

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**Koroner Mikrovasküler Disfonksiyonun Koroner İçi Elektrokardiyogram
Yoluyla Tanısı**

**Bir Koroner İçi Doppler ile Koroner İçi Elektrokardiyogram
Karşılaştırılması Çalışması**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Dr. Erdem ÇEVİK

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Murat SEZER

İSTANBUL

2022

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca tecrübelerinden yararlandığım şu an emekli olan Sn. Prof. Dr. Yılmaz Nişancı'ya, Sn. Prof. Dr. Taner Gören'e, Sn. Prof. Dr. Mustafa Özcan'a, Sn. Prof. Dr. Zehra Buğra'ya, halen kardiyoloji Anabilim dalında görev yapmakta olan başta Anabilim Dalı Başkanı Sn. Prof. Dr. Aytaç Öncül olmak üzere, Sn. Prof. Dr. Kamil Adalet'e, Sn. Prof. Dr. Berrin Umman'a, Sn. Prof. Dr. Fehmi Mercanoğlu'na, Sn. Prof. Dr. Ahmet Kaya Bilge'ye, Sn. Prof. Dr. Ali Elitok'a, Sn. Doç. Dr. Samim Emet'e, Sn. Doç. Dr. Cafer Zorkun'a, Sn. Dr. Öğr. Üyesi Ekrem Bilal Karaayvaz'a, Sn. Dr. Öğr. Üyesi Pelin Karaca Özer'e, Sn. Dr. Öğr. Üyesi Derya Baykız'a ,

Tezimin ve eğitimimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tüm yoğunluğuna rağmen benimle birebir ilgilenen, akademik ve etik değerler açısından her zaman bana yol gösterici olan değerli hocam Prof. Dr. Sabahattin UMMAN'a ve tez danışmanım olan değerli hocam Prof. Dr. Murat SEZER'e,

Tez hastalarımın verilerinin incelenmesi konusunda her zaman yardımcı olan İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp ABD'de görev yapan Doç.Dr. Duygu Has Şimşek'e,

Tezimin başlangıcından itibaren yanımda olan ağabeyim Uzm. Dr. Mehmet Rasih Sonsöz'e,

Tezimin analiz ve yazım aşamasında çok emeği geçen geleceğin doktor adayları olan Yaren Alan ve Ahmet Taş'a,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım, deneyimlerinden çok şey öğrendiğim asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personelimize,

Eğitim dönemimde tanıma fırsatı bulduğum; hem asistanlık hemde tez yazımı boyunca yanımda olan ebedi dost ve kardeşlerim Dr. Mustafa Yılmaz ve Dr. Hüseyin Orta'ya,

Yol arkadaşım, hayat ortağım ve tezimin her aşamasında destek olan Neslihan Çevik'e ve yakında aramıza katılmasını beklediğimiz oğlum Nazım Efe Çevik'e,

Hayatımın her anında yanımda olan, desteklerini hiç esirgemeyen ve varlıklarından güç aldığım babam Nazım Çevik'e , annem Zülfi Çevik'e ve ağabeyim Ender Çevik'e teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	vi
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
I. ÖZET	1
ABSTRACT	5
II. GİRİŞ VE AMAÇ.....	9
III.GENEL BİLGİLER.....	11
A. Koroner kan akımı ve düzenlenmesi	11
A.1. Koroner kan akımı ve belirleyicileri.....	11
A.2. Miyokardiyal oksijen ihtiyacının belirleyicileri	11
A.3. Miyokardiyal oksijen sunumu belirleyicileri.....	12
A.3.a. Otoregülasyon.....	14
A.3.b. Metabolik regülasyon	17
A.3.c. Miyojenik kontrol ve ekstravasküler baskı güçleri.....	17
A.3.d. Sempatik ve parasempatik sistem etkileri	18
B. Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon	18
B.1. Epidemiyoloji.....	20
B.1.a. Genel popülasyonda cinsiyete ve yaşa göre prevalans.....	20
B.1.b. Koroner mikrovasküler disfonksiyon (KMD) prevalansı	20
B.1.c. Koroner arter spazmı (KAS) prevalansı.....	20
B.2. INOCA endotipleri	21
B.2.a. Tip 2 Koroner mikrovasküler disfonksiyon.....	22
B.2.b. Tip 3 Koroner mikrovasküler disfonksiyon	23

B.2.c. Tip 4 Koroner mikrovasküler disfonksiyon.....	24
B.2.d. Tip 1 Koroner mikrovasküler disfonksiyon.....	24
B.3. Risk faktörleri	26
B.4. Klinik sunum.....	27
B.5. Kısa ve uzun vadeli prognoz.....	28
C. Tanısal yaklaşımlar	29
C.1. Pozitron Emisyon Sintigrafisi (PET)	30
C.2. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMR)	31
C.3. Transtorasik Doppler ekokardiyografi.....	32
C.4. Diğer tetkikler	33
C.5. İnvaziv prosedürler	33
C.5.a. Koroner mikrosirkülasyonun dolaylı anjiyografik değerlendirmesi	34
C.5.b. Mikrosirkülasyonun değerlendirilmesi için intrakoroner fizyoloji teknikleri ...	35
C.5.b.1. Koroner Akım Rezervi-Coronary Flow Reserve (CFR-KAR)	35
C.5.b.2 Mikrodolaşım direnci indeksi (Index of microcirculatory resistance) (IMR) .	37
C.5.b.3. Hiperemik mikrovasküler direnç indeksi (Hyperaemic microvascular resistance index) (HMR)	38
C.5.b.4. İntrakoroner asetilkolin testi	40
D. Tedavi	42
D.1. Yaşam tarzı değişikliği	43
D.2. Risk faktörü yönetimi	43
D.3. Anti-Anginal Tedaviler.....	44
D.4. İlaç Dışı Tedaviler	46
D.4.a. Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TESS).....	46
D.4.b. Koroner Sinüs Daraltma Cihazı (Coronary Sinus Reducer System).....	46

IV. GEREÇ VE YÖNTEM.....	47
İstatistiksel Analiz	49
V. BULGULAR.....	50
VI. TARTIŞMA	61
VII. KAYNAKLAR.....	67
VIII. ÖZGEÇMİŞ.....	82



KISALTMALAR

ACEi: Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü

AF : Atriyal Fibrilasyon

AKS: Akut Koroner Sendrom

APVB: Koroner İçi Bazal Akım Hızı

APVH: Koroner İçi Hiperemik Akım Hızı

ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri

ARI: Ortalama Arteriyoler Rezistans İndeksi

ATP: Adenozin Trifosfat

BMR: Bazal Mikrovasküler Rezistans

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CFC: Koroner Flow Capacity

CFR: Coronary Flow Reserve- Koroner Akım Rezervi

CFVR: Koroner Akım Hızı Oranı

CRP: C- Reaktif Protein

Cx: Circumflex Arter

EKG: Elektrokardiyogram

FFR: Fractional Flow Reserve - Fraksiyonel Akım Rezervi (FAR)

HKM: Hipertrofik Kardiyomiyopati

HMR: Hyperaemic microvascular resistance index-hiperemik mikrovasküler rezistans

IHDVPS: Instantaneous Hyperemic Diastolic Velocity Pressure Slope

IKEKG: İntrakoroner Elektrokardiyogram

IMR: Index of microcirculatory resistance

INOCA: İschemia Non Obstructive Coronary Artery (Obstruktif Koroner Arterler Olmaksızın İskemi)

IV: İntravenöz

İKH: İskemik Kalp Hastalığı

İFR: İntantaneous Wave Free Ratio
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KAK: Koroner Akım Kapasitesi
KAR: Koroner Akım Rezervi
KAS: Koroner Arter Spazmı
KİKH: Kronik İskemik Kalp Hastalığı
KKA: Koroner Kan Akımı
KKS: Kronik Koroner Sendrom
KMD: Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon
KMRG: Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme
KRT: Koroner Reaktivite Testi
LAD: Sol Ön İnen Arter
MKA: Miyokardiyal Kan Akımı
MOT: Miyokardiyal Oksijen Tüketimi
MPRI: Miyokardiyal Perfüzyon Rezerv İndeksi
MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MVA: Mikrovasküler Angina
MVO: Miyokardiyal Oksijen Tüketimi
MVS: Mikrovasküler Spazm
NO: Nitrik Oksit
PET: Pozitron Emisyon Tomografi
PKG: Perkütan Koroner Girişim
RCA: Sağ Koroner Arter
SASS: Seattle Angina Skor Sistemi
SoV: Sol Ventrikül
SPECT: Single-Photon Emission Computerized Tomography
TESS: Transkutanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu

TFG: TIMI akım derecesi

TMPD: TIMI Miyokardiyal Perfüzyon Derecesi

TTE: Transtorasik Ekokardiyografi

VSA: Vazospastik Angina

WIA: Wave Intensity Analyses



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1: Miyokardiyal O ₂ Tüketimi Belirleyicileri	12
Tablo 2: Mikrovasküler Hastalık Sınıflaması.....	22
Tablo 3: Angina Sınıflaması.....	28
Tablo 4: İnvaziv fonksiyonel testler	39
Tablo 5: Anti-Anginal tedaviler ve etki mekanizmaları	45
Tablo 6: Hastaların Demografik Özellikleri.....	50
Tablo 7: Her üç koroner arterde yapılan koroner içi hemodinamik ölçümlerin karşılaştırılma sonuçları	51
Tablo 8: Koroner içi hemodinamik ölçümlerin ve IKEKG verilerinin iskemik ve noniskemik bölgeleri sulayan koroner arterlerde yapılan ölçümlerinin karşılaştırılması.	52
Tablo 9: Miyokardiyal iskeminin IKEKG bulgusu (Delta ST) ile intrakoroner hemodinamik parametreler arası ilişkiler	53
Tablo 10: Fonksiyonel ve yapısal mikrovasküler hastalık varlığında delta ST.....	55
Tablo 11: Mikrovasküler hastalık tanısında Delta-ST ve hemodinamik parametreler.....	56
Tablo 12: Arterlere göre Delta-ST ve hemodinamik parametre ilişkileri.....	56

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Koroner arterlerin yapı ve fonksiyonları	13
Şekil 2: Koroner akım-basınç ilişkisi.....	15
Şekil 3: Koroner akım-basınç ilişkisini etkileyen parametreler	16
Şekil 4: Koroner arter hastalığı spektrumu	19
Şekil 5: Mikrovasküler spazm ve epikardiyal vazospazm mekanizması	26
Şekil 6: Koroner arter hastalığında tanısal invaziv yöntemler	34
Şekil 7: CFR çalışmaları	36
Şekil 8: Koroner mikrovasküler disfonksiyon tanı algoritması	41
Şekil 9: Koroner mikrovasküler disfonksiyon mekanizmaları	42
Şekil 10: CorMicA çalışması tedavi algoritması	44
Şekil 11: Koroner arter içinden yapılan EKG kayıtlarında bazal ve hiperemik ST segment seviyeleri arasındaki fark (DELTA_ST) ile bazal koroner akım hızı (APVB) arasındaki ilişki	53
Şekil 12: Koroner arter içinden yapılan EKG kayıtlarında bazal ve hiperemik ST segment seviyeleri arasındaki fark (DELTA_ST) ile hiperemik koroner akım hızı (APVH) arasındaki ilişki.....	54
Şekil 13: Koroner arter içinden yapılan EKG kayıtlarında bazal ve hiperemik ST segment seviyeleri arasındaki fark (DELTA_ST) ile bazal mikrovasküler resistans (BMR) arasındaki ilişki.....	54
Şekil 14: Koroner arter içinden yapılan EKG kayıtlarında bazal ve hiperemik ST segment seviyeleri arasındaki fark (DELTA_ST) ile hiperemik mikrovasküler resistans (HMR) arasındaki ilişki.....	55
Şekil 15: Delta-ST, HMR ve KAR'nin iskemi öngörmede özgüllük ve duyarlılıkları.....	57
Şekil 16: ST ve T integral analizi örnekleri	58
Şekil 17: IKEKG kaydının parazitlerden arındırılması. (Amplitüd kalibrasyonundan önce)..	58
Şekil 18: Bazal ve hiperemik intrakoroner doppler kayıtları (örnek veri)	59
Şekil 19: IKEKG kayıtlarının değerlendirilmesi (örnek veri)	60

I. ÖZET

Amaç: İntrakoroner Doppler ile bazal ve hiperemik kayıtlar alınarak koroner akım rezervinin hesaplanması koroner mikrovasküler disfonksiyon tanısında altın standart yöntemlerden biridir. Özel olarak tasarlanmış uç kısmında basınç transdüseri ile koroner akım fizyolojisi hakkında bilgi veren bu sistem işlem süresinin diyagnostik anjiyografiye nazaran daha uzun olması, tel maliyeti ve ölçümlerin yapılabilmesi için uyumlu cihaz gerektirmesi nedeniyle çoğu anjiyografi laboratuvarında bulunmamakta , bulunan laboratuvarlarda ise rutin uygulanmamaktadır.

