur. Bu da LAD lezyonu olan KKAH'lılarda aritmiye yatkınlığın daha fazla olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Revaskülarizasyon ile aritmi öngördürücülerindeki değişimin en fazla LAD lezyonlarında olması, konvansiyonel bilgi olan LAD lezyonlarına yapılan revaskülarizasyonun mortalite üzerindeki olumlu etkisinin bir göstergesi olabilir. AKÖ lerin yaklaşık %80 i KAH'a bağlı geliştiğinden, kritik LAD lezyonu olup revaskülarize edilmemiş hastaların bu grup içinde önemli bir yer işgal ettiği düşünülebilir.

KKAH'larda yapılan her revaskülarizasyonun; aritmi gelişmesi üzerine eşdeğer katkısı olmayacağı, özellikle reperfüze edilen lezyonun lokalizasyonu ve bu lokalizasyona uyan iskemi altındaki miyokart dokusu yüzdesinin revaskülarizasyon sonrası aritmi riskindeki azalma ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir.

## 7. ÇALIŞMAMIZIN KISITLILIKLARI

Çalışmamız retrospektif olarak tasarlandı. Hasta dosyaları ve anjiyografik görüntüler geriye dönük olarak tarandı. Prospektif olarak dizayn edilmiş olsa hastaların uzun dönem takipleri yapılabilir ve sağ kalımları hakkında bilgiler elde edilebilirdi.

EKG üzerinde yapılmış ölçümler tek gözlemci tarafından yapılmıştır. Yeni geliştirilmiş paket programlar aracılığı ile bilgisayar ortamında bu ölçümlerin yapılması daha hassas sonuçlar elde etmemizi sağlayabilirdi.

APPROACH skoru tipik kalp yapısına göre tasarlanmış olup koroner anatomik varyasyonları ve kritik olmayan plakları göz ardı etmektedir. Manyetik rezonans görüntüleme veya nükleer perfüzyon görüntüleme teknikleri ile iskemi altındaki miyokart dokusu kantifiye edilemediğinden APPROACH skorunda belirtilen ortalama değerler kullanılmıştır.

Gruplar arasında kullanılmakta olan ilaçlar açısından anlamlı fark olmadığı gösterilmiş olsa bile, her 3 hedef damar grubunda da aritmi öngördürücülerini etkileyebilecek medikal tedavilerin bulunmasının çalışmamız sonuçlarına etki etmiş olabileceği düşünülmektedir.

Dışlama kriterlerimizin fazlalığı ve tek damar koroner arter lezyonu olan hastalarımızın sayısının az olması örneklemimizin büyüklüğünün az olmasına sebep olmuştur. Bulgularımız geniş hasta sayılı, prospektif ve uzun dönem takip çalışmaları ile desteklenmelidir.

## 8. SONUÇ

EKG üzerinden hesaplanan TpTe, QTc ve TpTe/QT değerlerinin kararlı koroner arter hastalığında, kritik LAD lezyonlarına sahip hastalarda yüksek saptandığı ve bu yüzden kritik LAD lezyonlarının diğer lezyonlardan daha aritmojenik olabileceği görüldü. İskemi altındaki miyokart dokusu yüzdesi ile aritmojenite arasında anlamlı ilişki olduğu ve iskemik miyokart yüzdesi arttıkça aritmojenitenin artabileceği gösterildi. Revaskülarizasyon sonrası aritmi parametrelerindeki değişimin en fazla LAD lezyonlarında olduğu saptandı. EKG üzerinden hesaplanan aritmi parametreleri açısından revaskülarizasyondan en fazla fayda gören grubun kritik LAD darlığına sahip kararlı koroner arter hastaları olduğu gösterildi. Sonuçlarımız izole tek damar lezyonlarına genellenebilirken, bu sonuçların aynı damarda veya farklı damarlarda çok sayıda lezyonun bir arada bulunduğu ve dolayısıyla iskemi altındaki miyokart dokusunun yorumlanmasının daha kompleks olduğu vakalara genellenemeyeceği unutulmamalıdır. Kesin bir öneride bulunmak için, prospektif ve çok merkezli çalışmaların yapılması uygun olacaktır.