Elektrokardiyogram ise rutin kardioloji pratiğinin vazgeçilmez bir parçasıdır. Günlük pratikte kullanılan 12 derivasyonlu EKG iskemik semptomları olan hastalarda koroner arter hastalığı tanısında ve dışlamasında kullanılmaktadır. EKG değişiklikleri hastaların semptomları ve klinik durumlarıyla korele biçimde anlık olarak kaydedilebilmekte aynı zamanda hastalık hakkında fikir verebilmektedir.

Bu çalışmada; koroner mikrovasküler disfonksiyon tanısında kullanılan intrakoroner Doppler ölçümleri ile intrakoroner EKG değişikliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza İstanbul Tıp Fakültesi Kardioloji Anabilim Dalı 07.12.2021-Şubat 2022 tarihleri arasında başvuran; koroner arter hastalığı şüphesi ile miyokard perfüzyon sintigrafisi yapılan ve iskemi saptanması nedeniyle koroner anjiyografi planlanan 21 hasta dahil edildi. Hastaların tıbbi özgeçmişleri ve kronik hastalıklarına ilişkin bilgiler poliklinik muayeneleri sırasında alınan anamnez formlarından elde edildi.

Hastalara miyokard perfüzyon sintigrafisi çekimi İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda bulunan GE Healthcare Discovery NM/CT 670 cihazı ile yapıldı. Test sonucunda iskemi saptanan hastalara kılavuzların önerdiği doğrultuda koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyografi neticesinde damar lümenini %30 ve altında daraltan plaklar saptanması durumunda mikrovasküler angina düşünülmesi nedeniyle planlanan intrakoroner ölçümler yapıldı.

Doppler ölçümleri 0.014 inç sensör uçlu basınç kaydedici tel (ComboWire XT, Philips Volcano Corporation, San Diego, CA, USA) ile akım paterninin optimal olduğu lokasyonda koroner arterde park edilerek ölçümler yapıldı. Maksimal hiperemi elde etmek için uygun dozlarda intrakoroner adenoazin kullanıldı. İntrakoroner EKG çekimleri DONGJIANG ECG-

11D cihazıyla hastanın ekstremitte derivasyonlarına probalar takılarak ve V1 derivasyonuna intrakoronar 0.014 inç *floppy* tel aracılığıyla bağlantı kurularak yapıldı. Maksimal hiperemi için Doppler kaydında elde edilen dozlar kullanıldı.

Bulgular: Her hastada 3 normal epikardiyal arterde basınç + akım sensörlü tel (ComboWire) yapılan ölçümlerin ComboMap konsoluna aktarılan kayıtlarının değerlendirmesi sonucu yapılan toplam 63 kayıttın ortalamalarının sonucu olarak koroner içi ortalama bazal akım hızı 22.53 ± 5.95 cm/sn, koroner içi ortalama hiperemik akım hızı 59.63 ± 13.05 cm/sn, ortalama KAR 2.34 ± 0.65 , ortalama bazal mikrovasküler resistans 4.51 ± 1.22 mmHg.cm-1.sn, ortalama hiperemik mikrovasküler resistans 2.01 ± 0.56 mmHg.cm-1.sn ve ortalama arteriyoler resistans indeksi 2.50 ± 1.03 olarak bulunmuştur. LAD, sağ koroner arter ve sirkumfleks arter alanından ayrı ayrı yapılan hemodinamik kayıtların ortalamaları küçük farklar gösterse de bu farklar anlamlı bulunmamıştır.

Noninvaziv testin işaret ettiği miyokardiyal iskemi bölgesini sulayan arterde (iskemik) ve non-iskemik miyokardiyal bölgeleri sulayan 2 diğer koroner arterde yapılan koroner içi basınç/akım ve koroner içi EKG (IKEKG) kayıtlarının karşılaştırılması sonucunda iskemik bölgeyi sulayan arterde non-iskemik bölgeyi sulayan arterlere göre koroner içi hiperemik akım hızı (APVH) (45 ± 12.68 vs 53.45 ± 12.44 cm/sn, $p= 0.014$) ve KAR (2.09 ± 0.39 vs 2.46 ± 0.72 , $p= 0.011$) anlamlı ölçüde düşük ve hiperemik mikrovasküler resistans (HMR) (2.26 ± 0.63 vs 1.87 ± 0.48 mmHg.cm-1.sn, $p= 0.009$) anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. IKEKG ölçümlerinde ise delta ST (IKEKG'den bazal şartlarda alınan ST segment deviasyonu mutlak miktarı ile hiperemik şartlarda alınan ST segment deviasyonu arası fark) iskemik (0.30 ± 0.34) ve non iskemik (0.06 ± 0.10) bölgeler arasında anlamlı derecede fark göstermekte idi ($p= 0.001$). Diğer parametreler iskemik – non iskemik bölgeler arasında anlamlı bir fark ifade etmemekteydi.

Toplam 21 hastada, 3 damarda bazal (n= 63) ve hiperemik (n=63) şartlarda yapılan toplam 63 eşlenik ölçümün sonucunda IKEKG kayıtlarından tespit edilen delta ST'nin bazal ortalama koroner içi akım hızı (APVB) ($r= -0.28$, $p= 0.026$), APVH ($r= -0.354$, $p= 0.004$), BMR ($r= 0.317$, $p= 0.011$), HMR ($r= 0.408$, $p= 0.001$) ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu görüldü. Alt grup analizinde bu ilişkilerin iskemik alanı sulayan arterler grubunda (n= 21) APVB ($r= -0.487$, $p= 0.025$), BMR ($r= 0.475$, $p= 0.03$) anlamlılığını koruduğu; APVH ($r= -0.388$, $p= 0.082$) ve HMR ($r= 0.399$, $p= 0.07$) için ise anlamlılık sınırına yakın kaldığı görüldü.

Tüm grupta yapılan analizde delta ST; APVB (R= -0.28, P= 0.026), APVH (R: -0.354, P= 0.004) BMR (R= 0.317, P= 0.011) ve HMR (R= 0.408, P= 0.001) anlamlı ilişkiler göstermekte iken diğer hemodinamik parametreler ile ilişkisinin anlamlılık düzeyine ulaşmadığı görüldü.

Fonksiyonel mikrovasküler hastalık KAR <2 ve yapısal mikrovasküler hastalık KAR <2 ve HMR > 1.9 'un birlikte bulunması olarak tarif edildi (ESC kılavuzu). Bu sınıflamaya göre yapısal koroner hastalığı olduğu tespit edilen 17 hastada delta ST değerinin yapısal hastalığı olmayan gruba göre (n= 46) ileri derecede anlamlı olarak düşük olduğu (0.08 ± 0.11 vs 0.30 ± 0.38 , p: 0.001) görüldü. Bu fark sadece fonksiyonel disfonksiyon olan grupta da anlamlı olmakla birlikte daha azdı.

Yapılan ROC curve analizinde SPECT'te saptanan iskeminin tespitinde en yüksek duyarlık ve özgüllüğe sahip olan parametrenin delta ST olduğu (kesme değeri: 0.19, Eğri altı alanı: 0.83); bunu HMR (kesme değeri 2.05, eğri altı alanı: 0.69) ve son olarak da KAR'nin (kesme değeri : 2.60, eğri altı alanı 0.35) izlediği görüldü.

Sonuç: IKEKG indeksleri içinde bazal ve hiperemik ST segment seviyeleri arasındaki farkın (Delta-ST) öne çıktığı görülmektedir. Veri tabanının büyümesi ile birlikte daha ileri analizler klinik değeri olan ek IKEKG indeksleri (Delta-T, eğri altı alan, ST ve T eğimleri...) sağlayabilir. Öncelikle mikrovasküler yapısal ve fonksiyonel bozukluk saptanmayan miyokard segmentlerinde Delta-ST'nin negatif sonuç vermesi negatif prediktif değerini artırıcıdır. Delta-ST'nin mikrovasküler hastalığı olanlarda fonksiyonel ve yapısal bozukluk ayrımının yapılabilmesine bile imkan veriyor görünmesi (Tablo 5) tanısal değeri bakımından heyecan verici görünmektedir.

Hemodinami parametreleri ile Delta-ST beklendiği şekilde anlamlı ilişkili bulunmuştur (Tablo 3). Anlamlı da olsa ilişkinin nisbeten dağınık olması sadece hasta sayısının sınırlı olması ile değil bizzat hemodinamik indekslerin variabilitesindeki yükseklik ile ilgili olabilir. Ancak IKEKG'nin de yöntemsel olarak bu sorumluluğu olduğu açıktır. İskemik bölge verilerinde bu korelasyonun daha yüksek olması önemlidir. Non-iskemik bölgelerde ilişkinin bulunmaması ise olağandır. Esas itibarıyla bir iskemi bir endikatörü olan Delta-ST nin iyi perfüze olan segmentlerde "iyi perfüzyon" göstergelerini öngörmesi gerekmez (Tablo 4).

IKEKG ve hemodinamik prametreler arasındaki ilişki arterler düzeyinde incelendiğinde LAD kaynaklı verilerde ilişkinin en güçlü olduğu, ikinci sırada Cx arterin geldiği, RCA'nın son sırada yer aldığı görülmektedir (Tablo 7).

Elektrokardiyografik iskemi değişiklikler bölgenin mutlak perfüzyon eksikliğinden değil bölgeler arası perfüzyon farkı ile yaratılır. Bir bölgede iskemi bulgusu o bölge diğer bölgelerden daha az perfüze olduğunda ortaya çıkar. Bu nedenle tüm bölgeler iskemik olduğunda EKG iskemi duyarlılığı azalır. İncelenen bölge perfüzyonu artmış olsa bile bu artış referans bölgelerdeki artıştan daha az olduğunda iskemi bulguları gelişebilir. IKEKG kayıtlarından hiperemik ajan kullanımı ardından ST segment elevasyonu görülmesi sorunlu bölgenin perfüzyonunu diğer bölgeler kadar artıramaması ile ilgili olsa gerekir.

Çalışma sonuçları mikrovasküler hastalığı olanlardan elde edilmiş olmakla birlikte sonuçta incelenen parametre iskemiye yansıttığı için mikrovasküler hastalık dışında epikardiyal darlıklar nedeniyle ortaya çıkan iskemilerin ortaya konmasında da işe yarayabileceği düşünülebilir. Epikardiyal darlıkların fonksiyonel önemini değerlendirmede de yöntemin işe yaradığının gösterilmesi halinde invaziv kardioloji pratiğine önemli katkı sağlanabilir.

Anahtar kelimeler:İntrakoroner Doppler, İntrakoroner EKG, Koroner Akım Rezervi, Mikrovasküler Rezistans

ABSTRACT

Aim of the study: Calculation of coronary flow reserve by taking basal and hyperemic recordings with intracoronary Doppler is one of the gold standard methods in the diagnosis of coronary microvascular dysfunction. This system, which provides information about the physiology of coronary flow with its specially designed pressure transducer at its tip, is not available in most angiography laboratories, and is not routinely applied in laboratories because of its longer processing time than diagnostic angiography, the cost of wire and the need for a compatible device for measurements.

Electrocardiogram is an indispensable part of routine cardiology practice. The 12-lead ECG used in daily practice is used in the diagnosis and exclusion of coronary artery disease in patients with ischemic symptoms. ECG changes can be recorded instantaneously in correlation with the symptoms and clinical conditions of the patients, and can also give an idea about the disease.

In this study; we aimed to compare intracoronary Doppler measurements used in the diagnosis of coronary microvascular dysfunction with intracoronary ECG changes.

Material and Methods: In our study, the patients who applied to Istanbul Medical Faculty Cardiology Department between 07.12.2021 and February 2022; 21 patients who underwent myocardial perfusion scintigraphy with suspicion of coronary artery disease and were scheduled for coronary angiography due to ischemia were included. Information about the medical history and chronic diseases of the patients was obtained from the anamnesis forms taken during the outpatient clinic examinations.

Myocardial perfusion scintigraphy was performed with the GE Healthcare Discovery NM/CT 670 device in the Nuclear Medicine Department of Istanbul Medical Faculty. Coronary angiography was performed in the patients who were found to have ischemia as a result of the test, as recommended by the guidelines. In cases where plaques narrowing the vessel lumen by 30% or less were detected as a result of coronary angiography, planned intracoronary measurements were performed because microvascular angina was considered.

Doppler measurements were made with a 0.014 inch sensor-tipped pressure recording wire (ComboWire XT, Philips Volcano Corporation, San Diego, CA, USA) parked in the coronary artery at the location where the flow pattern is optimal. Intracoronary adenosine was

used in appropriate doses to achieve maximal hyperemia. Intracoronary ECG recordings were performed with DONGJIANG ECG-11D device by attaching probes to the patient's extremity leads and connecting to lead V1 via an intracoronary 0.014 inch floppy wire. The doses obtained in the Doppler recording were used for maximal hyperemia.

Results: As a result of the average of 63 recordings made as a result of the evaluation of the records transferred to the ComboMap console of the pressure + flow sensor wire (ComboWire) measurements in 3 normal epicardial arteries in each patient, it was found the mean intracoronary basal flow velocity was 22.53 ± 5.95 cm/sec, and the mean intracoronary hyperemic flow velocity was 59.63 ± 13.05 cm/sec, mean CFR 2.34 ± 0.65 , mean basal microvascular resistance 4.51 ± 1.22 mmHg.cm-1.sec, mean hyperemic microvascular resistance 2.01 ± 0.56 mmHg.cm-1.sec, and mean arteriolar resistance index 2.50 ± 1.03 . Although the averages of hemodynamic recordings made separately from the LAD, right coronary artery and circumflex artery area showed small differences, these differences were not significant.

As a result of the comparison of intra-coronary pressure/flow and intra-coronary ECG (ICECG) recordings made in the artery (ischemic) irrigating the myocardial ischemia region indicated by the noninvasive test and in 2 other coronary arteries irrigating the non-ischemic myocardial regions, the artery irrigating the ischemic region was compared to the arteries irrigating the non-ischemic region. Intracoronary hyperemic flow velocity (APVH) (45 ± 12.68 vs 53.45 ± 12.44 cm/sec, $p= 0.014$) and CAR (2.09 ± 0.39 vs 2.46 ± 0.72 , $p= 0.011$) were significantly lower and hyperemic microvascular resistance (HMR) (2.26 ± 0.63 vs 1.87 ± 0.48 mmHg.cm-1.sec, $p= 0.009$) were found to be significantly higher. In ICECG measurements, delta ST (difference between the absolute amount of ST segment deviation taken from IKEKG at basal conditions and ST segment deviation obtained under hyperemic conditions) showed a significant difference between ischemic (0.30 ± 0.34) and non-ischemic (0.06 ± 0.10) regions ($p= 0.001$). Other parameters did not indicate a significant difference between ischemic and non-ischemic regions.

Basal mean intracoronary flow velocity (APVB) ($r= -0.28$, $p= 0.026$) of delta ST determined from IKEKG records as a result of a total of 63 conjugate measurements performed in basal ($n= 63$) and hyperemic ($n=63$) conditions in 3 vessels in a total of 21 patients, with APVH ($r= -0.388$, $p= 0.082$) , BMR ($r= 0.475$, $p= 0.03$), HMR ($r= 0.399$, $p= 0.07$) found to be significantly related. In the subgroup analysis, these relationships remained

significant in the group of arteries irrigating the ischemic area ($n= 21$), APVB ($r= -0.487$, $p= 0.025$), BMR ($r= 0.475$, $p= 0.03$); It was observed that it remained close to the limit of significance for APVH ($r= -0.388$, $p= 0.082$) and HMR ($r= 0.399$, $p= 0.07$).

In the analysis performed in the whole group, it was observed that while delta ST showed significant relationships with APVB ($R= -0.28$, $P= 0.026$), APVH ($R: -0.354$, $P= 0.004$) , BMR ($R= 0.317$, $P= 0.011$) and HMR ($R= 0.408$, $P= 0.001$), its relationship with other hemodynamic parameters did not reach the level of significance.

Functional microvascular disease was defined as the coexistence of CFR <2 and structural microvascular disease CFR <2 and HMR >1.9 (ESC guideline). According to this classification, in 17 patients with structural coronary disease, the delta ST value was significantly lower (0.08 ± 0.11 vs 0.30 ± 0.38 , $p: 0.001$) compared to the group without structural disease ($n= 46$). Although this difference was significant in the group with only functional dysfunction, it was less.

In the ROC curve analysis, the parameter with the highest sensitivity and specificity in the detection of ischemia detected in SPECT was delta ST (cut-off value: 0.19, area under the curve: 0.83); it was followed by HMR (cutoff value 2.05, area under the curve: 0.69) and finally CFR (cutoff value: 2.60, area under the curve 0.35).

Conclusion: It is seen that the difference between basal and hyperemic ST segment levels (Delta-ST) stands out among IKEKG indices. With the growth of the database, further analysis may provide additional IKEKG indices (Delta-T, area under the curve, ST and T curves...) of clinical value. First of all, the negative result of Delta-ST in myocardial segments without microvascular structural and functional disorders increases its negative predictive value. The fact that Delta-ST even allows to distinguish between functional and structural disorders in patients with microvascular disease (Table 5) seems exciting in terms of its diagnostic value.

Hemodynamic parameters and Delta-ST were significantly correlated as expected (Table 3). Although it is significant, the relatively scattered relationship may be related not only to the limited number of patients, but also to the high variability of hemodynamic indices. However, it is clear that IKEKG also has this responsibility methodically. It is important that this correlation is higher in ischemic area data. It is usual that there is no

association in non-ischemic regions. Delta-ST, which is essentially an indicator of ischemia, does not need to predict “good perfusion” indicators in well-perfused segments (Table 4).

When the relationship between IKEKG and hemodynamic parameters is examined at the level of arteries, it is seen that the relationship is strongest in data originating from LAD, the Cx artery comes second, and RCA takes the last place (Table 7).

Electrocardiographic ischemia changes are created by the difference in perfusion between regions, not by absolute perfusion deficiency of the region. Evidence of ischemia in a region occurs when that region is less perfused than other regions. Therefore, ECG ischemia sensitivity decreases when all regions are ischemic. Even if the perfusion of the examined region is increased, ischemia findings may develop when this increase is less than the increase in the reference regions. The ST segment elevation after the use of hyperemic agents in IKEKG recordings must be related to the inability to increase the perfusion of the problematic region as much as other regions.

Although the results of the study were obtained from patients with microvascular disease, it can be thought that it may also be useful in revealing ischemia due to epicardial stenosis other than microvascular disease, since the parameter examined reflects ischemia. If the method is shown to be useful in evaluating the functional significance of epicardial stenosis, a significant contribution can be made to the practice of invasive cardiology.

Keywords: Intra coronary Doppler, Intra coronary ECG, Coronary Flow Reserve , Microvascular Resistance

II. GİRİŞ ve AMAÇ

Daha yaygın bilinen adıyla kararlı iskemik kalp hastalığı (KİKH), çok geniş bir perspektifi kapsamı ve aslında sürecin kronikleşmiş bir hal aldığına da netleşmesi nedeniyle 2019 yılından itibaren Kronik Koroner Sendrom (KKS) olarak tanımlanan; kararlı angina pektoris, asemptomatik iskemiyi, geçirilmiş miyokard infarktüsünü, geçirilmiş koroner arter revaskülarizasyonunu ve tıkaçıcı olmayan koroner aterosklerozu kapsayacak kadar geniştir. KKS patogeneğinde epikardiyal koroner arterlerin lümeninde tedrici olarak daralmaya ve nihayetinde tıkanmaya sebep olan aterom plakları en sık rolü oynamaktadır. Endotel fonksiyon bozukluğu, mikrovasküler hastalık veya vazospazm tek başlarına ya da ateroskleroz ile birlikte miyokard iskemisinden sorumlu diğer faktörlerdir (1).

Obstruktif koroner arterler olmaksızın iskemik semptomların olması durumu olarak tanımlanan *INOCA*, koroner vazospazm ve mikrovasküler disfonksiyon gibi heterojen mekanizmalardan kaynaklanabilir ve benign bir durum değildir. Asemptomatik bireylerle karşılaştırıldığında, *INOCA*, artan kardiyovasküler olay insidansı, tekrarlayan hastane başvuruları ve ayrıca yaşam kalitesinde bozulma; buna bağlı olarak artan sağlık bakım maliyetleri ile ilişkilidir. (2)

Günümüzde *INOCA* tanısı gerek invaziv gerekse non-invaziv yöntemlerle konulabilmektedir. Pozitron emisyon tomografi (PET), kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), transtorasik ekokardiyografi (TTE) gibi non-invaziv; termodilüsyon ve intrakoroner Doppler teller ile de invaziv yöntemler mevcuttur. WISE çalışmasında (3) ve yapılan bir çok çalışmada gösterildiği üzere kardiyovasküler mortalite ve morbidite bu hasta grubunda sağlıklı hasta grubundan yüksektir.

Bu çalışmada amaç; iskemik semptomları olan ve iskemi provokasyon testleri ile iskemisi kanıtlanan hastalarda tanıda altın standart yöntemlerden biri olan intrakoroner Doppler kayıtları vasıtasıyla ölçülen koroner akım rezervinin 0,014 inç standart *floppy* tel ile kayıt alınan intrakoroner elektrokardiyogram (IKEKG) ile karşılaştırılmasıdır. İntrakoroner Doppler teli hem maliyet açısından yüksek, hem de çoğu anjiyografi laboratuvarında gereken cihazların bulunmaması nedeniyle günlük kardiyoloji pratiğinde nadiren kullanılabilen bir yöntemdir. İntrakoroner EKG ise hem ucuz hem de kolay uygulanabilir bir yöntemdir.

İntrakoroner Doppler ile bazal ve hiperemik kayıtlar alınarak koroner akım rezervinin hesaplanması koroner mikrovasküler disfonksiyon tanısında altın standart yöntemlerden

biridir. Özel olarak tasarlanmış uç kısmında basınç transdüseri ile koroner akım fizyolojisi hakkında bilgi veren bu sistem işlem süresinin diyagnostik anjiyografiye nazaran daha uzun olması, tel maliyeti ve ölçümlerin yapılabilmesi için uyumlu cihaz gerektirmesi nedeniyle çoğu anjiyografi laboratuvarında bulunmamakta , bulunan laboratuvarlarda ise rutin uygulanmamaktadır.

Elektrokardiyogram ise rutin kardiyoloji pratiğinin vazgeçilmez bir parçasıdır. Günlük pratikte kullanılan 12 derivasyonlu EKG iskemik semptomları olan hastalarda koroner arter hastalığı tanısında ve dışlamasında kullanılmaktadır. EKG değişiklikleri hastaların semptomları ve klinik durumlarıyla korele biçimde anlık olarak kaydedilebilmekte aynı zamanda hastalık hakkında fikir verebilmektedir.

Bu çalışmada; koroner mikrovasküler disfonksiyon tanısında kullanılan intrakoroner Doppler ölçümleri ile intrakoroner EKG değişikliklerini karşılaştırmayı amaçladık.