## 9. KAYNAKLAR

- 1) Braunwald E, ed. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9th edition, Philadelphia, PA. Elsevier Saunders; 2012 s:1210
- 2) Chockaliganam A, Balaguer-Vintro, Achutti A, de Luna AB, Chalmers J, Farinero E, Lauzon R, Martin I, Papp JG, Postiglione A, Reddy KS, Tse TF. Impending Global Pandemic of Cardiovascular Diseases; Challenges and Opportunities for the Prevention and Control of Cardiovascular Diseases in Developing Countries and Economies in Transition. *Can J Cardiol* 2000; 16: 231-235
- 3) Greene HL. Sudden arrhythmic cardiac death—mechanisms, resuscitation and classification: the Seattle perspective. *Am J Cardiol*. 1990;65:4B–12B.
- 4) Antzelevitch C, Sicouri S, Di Diego JM, Burashnikov A, Viskin S, Shimizu W, Yan GX, Kowey P, Zhang L. Does Tpeak-Tend provide an index of transmural dispersion of repolarization? *Heart Rhythm* 2007; 4: 1114-16.
- 5) Erikssen G, Liestol K, Gullestad L, Haugaa KH, Bendz B, Amlie JP. The terminal part of the QT interval (T peak to T end): a predictor of mortality after acute myocardial infarction. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2012; 17: 85-94.
- 6) Gupta P, Patel C, Patel H, Narayanaswamy S, Malhotra B, Green JT, Yan GX. T(p-e)/QT ratio as an index of arrhythmogenesis. *J Electrocardiol* 2008; 41: 567-74.
- 7) Wolk R, Stec S, Kulakowski P. Extrasystolic beats affect transmural electrical dispersion during programmed electrical stimulation. *Eur J Clin Invest* 2001; 31: 293.
- 8) Emori T, Antzelevitch C. Cellular basis for complex T waves and arrhythmic activity following combined I(Kr) and I(Ks) block. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12: 1369-78.
- 9) Brian P. Griffin, Thomas D. Callahan, Venu Menon, Willis M. Wu, Clay A. Cauthen, Justin M. Dunn; *Manual Of Cardiovascular Medicine*, 4th Edition 2013; S:1015
- 10) Hurst JW. The first coronary angioplasty as described by Andreas Gruentzig. *Am J Cardiol* 1986;57:185-6.

- 11) Braunwald E, ed. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 9 th edition, Philadelphia, PA. Elsevier Saunders; 2012 s:860
- 12) Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe epidemiological update 2015. Eur Heart J 2015;36:2696–705.
- 13) World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva World Health Organization 2008
- 14) Topol EJ, Textbook of Cardiovascular Medicine (Çev: Kozan N) s 2-12, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2008
- 15) Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al: Heart disease and stroke statistics-2010 update: A report from the American Heart Association. Circulation 121:e46,2010
- 16) American Heart Association: International Cardiovascular Disease Statistics. Dallas. American Heart Association,2009
- 17) Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2014; <http://www.tuik.gov.tr>
- 18) T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması 2013. Ankara.
- 19) Onat A, Sarı İ, Tuncer M, ve ark. TEKHARF çalışması takibinde gözlemlenen toplam ve koroner mortalitenin analizi. Türk Kardiyol Dern Arş. 2004; 32: 611-617
- 20) Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. Circulation, 2004, 9:1101–1107.
- 21) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses- United States. JAMA 301:593,2009
- 22) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L; Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364: 937



- 23)** He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and risk of coronary heart disease: A meta-analysis of epidemiologic studies. *N Eng J Med* 1999;340:920
- 24)** Braunwald E, ed. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 9th edition, Philadelphia, PA. Elsevier Saunders; 2012 s:915
- 25)** Critchley JA, Capewell S: Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *JAMA* 2003;290:86,2003
- 26)** Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC7 report. *JAMA* 289:2560,2003
- 27)** Kearney PM, Whelton M, Reynolds K et al: Global burden of hypertension: Analysis of worldwide data. *Lancet* 365:217,2005
- 28)** Türk Hipertansiyon Prevalans çalışması Patent2 (2012), Türk Hipertansiyon ve Böbrek Hastalıkları Derneği
- 29)** Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275: 1571–1576.
- 30)** Munzel T, Sinning C, Post F et al: Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med* 40:180,2008.
- 31)** Multiple Risk Factor Intervention Trial Group. Multiple Risk Factor Intervention Trial: Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465-77
- 32)** Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al: Obesity and cardiovascular disease: Pathophysiology, evaluation and effect on weight loss: An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. *Circulation* 113:898,2006
- 33)** Yan LL, Daviglius ML, Liu K, et al: Midlife body mass index and hospitalization and mortality in older age. *JAMA* 295:190,2006