III. GENEL BİLGİLER

A.Koroner kan akımı ve düzenlenmesi

A.1. Koroner kan akımı ve belirleyicileri

Koroner dolaşım kardiyak fonksiyonların devamlılığı için kalbe oksijen ve besin sunumundan sorumludur. Kardiyak fonksiyonların ve sistemik dolaşımın temelini oluşturan bu mekanizmanın sistemik metabolik gereksinimlerin hızlı ve büyük değişimler gösterebilmesi nedeniyle hızlı bir adaptasyon yeteneği mevcuttur. Miyokardiyal oksijen ihtiyacı ve sunumu arasındaki dengesizlik nedeniyle olan miyokard iskemisi ve bunun sonucunda oluşan komplikasyonlar ile ilişkilidir.

Koroner kan akımı, sistolik ve diyastolik fazık komponentleri olan pulsatil bir akımdır. Sistolik kasılma, sol ventrikül (SoV) duvar gerilimini arttırır ve intramiyokardiyal mikrodamarları sıkıştırır, böylece koroner arteriyel girişi engeller ve koroner venöz çıkışı arttırır. Sistolik kompresyon, SoV duvarı boyunca düzgün bir şekilde dağılmaması nedeniyle subendokardiyalden SoV'nin subepikardiyal katmanlarına kan akışının yeniden dağılımına neden olur. Tersine, diyastol sırasında, koroner arteriyel giriş, subendokardiyal katmanlara perfüzyonu destekleyen bir transmural gradyan ile artar ve bu sırada koroner venöz çıkış düşer (4).

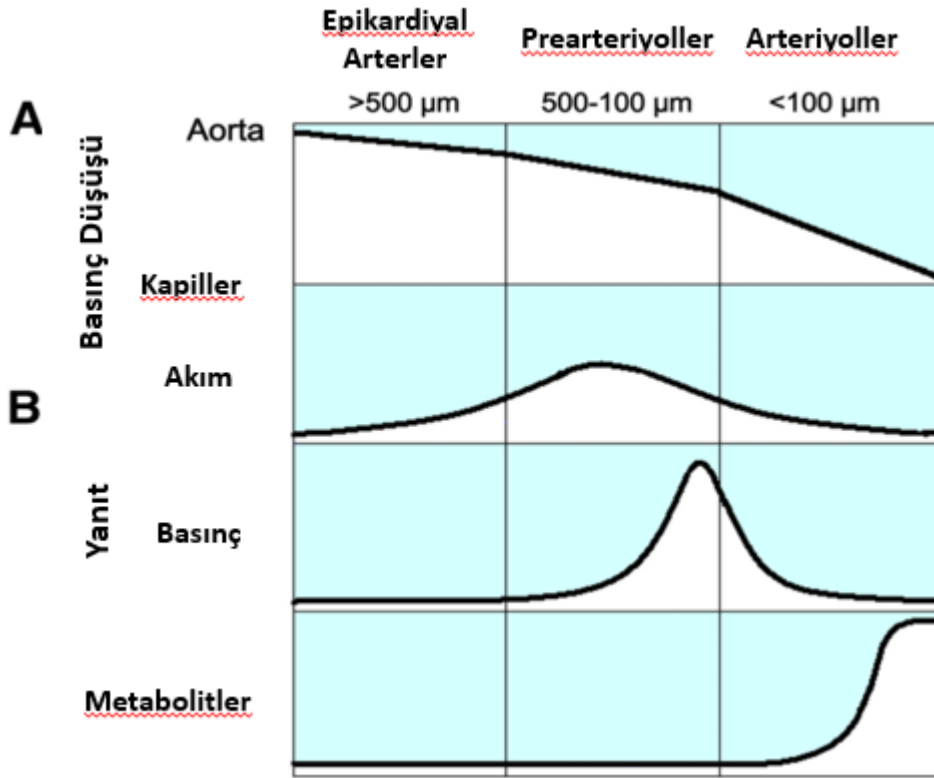
A.2. Miyokardiyal oksijen ihtiyacının belirleyicileri

Miyokardiyal sunum istem dengesindeki temel amaç herhangi bir oksijen ihtiyacına karşı miyokard iskemiyeye sebep olabilecek perfüzyon yetersizliğinden korumaktır. Sürekli çalışan bu kontraktıl mekanizmanın istirahat halinde bile yüksek oksijen ihtiyacı olmakta (~50–100 $\mu\text{L O}_2/\text{dk/g}$) ve bu nedenle, dinlenme koşullarında bile kandaki oksijenin ~%70 ila %80'ini kullanmaktadır (koroner venöz $\text{PO}_2 \sim 18\text{--}20 \text{ mmHg}$). Miyokardiyal oksijen tüketiminin (MOT) ana belirleyicileri kalp hızı, miyokardiyal kontraktilite ve duvar gerilimidir (sistolik kan basıncı). Kalp hızının artışı hem oksijen tüketimini artırmakta hem de diyastolik dolum zamanını azaltarak subendokardiyal alanda kan akımını azaltmaktadır. Benzer biçimde miyokardiyal duvar gerimi ve kontraktilitenin de MOT ile lineer bir ilişkisi vardır.

TABLO 1	Miyokardiyal Oksijen Tüketiminin Belirleyicileri
	Kalp hızı
	Kontraktil durum
	Gerilim oluşturulması
	Aktivasyon
	Depolarizasyon
	Katekolaminlerin direkt metabolik etkileri
	Koroner arter hastalığı aile öyküsü
	Yağ asidi alımı
	Aktif durumun sürdürülmesi
	Bazal durumda hücre canlılığının sağlanması
	Bir güce karşı kısalma (Fenn etkisi)

A.3. Miyokardiyal oksijen sunumu belirleyicileri

Koroner dolaşımın anatomisini ve fizyolojisini anlamak, dolaşım bozukluğuna yol açan mekanizmaları anlamamız için gereklidir. Koroner arter yatağı, kesin sınırları anatomik veya histolojik olarak net bir biçimde tanımlanamamakla birlikte, farklı işlevlere sahip 3 bölmeden oluşur. (Şekil 1)



Şekil 1: Koroner arter yapı ve fonksiyonları

Toplam koroner direncin %75' i arteriyel sistemde oluşur. Proksimal kompartman, kapasitans işlevi olan ve koroner kan akışına çok az direnç gösteren büyük epikardiyal koroner arterleri ihtiva eder. En yüksek kan akımı sırasında bile epikardiyal arterler boyunca basınç düşüşü oluşturabilecek kadar direnç oluşmaz. Epikardiyal damar direnci aterosklerotik darlık damar lümenini ciddi olarak azaltana kadar önem taşımaz. Sistol sırasında, epikardiyal koroner arterler, kan içeriklerini yaklaşık %25'e kadar artırdıkları için elastik enerji biriktirirler. Bu elastik enerji, diyastolün başlangıcında kinetik enerjiye dönüştürülür ve sistolde miyokard tarafından sıkıştırılan intramiyokardiyal damarların hızla yeniden açılmasına katkıda bulunur.

Ara katman, traseleri boyunca ölçülebilir bir basınç düşüşü ile karakterize edilen; koroner direncin %25-35'lik kısmını oluşturan prearteriyollerle temsil edilir. Aynı zamanda epikardiyal arterleri miyokardiyal kapillere bağlayan dirençli arterlerdir ve koroner kan akımının birincil kontrolcüleridir (5). Prearteriyoller, ekstramiyokardiyal konumları veya arter duvar kalınlıkları nedeniyle, miyokardiyal metabolitler tarafından doğrudan vazomotor

kontrol altında değillerdir. Proksimal prearteriyoller akımdaki değişikliklere daha duyarlıyken, distal prearterioller basınçtaki değişikliklere daha duyarlıdır.

Distal kompartman arteriollerle temsil edilir. Bu damarlar koroner akım direncinin %40-50' sinden sorumludur. Tonusları miyokardiyal metabolizmadan etkilendiğinden, arteriyoller traseleri boyunca önemli bir basınç düşüşü ile karakterize edilir ve miyokardiyal kan akımının metabolik düzenlemesinde ana noktadır. Arteriyollerin spesifik işlevi, akım düzenlenmesi ile miyokardın oksijen ihtiyacının karşılanmasıdır.

Büyük epikardiyal arterler birkaç milimetreden yaklaşık 500 μm 'ye kadar değişen çapa sahiptir ve koroner anjiyografide görülebilir. Prearteriyoller (çap, ~500 ila ~100 μm arası) ve arteriyoller (çap < 100 μm) mevcut anjiyografik sistemlerin çözünürlüğünün altındadır ve bu nedenle anjiyografide görünmezler. Özellikle, her bölüm farklı düzenleyici mekanizmalar tarafından yönetilir.

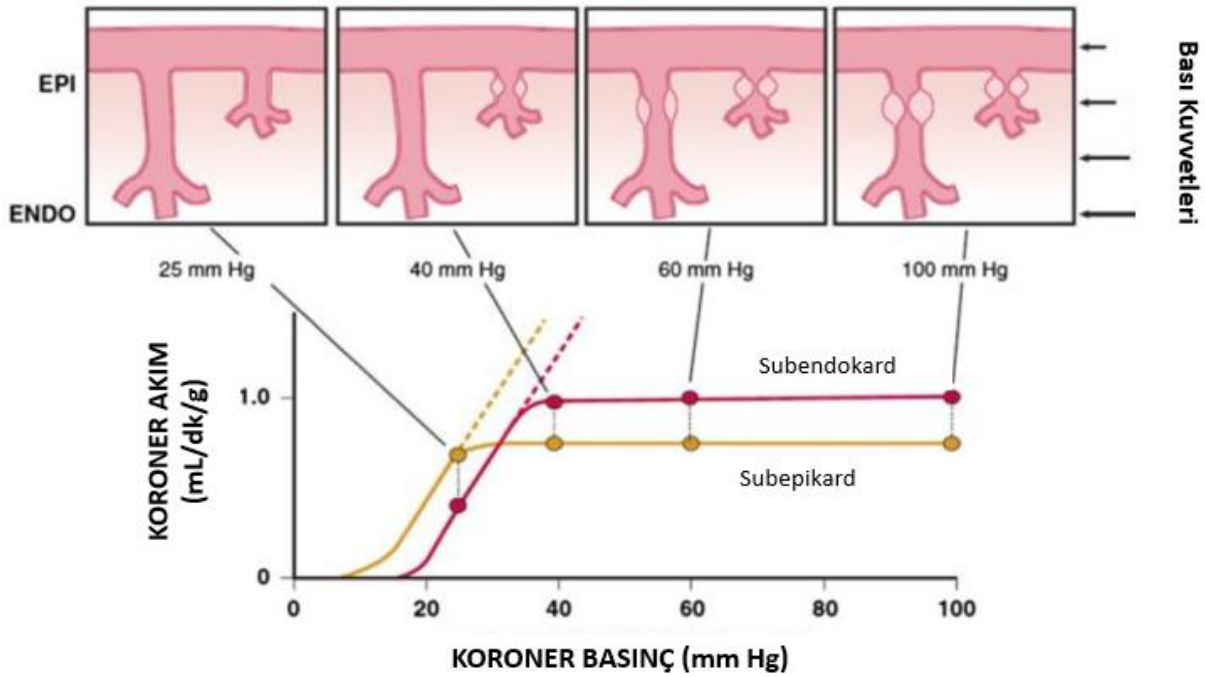
A.3.a. Otoregülasyon

İstirahat koroner kan akımı normal hemodinamik koşullar altında 0.7-1 ml/dk/gm olup; farmakolojik vazodilatör uyarılar (adenozin, papaverin) bu akımı rezistans damarların relaksasyonu ile 5 katına kadar artırabilme kabiliyetine sahiptir. İhtiyaç halinde koroner rezistans damarların normal hemodinamik şartlarda farmakolojik vazodilatörler yardımıyla normal istirahat değerlerinin üstüne çıkması koroner rezerv kavramının temelini oluşturur.

Otoregülatuar mekanizma, bir vasküler yatağın, geniş bir perfüzyon basıncı aralığında kan akışını nispeten sabit tutma yeteneği olarak ifade edilir. Başka bir deyişle, bu düzenleyici mekanizma, aort basıncındaki değişikliklere rağmen miyokardiyal perfüzyonu korumak için özelleşmiştir. Tüm dokular çeşitli derecelerde otoregülasyon kapasitesine sahipken, koroner damar sistemi mükemmel bir otomatik düzenleme kapasitesi gösterir. Koroner akım otoregülasyonu, mikrovasküler dirençteki değişikliklerle gerçekleştirilen, basınçtaki değişikliklerle birlikte nispeten sabit koroner kan akımı ile karakterize edilir. Perfüzyon basıncındaki azalmalar koroner vasküler direnci azaltırken, perfüzyon basıncındaki artışlar koroner vasküler direnci yükseltir (6).

Vasküler direnç, koroner vasküler yatak boyunca seri olarak dağılır, fakat aynı zamanda ventriküler duvarın farklı katmanlarında paralel vasküler segmentlerde de değişir (Şekil 2).

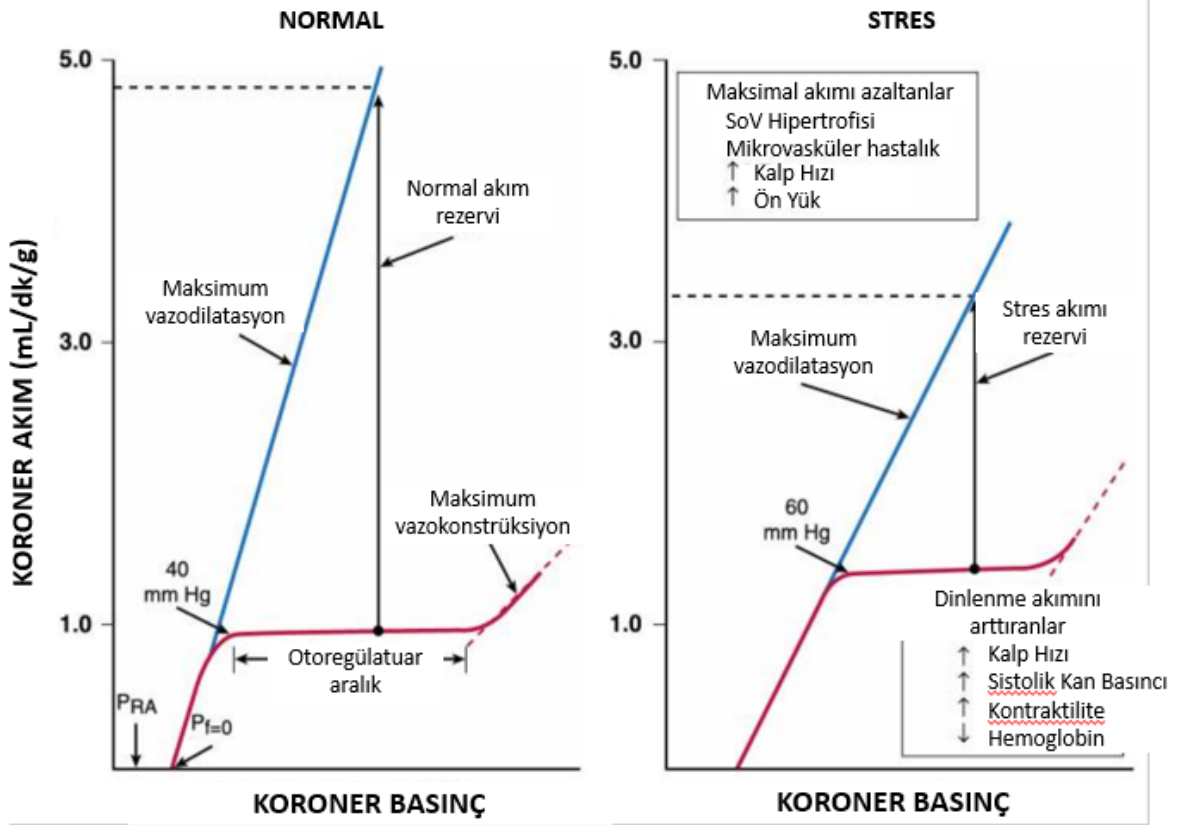
Subendokardiyal akım esas olarak diyastolde meydana gelir ve direnç damarları, ortalama koroner basıncın 40 mm-Hg'nin altına düşmesiyle maksimum vazodilatasyona uğrar. Buna karşılık, subepikardiyal akım kalp döngüsü boyunca meydana gelir ve koroner basınç 25 mm-Hg'nin altına düşene kadar korunur. Bu fark, sistolik kasılmanın subendokardiyal yatak üzerindeki daha belirgin etkilerinden ve daha yüksek istirahat akımı gerektiren oksijen tüketiminden kaynaklanır.



Şekil 2: Koroner akım ve basınç ilişkisi

Koroner direncin ventriküler duvarın farklı katmanlarındaki paralel vasküler segmentlerdeki dağılımı, subendokardiyum ve subepikardiyum arasındaki vasküler direnç farklılıkları hakkında bilgi sağlayan basınç veya akış eğrileri ile incelenmiştir. Taşikardi, özellikle miyokardiyal hipertrofi varlığında subendokardiyal kan akışını bozar. Aslında, intramiyokardiyal damarların diyastolik dolumunun zaman sabiti kalp hızı ile kısalır ve subendokardiyal tabakaların perfüzyonu için sınırlayıcı bir faktör haline gelir. Bununla birlikte, normal dinlenme koşulları altında, subendokardiyal arteriyollerin daha fazla iletkenliği nedeniyle, subendokardiyal akım, subepikardiyal akımdan (yaklaşık 1.25:1 oranında) daha yüksektir (7). Bu nedenle, yeterince yüksek bir perfüzyon basıncı, yeterince uzun bir diyastol ve epikardiyal arterlerin yeterli sistolik genişlemesi varlığında, subendokardiyum yeterince perfüze olur. Bununla birlikte, aortaninkiyile karşılaştırıldığında

arteriyolar damarlardaki perfüzyon basıncı azaldığında, sol ventrikülün subepikardiyal segmentlerden ziyade subendokardiyal segmentler etkilenir. Subepikardiyal damarların seçici daralması, subendokardiyal damarlardaki perfüzyon basıncını ve dolayısıyla subendokardiyal akımı etkileyebilir (8).



ŞEKİL 3: Koroner akım ve basıncı etkileyen faktörler

(PRA: Sağ Atriyum Basıncı, Pf=0: Sıfır Akım Basıncı, SoV: Sol Ventrikül)

Otoregülasyonun alt sınırı olan 40 mm-Hg' nin altında koroner akım hızla düşer. Koroner içi basınç sağ ventrikül basıncının altına düştüğünde ise koroner kan akımı durur. (Pf:sıfır akım basıncı).

Koroner akım rezervi , istirahat ve maksimal vazodilatasyondaki koroner akım paternlerinin oranı olarak hesaplandığı için ; istirahat kan akımının yüksek olması koroner rezervin azalmasıyla sonuçlanacaktır. Sistolik kan basıncı, kalp hızı ve kontraktilitenin artışı gibi miyokardiyal oksijen tüketimiyle sıkı ilişkili olan durumlar koroner rezervi azaltan faktörlerdendir. Aynı zamanda oksijen sunumunun azalmasıyla ilişkili hipoksi, anemi, sol ventriküler hipertrofi gibi durumlar da koroner rezervin azalmasına neden olacaktır. (9) Bu

durumların varlığı otoregülasyon sınırını 60 mm-Hg'ye kadar yükselterek epikardiyal stenoz olmaksızın angina nedeni olabilir.

A.3.b. Metabolik regülasyon

Bazal dinlenme koşullarında koroner dirençli damarların tonusu yüksektir. Miyokardiyal oksijen tüketimi arttığında, fonksiyonel hiperemi olarak bilinen bir mekanizma olan küçük damar çapındaki hızlı değişiklikler sayesinde, koroner akımının artırmasını sağlar. Koroner kan akımının bu metabolik kontrolü, yeterli miyokardiyal oksijen temini için elzemdir. Nörotransmitterlerin, endotel hücreleri tarafından üretilen otokoidlerin (nitrik oksit, prostaglandinler, endotelden salınan hiperpolarize eden faktör, endotelin), adventisyal hücrelerin (histamin, kininler, lökotrienler, kan yoluyla taşınan maddeler [tromboksan A₂, serotonin]) ve vazoaaktif ilaçlar gibi birçok faktör bu mekanizmanın devamlılığında görev alır. Miyokardiyal oksijen tüketimi sabit kaldığında, nörohumoral modülasyonun neden olduğu akımdaki herhangi bir değişiklik, oksijen ekstraksiyonundaki değişimle prezente olur.

Adenozin, koroner arteriyoller üzerinde metabolik kan akımı düzenlemesinin anahtar araçlarından biridir. Adenozin, adenozin trifosfat kullanımının miyokard hücrelerinin yüksek enerjili bileşiklerini yeniden sentezleme kapasitesini aştığı koşullar altında adenin nükleotitlerinin bozunmasıyla oluşur ve adenosin monofosfat (5'-nükleotidaz enzimi tarafından adenosine dönüştürülür) üretimiyle sonuçlanır. Adenozin daha sonra miyositlerden interstisyel sıvıya diffüze olur ve düz kas hücrelerinde adenozin reseptörleri A₂'nin stimülasyonu yoluyla güçlü arteriyoller vazodilatör etkilere neden olur. Adenozin üretimi, koroner kan akımındaki artışa paralel olarak interstisyel adenozin konsantrasyonundaki artışla birlikte miyokardiyal oksijen arz/talep oranında bir uyumsuzluk durumunda artar (10). NO, prostoglandinler, ATP'ye bağımlı potasyum kanalları ve miyokardiyal oksijen ve karbondioksit düzeyleri de metabolik regülasyonla katkıda bulunur.

A.3.c. Miyojenik kontrol ve ekstravasküler bası güçleri

Arteriyolar düz kas artmış intraluminal basınca kontraksiyonla reaksiyon verir. Sonuçta artan direnç perfüzyon basıncının artmasına rağmen kan akımını normal sınırlar içinde tutar. Bu mekanizma miyojenik kontrolün temelini oluşturur.

Sol ventrikül duvar kontraksiyonu intramiyokardiyal damarları basıya uğratması nedeniyle sol ventriküle kan akımının büyük kısmı diyastol esnasında oluşur. Sağ ventriküle

ise durum sol ventriküle göre farklıdır. Sağ ventrikül miyokardında bası kuvveti daha düşük olduğundan kan akımı sistolde azalmakla beraber kesintiye uğramaz.

A.3.d. Sempatik ve parasempatik sistem etkileri

Sempatik ve parasempatik (vagal) sinirler koroner direnç damarlarını innerve eder ve endotelden NO salınımını uyarmanın yanı sıra doğrudan vasküler düz kas hücreleri üzerindeki mekanizmalar yoluyla tonusu etkileyebilir. KKA üzerinde vagal sinir kontrolünün fizyolojik rolü belirsizdir, ancak insan ve köpeklerin koroner direnç arterlerinin KKA'da artışa neden olan asetilkolinle dilate olduğu bilinmektedir. Ateroskleroza veya koroner arter hastalığı (KAH) için risk faktörleri olan insanlarda asetilkolin etkisiyle direnç damarlarında dilatasyon azalır (11).

Bazal dinlenme koşullarında kalp ve koroner damarlarda önemsiz düzeyde sempatik tonus vardır. Bununla birlikte, sempatik aktivasyon sırasında, koroner tonus, miyokardı ve koroner dolaşımı innerve eden sempatik sinirlerden salınan norepinefrin ve ayrıca dolaşımdaki norepinefrin ve epinefrin tarafından modüle edilir (12). Sempatik aktivasyonun miyokardiyal perfüzyon ve koroner direnç damarları tonusu üzerindeki etkileri karmaşıktır ve miyokardiyal O₂ tüketimindeki β_1 aracılı artışların, doğrudan β_1 ve β_2 aracılı koroner direnç damarlarında dilatasyona ve α_1 -aracılı vazokonstriksiyona neden olur.