- 34)** National institutes of health 1998. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. Nih Publication No. 98-4083 September 1998.
- 35)** T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Sağlıklı Beslenme ve Hareketli Hayat Programı (2014-2017 ), 2013 ANKARA
- 36)** Poirier P, Alpert MA, Fleisher LA, Thompson PD, Sugerman HJ, Burke LE, Marceau P, Franklin BA. Cardiovascular evaluation and management of severely obese patients undergoing surgery: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2009;120:86–95.
- 37)** Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL et al: Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 2010; 363:2211–2219.
- 38)** Emerging Risk Factors Collaboration, Wormser D, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al: Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *Lancet* 2011; 377:1085–1095.
- 39)** Talbot LA, Morrell CH, Fleg JL, Metter EJ. Changes in leisure time physical activity and risk of all-cause mortality in men and women: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Prev Med* 2007;45:169–176.
- 40)** Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, et al: Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events. *N Engl J Med* 347:716,2002.
- 41)** Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report, 2008. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2008.
- 42)** Lee IM, Shiroma EJ, Lobelo F, Puska P, Blair SN, Katzmarzyk PT. Effect of physical inactivity on major non-communicable diseases worldwide: an analysis of burden of disease and life expectancy. *Lancet* 2012;380:219–229.

- 43)** Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarencu P, Pedersen TR, et al: Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485–494.
- 44)** Kolovou GD, Mikhailidis DP, Kovar J, Lairon D, Nordestgaard BG, Ooi TC, et al: Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 2011;9:258–270.
- 45)** Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, Et al: Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007;115:450–458
- 46)** National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London: National Institute for Health and Care Excellence, 2014.
- 47)** Khera AV, Cuchel M, de la Llera-Moya M, Rodrigues A, Burke MF, Jafri K, et al: Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364:127–135.
- 48)** Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, et al: Targets of statin therapy: LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Clin Chem* 2009;55:473–480.
- 49)** Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, et al: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670–1681.
- 50)** Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, Grasso AW, Schoenhagen P, Hu T, Wolski K, et al: Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2007; 297: 499–508.

- 51)** Chapman MJ, Ginsberg HN, Amarenco P, Andreotti F, Bore'n J, Catapano AL, et al: Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *Eur Heart J* 011;32:1345–1361.
- 52)** Collins R, Armitage J, Parish S, et al: Effects of cholesterol lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20,536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 363:757,2004
- 53)** Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı 2015-2020; Ankara, 2015
- 54)** American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 33(Suppl 1):562,2010
- 55)** Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:56–64
- 56)** Preis SR, Hwang SJ, Coady S, et al: Trends in all cause and cardiovascular disease mortality among woman and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 119:1728,2009
- 57)** Wiviott Sd, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al: Greater clinical benefit or more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel- Thrombolysis inf Myocardial Infarction 38. *Circulation* 118:1626,2008
- 58)** Orasanu G, Plutzky J: The pathologic continuum of diabetic vascular disease. *J Am Coll Cardiol* 53:S35,2009
- 59)** Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, et al: Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014; 370:1514–1523.
- 60)** Evans JM, Wang J, Morris AD. Comparison of cardiovascular risk between patients with type2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: crosssectional and cohort studies. *BMJ* 2002;324:939–942.

- 61)** Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Lennon L, Sattar N. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011; 171:404–410.
- 62)** Satman I, Ömer B, Tütüncü Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *Eur J Epidemiol* 2013;28:169-80.
- 63)** Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio ML, Slagter SN, et al: The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocr Disord* 2014; 14:9.
- 64)** Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, et al: The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113–1132.
- 65)** Scott R, O'Brien R, Fulcher G, Pardy C, D'Emden M, et al: Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. *Diabetes Care* 2009; 32:493–498.
- 66)** American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 33(Suppl 1):S11,2010
- 67)** Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, et al: Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: A position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus documents of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 121:2694,2010
- 68)** Turnbull F, Neal B, Algert C, et al: Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus
- 69)** Kivimaki M, Leino-Arjas P, Luukkonen R, et al: Work stress and risk of cardiovascular mortality: Prospective cohort study of industrial employees. *BMJ* 325:857,2002

- 70)** Rosengren A, Hawken S, Ounpuu S, et al: Association of psychosocial risk factors with risk of acute myocardial infarction in 11,119 cases and 13,648 controls from 52 countries( The INTERHERAT study): Case control study. *Lancet* 364:953,2004
- 71)** Blumenthal JA, Sherwood A, Babyak MA, et al: Effects of exercise and stress management training on markers of cardiovascular risk in patient with ischemic heart disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 293:1626,2005
- 72)** Andrade C. Primary prevention of cardiovascular events in patients with major mental illness: a possible role for statins. *Bipolar Disord* 2013; 15:813–823.
- 73)** Correll CU, Robinson DG, Schooler NR, Brunette MF, Mueser KT, Rosenheck RA, Marcy P, Addington J, Estroff SE, Robinson J, Penn DL, Azrin S, Goldstein A, Severe J, Heinssen R, Kane JM. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry* 2014; 71:1350–1363.
- 74)** Whooley MA: Depression and cardiovascular diseases: Healing the broken-hearted. *JAMA* 295:2874,2006
- 75)** Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 2014;63: 470–477.
- 76)** Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, et al: Oxidized phospholipids, Lp (a) lipoprotein, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 353:46,2005
- 77)** Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Bore´n J, Andreotti F, Watts GF, Ginsberg H, Amarenco P, Catapano A, Descamps OS, Fisher E, Kovanen PT, Kuivenhoven JA, Lesnik P, Masana L, Reiner Z, Taskinen MR, Tokgo¨zoglul L, Tybjærg-Hansen A. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31:2844–2853.
- 78)** Libby P, Ridker PM, Hansson GK: Inflammation in atherosclerosis: From pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 54:2129,2009

- 79)** Ridker PM: C- reactive protein: Eighty years from discovery to emergence as a major risk marker for cardiovascular disease. *Clin Chem* 55:209,2009
- 80)** Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, et al: C- reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: An individual participant meta-analysis. *Lancet* 375:132,2010
- 81)** Ridker PM: C- reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: Moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 49:2129,2007
- 82)** Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al: Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 347:1557,2002
- 83)** Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, et al: C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women. The EPIC-Norfolk prospective population study 1993-2003. *Atherosclerosis* 187:415,2006
- 84)** Sabatine MS, Morrow DA, Jablonski KA, et al: Prognostic significance of the Centers for Disease Control/American Heart Association high-sensitivity C-reactive protein cut points for cardiovascular and other outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 115:1528,2007
- 85)** Ridker PM: Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: Scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CRIT). *J Thromb Haemost* 7 (Suppl 1):332,2009.
- 86)** Klerk M, Verhoef P, Clarke R, et al: MTHFR 677C -> T polymorphism and risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *JAMA* 288:2023,2002.
- 87)** Lange H, Suryapranata H, De Luca G, et al: Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med* 350:2673,2004.
- 88)** Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, et al: Homocystein lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 354:1578,2006.

- 89)** Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, et al: Effect of homocystein lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 298:1163,2007.
- 90)** Loscalzo J: Homocystein trials- clear outcomes for complex reasons. *N Engl J Med* 354:1629,2006.
- 91)** Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Mario C, Ferreira J R, Gersh B J, Gitt A K, Hulot J S, Marx N, Opie L H, Pfisterer M, Prescott E, Ruschitzka F, Sabate M, Senior R, Taggart D P, van der Wall E E, Vrints C J M, 2013 ESC Guidelines on the Management of Stable Coronary Artery Disease. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003
- 92)** Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, Tjora S, Domanski MJ, Gersh BJ, Rouleau JL, Pfeffer MA, Braunwald E. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009;361:2538–2547.
- 93)** Crea F. Chronic ischaemic heart disease. *ESC textbook of cardiology*. Oxford: Oxford University Press; 2010.
- 94)** National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases*. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
- 95)** Han SH, Bae JH, Holmes DR Jr., Lennon RJ, Eeckhout E, Barsness GW, Rihal CS, Lerman A. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 2008;29:1359–1369.
- 96)** Hemingway H, McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskimaki I. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA* 2006;295:1404–1411.
- 97)** Brian P. Griffin, Thomas D. Callahan, Venu Menon, Willis M. Wu, Clay A. Cauthen, Justin M. Dunn; *Manual Of Cardiovascular Medicine*, 4th Edition 2013; S:97



- 98)** Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, Kontos MC, McCord J, Miller TD, Morise A, Newby LK, Ruberg FL, Scordo KA, Thompson PD. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:1756–1776.
- 99)** Boesner S, Becker A, Abu Hani M, Keller H, Sonnichsen AC, et al: Accuracy of symptoms and signs for coronary heart disease assessed in primary care. *Br J Gen Pract* 2010;60:e246–e257.
- 100)** Lockie TP, Rolandi MC, Guilcher A, Perera D, et al: Synergistic adaptations to exercise in the systemic and coronary circulations that underlie the warm-up angina phenomenon. *Circulation* 2012;126:2565–2574.
- 101)** Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Infusino F, Manolfi M, Crea F, Maseri A. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol* 2007;118:41–47.
- 102)** Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010;121:2317–2325.
- 103)** Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574–575.
- 104)** Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522–523.
- 105)** Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol* 2002;18:371–379.
- 106)** Morrow DA: Cardiovascular risk prediction in patients with stable and unstable coronary heart disease. *Circulation* 2010; 121:2681
- 107)** Camici PG, Paganì M: Cardiac nociception. *Circulation* 2006; 114:2309.
- 108)** Qin C, Du JQ, Tang JS, et al: Bradykinin is involved in the mediation of cardiac nociception during ischemia through upper thoracic spinal neurons. *Curr Neurovasc Res* 2009; 6:89.