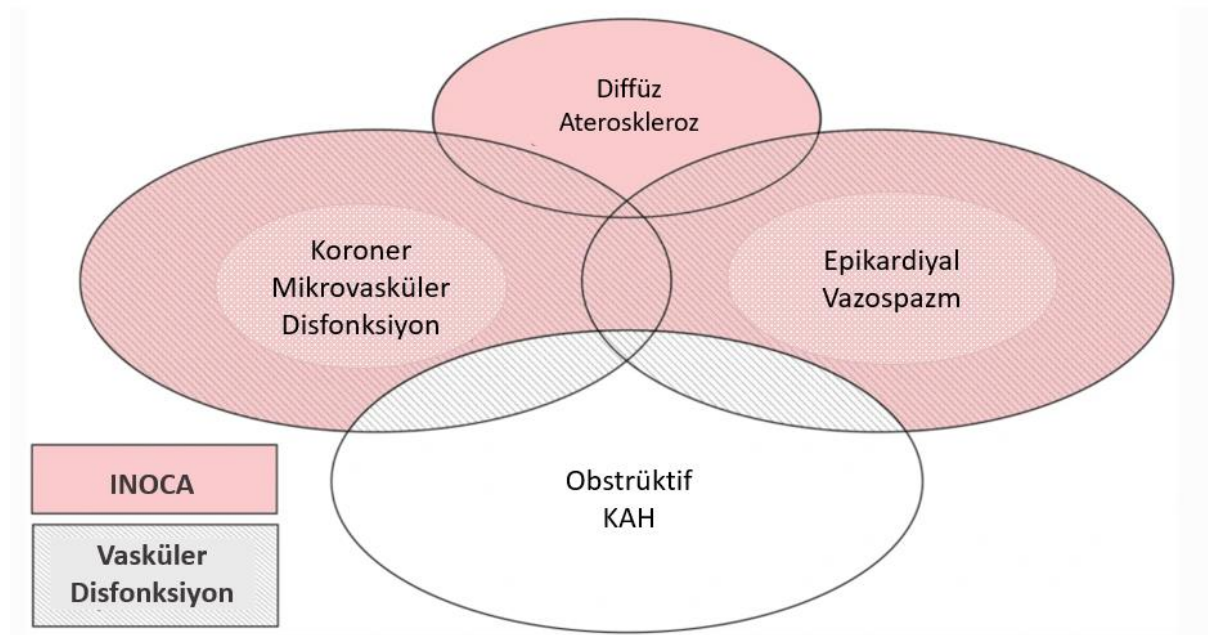
Miyokardiyal oksijen tüketimindeki değişiklikler, karmaşık ve birbiriyle uyum içinde çalışan bir mikrovasküler yanıtı tetikler. Arteriyoller, miyokardiyal metabolitlerin salınımına yanıt olarak genişler ve bu dilatasyon, hem genel direnci hem de miyojenik olarak hassas damarların genişlemesine neden olan distal prearteriyollerdeki basıncı azaltır. Buna karşılık, distal prearteriyollerin ve arteriyollerin dilatasyonu, *shear stres*te bir artışa neden olur ve daha büyük prearteriyollerde ve epikardiyal arterlerde akıma bağlı dilatasyonu tetikler (13). Böylece, Chilian tarafından tarif edildiği üzere, koroner dolaşım, her biri farklı ve entegre düzenleyici mekanizmalar tarafından kontrol edilen farklı mikrovasküler alanlardaki dirençleri koordine ederek oksijen gereksinimlerini kan akımıyla eşleştirir (5).

B. Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon

İskemik kalp hastalığının (İKH) en sık semptomu olan *angina pectoris* dünya genelinde yaklaşık olarak 112 milyon insanı etkilemektedir (14). Angina ve angina eşdeğeri semptomlar nedeniyle koroner anjiyografi yapılan hastaların büyük bir kısmında semptomları açıklayabilecek obstruktif bir koroner arter hastalığı yoktur (15). Kısa ve uzun vadede

hastalara birçok ek tetkik , tekrarlayan koroner anjiyografi ve sonuç olarak yüksek sağlık maliyetine yol açmaktadır. Yaşam kalitesinde belirgin azalmaya sebep olan semptomlara da çözüm bulunamamaktadır. Özellikle son yıllarda koroner fizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına başlanması nedeniyle obstrüktif koroner arterler olmaksızın iskemi (*INOCA*) tanımı kardiyoloji pratiğinde kendine yer bulmaya başlamıştır.

1985'te Cannon ve Epstein (16), sınırlı bir mikrovasküler vazodilatör kapasitesi ile bağlantılı olarak koroner mikrosirkülasyonun vazokonstriktör uyarılara karşı artan duyarlılığı farkettiler; bu hasta popülasyonu için 'mikrovasküler angina' (MVA) terimini tanımladı. Küçük intramural prearteriolar disfonksiyonunun bu sendromun patogenetik nedeni olabileceğini öne sürdüler. İlk etapta tüm hastaların aynı mekanizmayla semptomlarının olduğu düşünülse de ilerleyen dönemlerde yapılan çalışmaların da katkısıyla çok geniş bir klinik ve patofizyolojik spektrumun olduğu anlaşıldı. (Şekil 4)



Şekil 4: Koroner arter hastalığı spektrumu

(INOCA: Ischemia non-obstructive coronary arteries , KAH: Koroner arter hastalığı)

Standart iskemi saptama testleri ve koroner anjiyogramlar koroner mikrovasküler disfonksiyonu teşhis etmek için yetersiz kalmaktadır. Mikrovasküler direnç makrovasküler ve mikrovasküler koroner arter spazmlarını, koroner akım rezervini (KAR) ve koroner akım

rezervini değerlendiren invaziv bir koroner reaktivite testi (KRT) ile değerlendirilebilir (17). Ancak bu invaziv değerlendirmeler nispeten az sayıda kardiyovasküler merkezde yapıldığından, bu iskemik kalp hastalığı, özellikle kadınlarda sıklıkla gözden kaçmakta ve dolayısıyla yetersiz tedavi edilmektedir.

B.1. Epidemiyoloji

B.1.a Genel popülasyonda cinsiyete ve yaşa göre prevalans

Angina değerlendirmesi için sevk edilen hastaların çoğunda koroner arter obstrüksiyonu yoktur. Değerlendirme için sevk edilen seçilmemiş popülasyonlarda %10'dan azında obstrüktif KAH vardır. (15). ABD'deki çok merkezli büyük bir çalışma, şüpheli angina ve/veya pozitif stres testi nedeniyle koroner anjiyografi için seçilen hastaların yaklaşık %39'unun obstrüktif olmayan KAH'a sahip olduğunu göstermiştir (17). Bu sıklık kadınlarda (yaklaşık %50-70), erkeklere göre (yaklaşık %30-50) daha yüksektir. İsveç kayıtları incelendiğinde, stabil angina semptomları olan 60 yaşın altındaki kadınların neredeyse %80'i, erkeklerin %40'ı gibi büyük bir grupta anjiyografide obstrüktif KAH yoktu (18). Benzer şekilde, WISE çalışmasında koroner anjiyografi yapılan kadınların neredeyse üçte ikisinde (%62) önemli bir obstrüktif stenoz yoktu. Obstrüktif olmayan koroner arterlere sahip olan kadınlar, obstrüktif KAH olanlardan daha gençti (19).

B.1.b Koroner mikrovasküler disfonksiyon (KMD) prevalansı

KMD'yi invaziv olarak veya pozitron emisyon tomografisi ile değerlendiren çalışmalar, hastaların %39-54'ünde KMD olduğunu bulmuştur (4,6). Göğüs ağrısı semptomu ve obstrüktif KAH olmayan 1439 erkek ve kadında KMD'nin invaziv değerlendirmesinin yapıldığı, 19 yıllık bir süreyi kapsayan büyük bir çalışmada, %30'unda adenozeine yanıt olarak anormal KAR saptandı (20).

B.1.c. Koroner arter spazmı (KAS) prevalansı

Japon popülasyonunda, batılı popülasyonlara kıyasla, koroner vazomotor bozukluklara bağlı angina prevalansı daha yüksektir (21). KMD' den farklı şekilde, KAS erkekler arasında kadınlardan daha yaygındır. Vazospastik anginalı (VSA) hastaların çoğu 40 ila 70 yaşları arasında ve prevalans 70 yaşından sonra düşme eğilimindedir (22). Obstrüktif olmayan KAH'lı hastalarla ilgili önceki Asya çalışmaları, anginalı hastalarda koroner vazomotor bozuklukların prevalansının %50 civarında olduğunu göstermiştir (23). Avrupa çalışmaları incelendiğinde epikardiyal vazospazm prevalansının yüksek olduğunu da

göstermiştir (24). Kadın hastaların, erkek hastalara kıyasla daha düşük asetilkolin dozlarında ortaya çıkan vazomotor disfonksiyon ile asetilkoline daha duyarlı olduğu gözlemlenmiştir.

B.2. INOCA endotipleri

Koroner vasküler disfonksiyon, yapısal ve fonksiyonel anormalliklerden kaynaklanabilir. Yapısal anormallikler, arteriyollerde mikrovasküler yeniden şekillenmeyi (intimal kalınlaşma, düz kas hücresi proliferasyonu ve perivasküler fibrozis) ve artan mikrovasküler dirençle sonuçlanan kapiller damarların azalmasını (seyrelme) içerir. Bu patolojiler ayrı ayrı olabileceği gibi , iç içe geçmiş olarak da sıkça görülmektedir.

Koroner mikrovaskülatürdeki yapısal yeniden şekillenme (*remodelling*), mikrodolaşımdaki akım dinamiği ve oksijen sunumunda bozulmaya neden olur. Bu tipik olarak, duvar/lümen oranında artış, miyokardiyal kapiller yoğunluk kaybı (kılcal damar seyrekleşmesi) veya her ikisiyle birlikte koroner arteriollerin yeniden şekillenmesinden kaynaklanır. *Remodelling*, kardiyovasküler risk faktörleri, ateroskleroz, sol ventrikül hipertrofisi veya kardiyomiyopatilerin bir sonucu olarak ortaya çıkabilir (25). Ayrıca, *remodellinge* uğramış arteriyoller, vazokonstrüktif uyarılara karşı aşırı duyarlıdır. Adenozin gibi endotel bağımlı olmayan bir vazodilatöre yanıt olarak mikrodolaşım yeniden şekillenmesinin hemodinamik etkisi, minimal (hiperemik) mikrosirkülasyon direncinde artış ve koroner akım rezervinde azalmadır.

2007 yılında Camici ve Crea (26) bu konuyu gözden geçirmiş ve KMD'nin orijinal klinik ve patogenetik sınıflandırmalarını önermişlerdir. Buna göre KMD, oluştuğu klinik duruma göre dört ana tipte sınıflandırıldı: (i) miyokard hastalıkları ve obstrüktif KAH yokluğunda KMD, (ii) miyokard hastalıklarında KMD, (iii) obstrüktif KAH'da KMD ve (iv) iyatrojenik KMD. (*Tablo 2*).