- 109)** Wu ZZ, Pan HL: Role of TRPV1 and intracellular Ca<sup>2+</sup> in excitation of cardiac sensory neurons by bradykinin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293:R276.
- 110)** Wang L, Wang DH: TRPV1 gene knockout impairs postischemic recovery in isolated perfused heart in mice. *Circulation* 2005; 112:3617.
- 111)** Ieda M, Kanazawa H, Ieda Y, et al: Nerve growth factor is critical for cardiac sensory innervation and rescues neuropathy in diabetic hearts. *Circulation* 2006; 114:2351.
- 112)** Braunwald E, ed. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 9th edition, Philadelphia, PA. Elsevier Saunders; 2012 s:1211
- 113)** Abidov A, Rozanski A, Hachamovitch R, et al: Prognostic significance of dyspnea in patients referred for cardiac stress testing. *N Engl J Med* 2005; 353:1889.
- 114)** Agarwal A, Singla S, et al. Prevalence of unrecognized silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in noninsulin-dependent diabetes mellitus. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD) Group. *Am J Cardiol* 1997;79:134-9.
- 115)** Doubell AF. Managing the asymptomatic diabetic patient with silent myocardial ischaemia. *Cardiovasc J S Afr* 2002; 13:189-93
- 116)** Solomon H, DeBusk RF. Contemporary management of silent ischemia: the role of ambulatory monitoring. *Int J Cardiol* 2004;96:311-9.
- 117)** Cohn PF. Should silent ischemia be treated in asymptomatic individuals? *Circulation* 1990;82(3 Suppl):II 149-54.
- 118)** Stern S: Symptoms other than chest pain may be important in the diagnosis of "silent ischemia," or "the sounds of silence.". *Circulation* 2005; 111:e435.
- 119)** Maseri A. *Ischemic Heart Disease: A Rational Basis for Clinical Practice and Clinical Research*. New York: Churchill Livingstone, 1995.
- 120)** Stern S, Cohn PF, Pepine CJ. Silent myocardial ischemia. *Curr Probl Cardiol* 1993;18:301- 59.

- 121)** Crea F, Gaspardone A. New look to an old symptom: Angina pectoris. *Circulation* 1997;96:3766-73.
- 122)** Hikita H, Kurita A, Takase B, et al. Re-examination of the roles of beta-endorphin and cardiac autonomic function in exercise-induced silent myocardial ischemia. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 1997;2:319-25.
- 123)** Braunwald E, ed. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 9th edition, Philadelphia, PA. Elsevier Saunders; 2012 s:1250
- 124)** Gazzaruso C, Solerte SB, De Amici E, et al: Association of the metabolic syndrome and insulin resistance with silent myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006; 97:236.
- 125)** Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, et al: Prevalence and prognostic significance of daily-life silent myocardial ischaemia in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2005; 26:1402.
- 126)** Erne P, Schoenenberger AW, Burckhardt D, et al: Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: The SWISSI II randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297:1985.
- 127)** Beltrame JF, Weekes AJ, Morgan C, et al: The prevalence of weekly angina among patients with chronic stable angina in primary care practices: The Coronary Artery Disease in General Practice (CADENCE) Study. *Arch Intern Med* 2009; 169:1491
- 128)** Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al: One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297:1197
- 129)** Kligfield P, Lauer MS: Exercise electrocardiogram testing: Beyond the ST segment. *Circulation* 2006; 114:2070.
- 130)** Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, Tendera M, Ford I, Kaab S, Abergel H, Fox KM, Ferrari R. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2012;33:2831–2840.

- 131)** Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161–1170.,
- 132)** Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Eng JMed* 2007;356:1503–1516.
- 133)** Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, Hu B, Bayturan O, Lavoie A, Uno K, Tuzcu EM, Nissen SE. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2399–2407.
- 134)** Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT, et al: Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1982;66:562–568.
- 135)** Harris PJ, Harrell FE Jr., Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979;60:1259–1269.
- 136)** Diaz A, BourassaMG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967–974.
- 137)** Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1007–1019.
- 138)** Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, Kaiser GC, Alderman E, Killip T. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation* 1994; 90: 2645-2657
- 139)** Morris KG: Use of radionuclide angiography following acute myocardial infarction. In: Califf RM, Mark DB, Wagner GS (eds). *Acute Coronary Care*. 2nd ed. St. Louis. Mosby-Year Book, 1995; 797-813

- 140)** Mark DB, Nelson CL, Califf RM, Harrell FE Jr, Lee KL, Jones RH, Fortin DF, Stack RS, Glower DD, Smith LR: Continuing evaluation of therapy for coronary artery disease: initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994; 89: 2015-2025
- 141)** Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 606
- 142)** Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al: Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:1503.
- 143)** Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al: Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: Results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117:1283
- 144)** Nicholls SJ, Tuzcu EM, Sipahi I, et al: Intravascular ultrasound in cardiovascular medicine. *Circulation* 2006; 114:e55.
- 145)** Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al: Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360:213.
- 146)** Brian P. Griffin, Thomas D. Callahan, Venu Menon, Willis M. Wu, Clay A. Cauthen, Justin M. Dunn; *Manual Of Cardiovascular Medicine*, 4th Edition 2013; S:102
- 147)** Oto A. Egene O. Kozan O. İlkey E. Kurşaklıoğlu H. Değertekin M. Kudret A. *Girişimsel Kardiyoloji, Hacettepe Üniversitesi Basımevi*, 1. Basım, 2007 Ankara.
- 148)** Richard A. Walsh, James C. Fang, Valentin Fuster; *Hust's The Heart Manual of Cardiology*; 13th Edition 2013; Cardiac catheterization and coronary angiography; S:78
- 149)** *Klinik Kardiyoloji Tanı ve Tedavi*, Prof. Dr. Kamil Adalet, İstanbul Tıp Kitabevi, 2013, S: 170
- 150)** Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al: Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360:961.

- 151)** Henriques JP, Rummelink M, Baan Jr J, et al: Safety and feasibility of elective high-risk percutaneous coronary intervention procedures with left ventricular support of the Impella Recover LP 2.5. *Am J Cardiol* 2006; 97:990.
- 152)** Popma JJ, et al: Hybrid myocardial revascularization: An integrated approach to coronary revascularization. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75 (Suppl 1):S28.
- 153)** Smith Jr SC, Feldman TE, et al: ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention—summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 2006; 113:156.
- 154)** Brian P. Griffin, Thomas D. Callahan, Venu Menon, Willis M. Wu, Clay A. Cauthen, Justin M. Dunn; *Manual Of Cardiovascular Medicine*, 4th Edition 2013; S:1043
- 155)** Mirchandani S, Phoon CK. Sudden cardiac death: a 2400-year-old diagnosis? *Int J Cardiol*. 2003; 90(1):41-8
- 156)** Priori S G, Blomstro C, Mazzanti A, Blom N, Borggreffe M, Camm J, Elliott P M, Fitzsimon D, Hatala R, Hindricks G, et al: 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *European Heart Journal* (2015) 36, 2793–2867
- 157)** Niemeijer M N, vandenBerg M E, Leening M J, Hofman A, Franco O H, Deckers J W, Heeringa J, Rijnbeek P R, Stricker B H, Eijgelsheim M. Declining incidence of sudden cardiac death from 1990–2010 in a general middle-aged and elderly population: the Rotterdam Study. *Heart Rhythm* 2015;12:123–129
- 158)** Mendis S P P, Norrving B. *Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control*. Geneva: World Health Organization, 2011.
- 159)** Eckart R E, Shry E A, Burke A P, McNear J A, Appel D A, Castillo-Rojas L M, Avedissian L, et al: Department of Defense Cardiovascular Death Registry G. Sudden death in young adults: an autopsy-based series of a population undergoing active surveillance. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1254–1261.

- 160)** Maron BJ, Gohman TE, Aeppli D. Prevalence of sudden cardiac death during competitive sports activities in Minnesota high school athletes. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1881–1884.
- 161)** United Nations Economic Commission for Europe. UNECE statistical database. <http://w3.unece.org/pxweb>
- 162)** Mazzanti A, O'Rourke S, Ng K, Miceli C, Borio G, Curcio A, Esposito F, Napolitano C, Priori SG. The usual suspects in sudden cardiac death of the young: a focus on inherited arrhythmogenic diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2014; 12:499–519.
- 163)** Arntz HR, Willich SN, Schreiber C, et al: Diurnal, weekly and seasonal variation of sudden death. Population-based analysis of 24,061 consecutive cases. *Eur Heart J* 2000; 21:315.
- 164)** Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK: Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 351:1206.
- 165)** Gerber Y, Jacobsen SJ, Killian JM, et al: Seasonality and daily weather conditions in relation to myocardial infarction and sudden cardiac death in Olmsted County, Minnesota, 1979 to 2002. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:287.
- 166)** Braunwald E, ed. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 9th edition, Philadelphia, PA. Elsevier Saunders; 2012 s:849
- 167)** Goldenberg I, Jonas M, Tenenbaum A, et al: Bezafibrate Infarction Prevention Study Group: Current smoking, smoking cessation, and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 2003; 163:2301.
- 168)** Leor J, Poole WK, Kloner RA: Sudden cardiac death triggered by an earthquake. *N Engl J Med* 1996; 334:413.
- 169)** Albert CM, Chae CU, Rexrode KM, et al: Phobic anxiety and risk of coronary heart disease and sudden cardiac death among women. *Circulation* 2005; 111:480.
- 170)** Myerburg RJ: Implantable cardioverter-defibrillators after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 359:2245.