Tablo

Koroner Mikrovasküler Disfonksiyonların Sınıflandırılması

	Klinik Ortamı	Ana Patogenetik Mekanizmalar
Tip 1: Miyokard hastalıkları ve Obstrüktif KAH yokluğunda	Risk Faktörleri Mikrovasküler angina	Endotelial disfonksiyon Düz kas hücresi disfonksiyonu Vasküler yeniden şekillenme
Tip 2: Miyokard hastalarında	Hipertrofik kardiyomiyopati Dilate kardiyomiyopati Anderson-Fabry's hastalık Amiloidoz Kalp kası iltihabı Aort darlığı	Vasküler yeniden şekillenme Düz kas hücresi disfonksiyonu Ekstraluminal bası Lümen obstrüksiyonu
Tip 3: Obstrüktif KAH'da	Kararlı angina Akut koroner sendrom	Endotelial disfonksiyon Düz kas hücresi disfonksiyonu Lümen obstrüksiyonu
Tip 4: İyatrojenik	PKG Koroner arter grefti	Lümen obstrüksiyonu Otonom disfonksiyon

PKG, perkutan koroner girişim; KAH, koroner arter hastalığı

B.2.a. Tip 2 Koroner mikrovasküler disfonksiyon

Bu grup mikrovasküler disfonksiyonun tipik örnekleri aort stenozu ve hipertrofik kardiyomiyopatidir. Şiddetli KMD'ye bağlı miyokardiyal iskemi, hipertrofik kardiyomiyopatide (HKM) önemli bir patofizyolojik özelliktir ve klinik sonuçlarını etkileyen komplikasyonlarla ilişkili olabilir (27). Medial hipertrofi, intimal hiperplazi ve azalmış lümen boyutu dahil olmak üzere küçük intramural koroner arterlerin belirgin yapısal anormallikleri, HKM'de KMD ve miyokard iskemisine sebep olan önemli bir mekanizma olarak görülmüştür (28). Artık, kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMRG) ile görüntülebildiği gibi geç gadolinyum artışının (LGE) HKM'deki miyokardiyal fibrozu temsil ettiğine dair kanıtlar bulunmaktadır (29). Hastaların çoğunda LGE alanları görülmektedir ve diyastol sonu duvar kalınlığının dörtte birlik dilimlerinde fibroz insidansının önemli ölçüde arttığı bulunmuştur. Bu bulgular, zaman içinde KMD'nin tekrarlayan iskemiyeye ve miyosit ölümüne yol açabileceğini, dolayısıyla fibrozunun temel taşlarından biri olduğunu; bunun sonucunda atriyal fibrilasyon, kalp yetersizliği, ani ölüm gibi klinik sonuçlarla kuvvetli ilişki içinde olduğunu düşündürmektedir (30).

Aort darlığında koroner akım rezervi , çeşitli mekanizmaların kombinasyonu nedeniyle azalır: (i) diyastolik koroner dolum süresinin azalması; (ii) diyastol sırasında artan

sol ventrikül (SoV) diyastolik dolum basıncı ve intramiyokardiyal basınç, her ikisi de subendokardiyumda perfüzyonun bozulmasına katkıda bulunur; (iii) seyrelmiş kılcal damar yoğunluğu; (iv) kavite içi basınçla karşılaştırıldığında düşük koroner perfüzyon basıncı; (v) artan intramiyokardiyal sistolik basınç ve sistol sonunda miyokardiyal gevşemede gecikme. (8) Bu faktörlerin bir araya gelmesi de koroner dolum ve perfüzyon süresini daha da azaltır.

B.2.b. Tip 3 Koroner mikrovasküler disfonksiyon:

İKH şüpheli birçok hastada anginal semptom ve miyokard iskemisi kanıtı olmasına rağmen koroner anjiyografide saptanabilir koroner ateroskleroz yoktur. Tersine, ciddi koroner aterosklerotik darlıkları olan bazı hastalarda angina görülmez. Buna göre, yakın tarihli bir çalışmada, ilk KAH teşhisi akut koroner sendrom (AKS) olan hastaların yaklaşık yarısında çok damar hastalığı görülmüştür (31). Bu gözlem, önceden var olan obstrüktif KAH'ın muhtemelen korunmuş mikrovasküler fonksiyon ve daha da önemlisi; yeterli kollateral gelişimin angina ve iskemiye önlemesi nedeniyle sessiz kaldığını kuvvetle düşündürmektedir.

Çoğu rapor, tıbbi tedavinin arka planında revaskülarizasyonun semptomları iyileştirdiği konusunda hemfikir, ancak yakın zamanda kapsamlı bir meta-analizde açıkça gösterildiği gibi, birçok hastada angina 2-3 yıl sonra tekrarlar, miyokard infarktüsü ve ölüm önlenemez (32).

Büyük epikardiyal damarlarda (trombüs oluşumu ile ilişkili plak erozyonu veya fissür) ve mikrosirkülasyonda (paradoksal vazokonstriksiyon) meydana gelen olaylar arasındaki zamansal ilişki, bu iki olay arasındaki nedensel ilişkinin ne olduğunu belirlemeye izin vermez. Epikardiyal olayların mikrovasküler olaylardan önce gerçekleştiğine ve nedeni olduğuna yaygın olarak inanılmaktadır. Daha uç bir görüş ise, hastaların en azından bir kısmında, KMD'nin epikardiyal koroner arterlerde trombüs oluşumunda rol oynayabileceğidir (33). Hastaların önemli bir kısmında, perkütan koroner girişim (PKG) epikardiyal koroner arter rekanalizasyonu sağlar, ancak miyokardiyal reperfüzyonu sağlamaz; bu durum 'yeniden akım olmaması' olarak bilinir ve şu anda daha yaygın olarak mikrovasküler obstrüksiyon (MVO) olarak tanımlanır. (34) 1993'te, trombolitik uygulanmasının en yaygınlaştığı dönemde, Lincoff ve Topol (35), reperfüzyonun sadece bir yanılsama olup olmadığını irdeleyen eleştirel bir yazı yazdılar. O zaman, trombolitik ile tedavi edilen hastaların sadece "%25 veya daha azının" yeterli miyokardiyal doku perfüzyonu ile hızlı, tam ve sürekli koroner rekanalizasyon olarak tanımlanan optimal reperfüzyona sahip olduğunu tahmin ettiler. Bu konuda çok önemli girişimsel ve medikal tedavi seçenekleri gelişmesine rağmen şu

andaki durum da istenilen düzeylerde görünmemektedir. Kardiyojenik şok kliniği olmayan hastalarda primer PKG uygulanan ve optimal miyokardiyal reperfüzyon elde eden hastaların oranının makul bir tahmini yaklaşık %35'tir (36). MVO'ya dört patogenetik mekanizmanın değişken kombinasyonunun neden olduğu düşünülmektedir: (i) distal aterotrombotik embolizasyon; (ii) iskemik hasar; (iii) reperfüzyon hasarı; ve (iv) koroner mikrosirkülasyonun hasarına karşı bireysel duyarlılık.

Bu gözlemler, koroner revaskülarizasyon gerektiren AKS'li hastalarda revaskülarizasyonun yararını kesinlikle inkar etmez, ancak stabil hastalarda revaskülarizasyonun obstrüktif ateroskleroz için nihai tedavi olarak kabul edilip edilmeyeceği konusunda soruları gündeme getirir. Bu nedenle, miyokardiyal iskemi riski altında geniş bir alana sahip olmayan stabil anginalı hastalarda, tedavinin ana amacı, risk faktörü kontrolü ve muhtemelen hem büyük epikardiyal koroner arterleri hem de koroner mikrodolaşımı hedefleyen anti-anginal tedavi olmaya devam etmektedir.

B.2.c. Tip 4 Koroner mikrovasküler disfonksiyon:

PKG sonrası distal embolizasyon mikrovasküler yatağın dolaşımını bozması açısından büyük öneme haizdir. Yapılan kapsamlı bir meta-analizde Testa ve ark. PKG uygulanan normal başlangıç troponin (Tn) seviyeleri olan hastalarda troponin yükselmesinin mekanizmasını ve prognostik etkisini değerlendirdiler. Hastaların yaklaşık üçte birinde PKG sonrası Tn yükselmesi meydana geldi. 18 aylık takipte, peri-prosedürel Tn yükselmesi, majör kardiyovasküler olay riskinde %50 artış ile beraber ölüm riskinde iki kat, miyokard enfarktüsü riskinde üç kat artışla ilişkilendirildi (37).

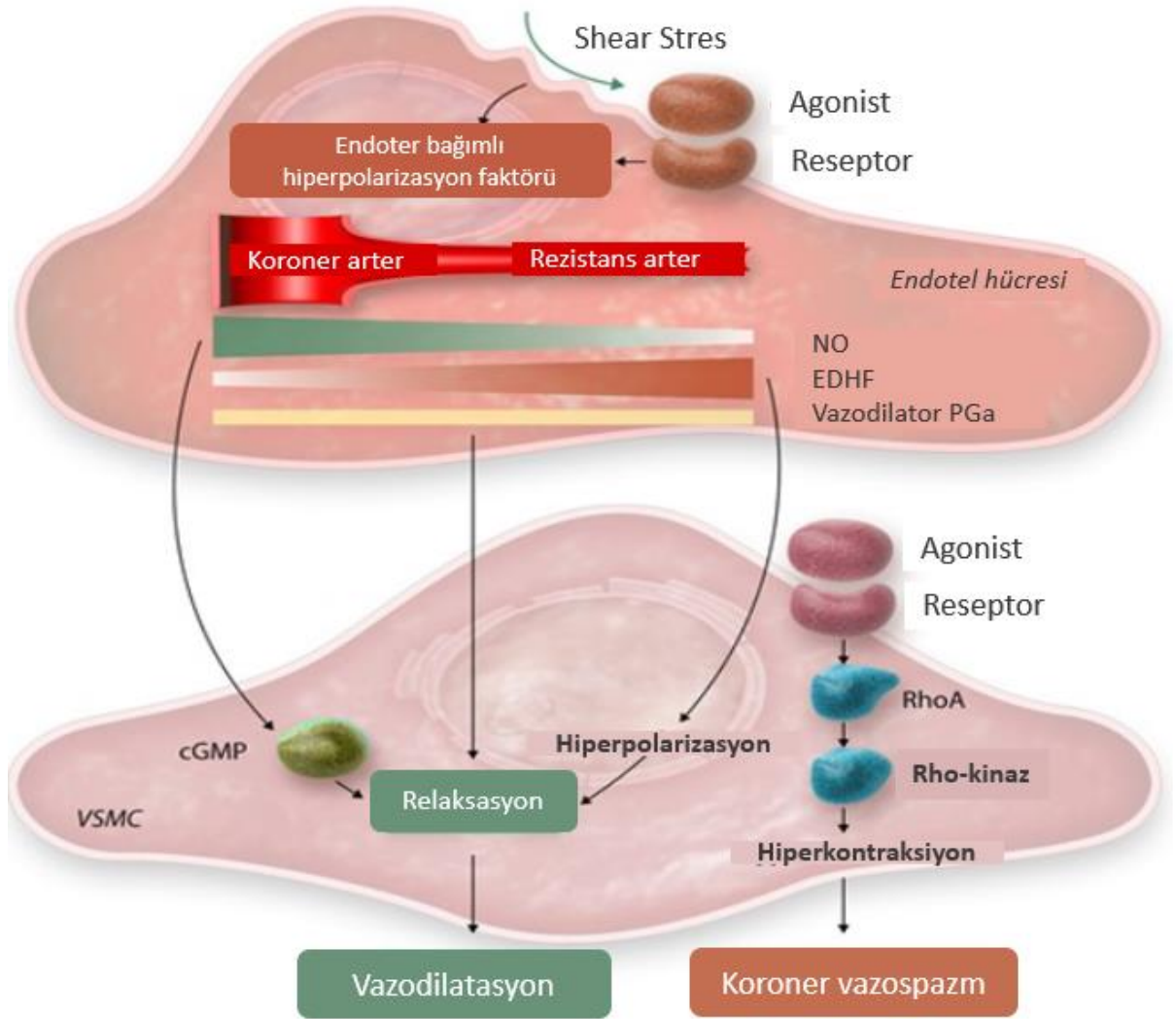
B.2.d. Tip 1 Koroner mikrovasküler disfonksiyon:

Fonksiyonel arteriolar düzensizlik tipik olarak, akım aracılı vazodilatasyonun baskın olduğu orta ve büyük boyutlu arteriyollerde gerçekleşir (38). Fizyolojik koşullar altında, miyokardiyal oksijen oksijen ihtiyacının artışı , koroner rezerv ölçüsünde vazodilatasyon sayesinde karşılanır. Bu, özellikle belirli metabolitlere duyarlı olan distal arteriyollerin metabolik olarak tetiklenen vazodilatasyonu ile başlatılır ve bunu epikardiyal arterler ve arteriollerin akım aracılı (endotel bağımlı) vazodilatasyonu takip eder (39). Endotelial disfonksiyon varlığında, vazodilatör kaskadında düzensizlik meydana gelir. Bu nedenle, endotel disfonksiyonu, miyokardiyal oksijen ihtiyacı arttığında, bozulmuş vazodilatasyon ve arteriyollerin paradoksal vazokonstriksiyonu ile ilişkilidir (40). İntrakoroner asetilkolin infüzyonu sırasında gözlenen arteriyolar düzensizliğin hemodinamik etkilerinden bazıları, (i)

ilaca sınırlı bir vazodilatör yanıt (istirahat akımının 1,5 katından daha az), (ii) kan akımında belirgin bir azalmadır.