- 171)** Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS: Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med* 2003; 348:781.
- 172)** Huikuri H, Castellanos A, Myerburg RJ: Sudden death due to cardiac arrhythmias. *N Engl J Med* 2001; 345:1473.
- 173)** Braunwald E, ed. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 9th edition, Philadelphia, PA. Elsevier Saunders; 2012 s:862
- 174)** Beardslee MA, Lerner DL, Tadros PN, et al: Dephosphorylation and intracellular redistribution of ventricular connexin43 during electrical uncoupling induced by ischemia. *Circ Res* 2000; 87:656.
- 175)** Schoenenberger AW, Kobza R, Jamshidi P, et al: Sudden cardiac death in patients with silent myocardial ischemia after myocardial infarction (from the Swiss Interventional Study on Silent Ischemia Type II [SWISSI II]). *Am J Cardiol* 2009; 104:158.
- 176)** McKenna WJ, Behr ER: Hypertrophic cardiomyopathy: Management, risk stratification, and prevention of sudden death. *Heart* 2002; 87:169
- 177)** Maron MS, Olivetto I, Betocchi S, et al: Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003; 348:295.
- 178)** Cleland JG, Chattopadhyay S, Khand A, et al: Prevalence and incidence of arrhythmias and sudden death in heart failure. *Heart Fail Rev* 2002; 7:229.
- 179)** Cooper LT: Myocarditis. *N Engl J Med* 2009; 360:1526.
- 180)** Theleman KP, Kuiper JJ, Roberts WC: Acute myocarditis (predominately lymphocytic) causing sudden death without heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 88:1078.
- 181)** Corrado D, Basso C, Nava A, Thiene G: Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: Current diagnostic and management strategies. *Cardiol Rev* 2001; 9:259.
- 182)** Roden DM: Long QT syndrome. *N Engl J Med* 2008; 358:169.



- 183)** Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, et al: Risk stratification in the long-QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348:1866.
- 184)** Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, et al: Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 362
- 185)** Priori SG, Napolitano C, Memmi M, et al: Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002; 106:69.
- 186)** Braunwald E, ed. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 9th edition, Philadelphia, PA. Elsevier Saunders; 2012 s:853-854
- 187)** Malik M: Electrocardiographic and autonomic testing of cardiac risk. In: Zipes DP, Jalife J, ed. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2009:871-880.
- 188)** Bauer A, Malik M, Schmidt G, et al: Heart rate turbulence: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:1353.
- 189)** Kinoshita O, Wakamatsu M, Tomita T, et al: Diurnal variation in QT dispersion in patients with chronic heart failure. *Congest Heart Fail* 2005; 11:262
- 190)** Zipes DP, Jalife J, ed. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2009:851-858.
- 191)** Kudaiberdieva G, Gorenek B, Goktekin O, et al: Combination of QT variability and signal-averaged electrocardiography in association with ventricular tachycardia in postinfarction patients. *J Electrocardiol* 2003; 36:17.
- 192)** Chow T, Kereiakes DJ, Bartone C, et al: Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1820.
- 193)** Seiler C, Kirkeeide RL, Gould KL. Measurement from arteriograms of regional myocardial bed size distal to any point in the coronary vascular tree for assessing anatomic area at risk. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 783 –797.

- 194)** Seiler C, Kirkeeide RL, Gould KL. Basic structure-function relations of the epicardial coronary vascular tree. Basis of quantitative coronary arteriography for diffuse coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 1987–2003.
- 195)** Califf RM, Phillips HR III, Hindman MC, et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1055-63.
- 196)** Alderman EL, Stadius M. The angiographic definitions of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. *Coronary Artery Disease* 1992; 3: 1189–1207.
- 197)** Graham MM, Faris PD, Ghali WA, Galbraith PD, Norris CM, Badry JT, Mitchell LB, Curtis MJ, Knudtson ML. Validation of three myocardial jeopardy scores in a population-based cardiac catheterization cohort. *Am Heart J* 2001; 142:254–261.
- 198)** Brandt PW et al: Coronary arteriography; method of presentation of the arteriogram report and a scoring system. *Clin Radiol* 1977; 28:361–365.
- 199)** Lee JT, Ideker RE, Reimer KA. Myocardial infarct size and location in relation to the coronary vascular bed at risk in man. *Circulation* 1981; 64:526–534.
- 200)** Kalbfleisch H, Hort W. Quantitative study on the size of coronary artery supplying areas postmortem. *Am Heart J* 1977; 94:183–188.
- 201)** Perkiomaki JS, Koistinen MJ, Mayry S, Huikuri HV. Dispersion of QT interval in patients with and without susceptibility to ventricular tachyarrhythmias after previous myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:174–9.
- 202)** Bazett HC. An analysis of the time-relations of electrocardiograms. *Heart J* 1920;7:353–70.
- 203)** Castro Hevia J, Antzelevitch C, Tornés Bázquez F, et al: Tpeak-Tend and Tpeak-Tend dispersion as risk factors for ventricular tachycardia/ventricular fibrillation in patients with the Brugada syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 18228-34
- 204)** Ortiz-Pérez JT, Meyers SN, Lee DC, Kansal P, Klocke FJ, Holly TA, Davidson CJ, Bonow RO, Wu E. Angiographic estimates of myocardium at risk during acute myocardial infarction: validation study using cardiac magnetic resonance imaging. *European Heart J* 2007; 28: 1750–1758

- 205)** Yan GX et al: Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long QT syndrome. *Circulation* 1998;98:1928–36.
- 206)** Antzelevitch C, Shimizu W, Yan GX, Sicouri S, Weissenburger J, et al: The M cell: its contribution to the ECG and to normal and abnormal electrical function of the heart. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1124–52.
- 207)** Taggart P, Sutton PM, Opthof T, Coronel R, Trimlett R, Pugsley W, Kallis P. Transmural repolarization in the left ventricle in humans during normoxia and ischaemia. *Cardiovasc Res* 2001; 50: 454-462.
- 208)** Topilski I, Rogowski O, Rosso R, Justo D, Copperman Y, Glikson M, Belhassen B, Hochenberg M, Viskin S. The morphology of the QT interval predicts torsade de pointes during acquired bradyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 320-328.
- 209)** Shimizu M, Ino H, Okeie K, Yamaguchi M, et al: T-peak to T-end interval may be a better predictor of high-risk patients with hypertrophic cardiomyopathy associated with a cardiac troponin I mutation than QT dispersion. *Clin Cardiol* 2002; 25:335-339
- 210)** Haarmark C, Hansen PR, et al. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2009; 42: 555-560.
- 211)** Juki A, Carevi V, Zekanovi D, Stojanovi S, Runji F, Ljubkovi M, Fabijani D. Impact of Percutaneous Coronary Intervention on Exercise-Induced Repolarization Changes in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2015;116:853-857
- 212)** Korantzopoulos P, Letsas KP, Christogiannis Z, Kalantzi K, Massis I, Milionis HJ, Pappas C, Goudevenos JA. Exercise-induced repolarization changes in patients with stable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2011;107:37-40.
- 213)** Carrizo S, Peinado R, Sanchez-Recalde A, Ruiz-Garcia J, et al: Clinical and Angiographic Characteristics of Patients with Acute Coronary Syndrome Associated with Sudden Cardiac Death. *Hellenic J Cardiol* 2015;56:136-141

**214)** Kwofie MA, Chaudhary AK, Martins JB. Association among intracardiac T-wave alternans, ischemia, and spontaneous ventricular arrhythmias after coronary artery occlusion in a canine model. *Transl Res.* 2011; 158: 265-272.

**215)** Waldo S, Chang L, Strom J, O'Brien C, Pomerantsev E, Yeh R. Predicting the Presence of an Acute Coronary Lesion Among Patients Resuscitated From Cardiac Arrest. *Circ Cardiovasc Interventions* 2015; 8:e002198

**216)** Davies MJ. Anatomic features in victims of sudden coronary death. Coronary artery pathology. *Circulation.* 1992;85(1 suppl):I19–I24.

**217)** Steinhaus DA, Vittinghoff E, Moffatt E, et al. Characteristics of sudden arrhythmic death in a diverse, urban community. *Am Heart J.* 2012;163:125–131.

**218)** Spaulding CM, Joly LM, Rosenberg A, et al: Immediate coronary angiography in survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *N Engl J Med.* 1997;336:1629–1633.

# ETİK KURUL ONAYI



T.C.  
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.13015  
Konu : Etik Kurulu Kararı

10/08/2016

## Sayın Fatih Erkam Olgun

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Hangi Koroner Arter Lezyonu Daha Aritmojeniktir? Miyokard Kitlesinin Büyüklüğü mü Lokalizasyonu mu Aritmi Açısından Daha Değerlidir?” isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

EK:  
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 10/08/2016 tarihinde e-İmzalanmıştır. Evrağımızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 5B521FAAX6 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810  
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44  
İnternet: [www.medipol.edu.tr](http://www.medipol.edu.tr)  
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto:bilgi@medipol.edu.tr)