Miyokardiyal mikrovasküler koroner spazmın neden olduğu koroner kan akımındaki azalma, epikardiyal damarlardaki spazm gibi istirahatte anginayı açıklayabilir (41). Koroner mikrovasküler spazmın (MVS), mevcut intrakoroner görüntüleme cihazlarının sınırlı uzamsal çözünürlüğü nedeniyle görselleştirilmesi mümkün değildir. MVS'nin tanısı genellikle, intrakoroner *ACh* uygulaması sırasında $\geq 90\%$ epikardiyal stenoz yokluğunda iskemik EKG değişiklikleri ile anginal semptomların olması ile tanımlanır (42).

Mohri ve arkadaşları istirahat anginası ve normal epikardiyal koroner arterleri olan hasta alt grubunda MVS insidansını tanımlamıştır (43). Gerçekten de, son zamanlarda koroner fonksiyonel anormallikleri olan *INOCA* hastalarının büyük çoğunluğunun yaklaşık olarak eşit oranlarda epikardiyal veya mikrovasküler vazospazma sahip olduğu bildirilmiştir (44). Ayrıca, *INOCA* hastalarında, MVS bazen daha düşük intrakoroner *ACh* dozlarında gözlenir, ardından daha yüksek dozlarda yaygın epikardiyal damarlarda da spazm görülür; bu da Rho-kinaz aktivasyonu gibi hem epikardiyal hem de mikrovasküler spazmlarda ortak bir mekanizmanın rol oynadığını kuvvetle düşündürür (45) (şekil 5).



Şekil 5 : Mikrovasküler spazm mekanizması

(cGMP: siklik guanozin monofosfat; EDHF: endotel bağımlı hiperpolarizasyon faktörü, NO: nitrik oksit; PG'ler: prostaglandinler; VSMC: vasküler düz kas hücreleri)

B.3. Risk faktörleri

Günümüze kadar geçen süreçte, geleneksel aterosklerotik risk faktörlerinin mikrovaskülatuar yapıyı da olumsuz etkilediğine yönelik gözlemler olmuştur. Yaşlanma, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve insülin direnci (46) ile birlikte CFR'nin bozulmasına yol açan fonksiyonel ve yapısal değişikliklerde rol oynadığını göstermektedir.

Kronik inflamasyon önemi gittikçe artan nispeten yeni bir risk faktörüdür. Kronik inflamasyonun bir belirteci olarak yüksek C-reaktif protein (CRP) düzeylerinin, mikrovasküler anginalı hastalarda ambulator elektrokardiyogram (EKG) ile saptanan artan

iskemik atak sıklığı ile ilişkili bulunmuş olması, inflamasyonun bir rolü olduğunu düşündürmektedir (47). Sistemik lupus eritematozus ve romatoid artritli hastalarda KAR ve C-reaktif protein konsantrasyonları arasında ters bir korelasyon ile karakterize edilen yüksek bir KMD prevalansı tarif edilmiştir; bu durum kronik inflamasyonun mikrovasküler anormalliklere katkıda bulunabileceğini doğrulamaktadır (48).

Geleneksel risk faktörlerinin patofizyolojik açıdan yeterince tatmin edici olmaması ve farklı çalışmalarda sabit risk faktörlerinin doğrulanamaması henüz tanımlanamayan diğer faktörler, öncelikle endotel bağımlı olmayan KMD'nin varlığı konusunda kuşku uyandırmaktadır. Umut verici adaylar arasında, bunlarla sınırlı olmamak üzere, nitrik oksit metabolizması bozuklukları, inflamatuvar sitokinler, östrojen veya adrenerjik reseptörler dahil çok sayıda aracının düzensizliği ve anjiyotensin II ve endotelin gibi lokal vazodilatör maddelerin ekspresyonu veya üretimindeki değişiklikler yer alır (49).

B.4. Klinik sunum

INOCA'lı hasta grubunda semptomlar obstruktif KAH'lı hastalara benzer biçimde tipikangina, atipik angina ve non-kardiyak göğüs ağrısı şeklinde prezente olabilir. Aynı zamanda klasik semptomların dışında farklı semptom çeşitleri de tanımlanmıştır (50). (Tablo 3)

Tablo 3: Angina sınıflandırması

Tipik angina	3 özelliğin de karşılanması 1. Sıkışma, substernal göğüs ağrısı, yanma, basınç vasfında ağrı 2. Egzersiz veya duygusal stresle provoke olması 3. Nitrat veya dinlenme ile dakikalar içinde geçmesi
Atipik angina	2 tipik anginal özelliğin karşılanması
INOCA'lı hastalarda bulunabilecek ek özellikler	Egzersiz sonrasında olduğu gibi istirahatde de rahatsızlık meydana gelebilir. Rahatsızlık dakikalardan uzun sürebilir. Rahatsızlık nitratlara zayıf tepki verebilir. Ağrı için kreşendo-dekreşendo karakteri Strese bağlı semptomlar Anginal epizod sonrası oluşabilecek aşırı yorgunluk Dispne, anksiyete, kürek kemikleri arasında ağrı, hazımsızlık, bulantı, yorgunluk, halsizlik, kusma, uyku bozuklukları Kadınlarda daha yaygın olması
Kardiyak olmayan göğüs ağrısı	1 tipik anginal semptomun karşılanması veya hiçbirinin karşılanmamış olması

Hem obstrüktif hem de obstrüktif olmayan KAH'nın klinik prezentasyonunda cinsiyet farklılığının olduğunu bilmek önemlidir. Sunumdaki bu farklılıklar, klasik anginal semptomlarla gelmeyen genç ve orta yaşlı kadınlarda ve ayrıca erkeklerde özellikle önemlidir (51). Aynı semptomlarla, kadınların obstrüktif KAH olma olasılığı çok daha düşüktür ve semptomlarının nedeni olarak KMD'ye sahip olma olasılığı çok daha yüksektir. Ek olarak, semptomlar karakteristik olmadığı için birçok KMD vakası teşhis edilemeyebilir.

Obstrüktif KAH nedeniyle anginası olan hastalarla karşılaştırıldığında, KMD ye bağlı anginası olan hastaların dil altı veya oral nitrat uygulamasına daha az yanıt verdiği görülmektedir (52).

B.5. Kısa ve uzun vadeli prognoz

INOCA'lı hastaların prognozunun iyi olduğu düşünülmesine rağmen patolojinin anlaşılma başlamasıyla beraber durumun masum olmadığı anlaşılmıştır. Obstrüktif KAH'ı olmayan hastalarda angina yaşam kalitesinde bozulma, daha yüksek maluliyet riski yanı sıra mortalite, morbidite ve sağlık bakım maliyetlerinde artışlar dahil olmak üzere daha yüksek advers olay insidansı ile ilişkilidir (53). WISE çalışmasında, kalıcı göğüs ağrısı, sigara içme, KAH şiddeti, diyabet ve artan QTc aralığı, kardiyovasküler ölüm, miyokard enfarktüsü (MI),

konjestif kalp yetmezliği veya inme olarak tanımlanan kardiyovasküler olayların önemli bağımsız öngörücüleri idi (54). Bir meta-analizde, obstrüktif olmayan aterosklerozlu hastalarda tüm nedenlere bağlı ölüm ve ölümcül olmayan miyokard infarktüsü insidansı, anjiyografik olarak normal epikardiyal damarları olan hastalara (0.52/100 kişi-yıl) göre çok daha yüksekti (1.32/100 kişi-yıl). İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri (stres ekokardiyografi veya nükleer görüntüleme) ile kanıtlanmış miyokard iskemisi, 0,56/100 kişi-yıllık egzersiz elektrokardiyografik stres testi ile saptanan iskemiye kıyasla daha yüksek olay insidansı (1,52/100 kişi-yıl) ile ilişkilendirilmiştir (55).

Kardiyopulmoner konjesyona yol açan diyastol sonu basınçta aşırı artış ile diyastolik disfonksiyon mikrovasküler sistem üzerinde bir iskemi eşdeğeri kabul edilebilir. Gerçekten de, KMD ve SoV diyastolik disfonksiyonunun bir arada bulunması, hastaneye yatış ile birlikte korunmuş ejeksiyon fraksiyonu ile kalp yetmezliği (KEFKY) gelişme riskinde belirgin bir artış ile ilişkilidir (56).

Ancak bu durum heterojendir ; anginası olan ve obstrüktif KAH olmayan tüm hastalarda semptomlarının bir nedeni olarak iskemi yoktur. Bununla birlikte, iskemi KMD veya endotelial disfonksiyon yoluyla belgelendiğinde prognoz daha da bozulur. Meta-analizler, PET veya transtorasik Doppler ekokardiyografi ile teşhis edilen KMD'li hastalarda iki ila dört kat daha yüksek olumsuz kardiyovasküler olay riski ve epikardiyal endotel bağımlı disfonksiyonu olan hastalarda iki kat daha yüksek olay riskinin olduğunu göstermiştir (53).

C. Tanısal yaklaşımlar

Koroner mikrosirkülasyonun fonksiyonel veya yapısal anormallikleri, büyük epikardiyal koroner arter stenoza olmasa bile miyokard perfüzyonunun ve iskeminin bozulmasından sorumlu olabilir. İskemiye değerlendiren non-invaziv teknikler, sol ventrikül perfüzyonunda ve/veya epikardiyal perfüzyon bölgelerindeki duvar hareketinde nispeten büyük bölgesel farklılıkların saptanmasına dayanır (örn. miyokardiyal tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi veya dobutamin stres ekokardiyografi). İskemi, KMD'li hastalarda olduğu gibi tüm sol ventrikülü etkiliyorsa bu teknikler etkisizdir (57). Şu anda hiçbir teknik, insanlarda koroner mikrosirkülasyonun *in vivo* olarak doğrudan anatomik olarak görselleştirilmesine izin vermemektedir . Bu nedenle değerlendirmesi, miyokardiyal kan akışı ve KAR gibi fonksiyonel durumunu yansıtan parametrelerin ölçümüne dayanır.

ESC CCS 2019 kılavuzunda (58) angina için değerlendirilen hastalar için tanı yolunda, ilk önce önerilen tetkikler non-invazivdir. Düşük riskli hasta grubunda koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografilerinde obstrüktif KAH olmayan veya fonksiyonel testlerde bölgesel reversibl iskemi olmayan hastalarda, semptomlarının nedeni KMD veya MVS olabilir ; bu hasta grubunda non-invaziv ve invaziv teknikler düşünülmelidir. Endotel bağımlı olmayan işlev bozukluğu non-invaziv olarak değerlendirilebilirken, asetilkolin yalnızca invaziv testler sırasında uygulanabilir. Bu nedenle, *INOCA* için tam bir tanısal değerlendirmede şu anda invaziv anjiyografi gerektirmektedir.

C.1. Pozitron Emisyon Sintigrafisi (PET)

PET, insanlarda bölgesel miyokardiyal kan akımının (MKA) invaziv olmayan, doğru ve tekrarlanabilir ölçülebilmesini sağlayabilen iyi bir tekniktir (59). PET kullanılarak yapılan miyokardiyal kan akımı (MKA) ölçümü, intravenöz olarak uygulanan bir radyoaktif madde tarafından dolaşım ve miyokardda yayılan radyoaktivitenin sürekli izlenmesiyle elde edilir. Miyokarddaki radyoaktif alım kinetiği, sol ventrikül boşluğundaki ve miyokarddaki zaman-aktivite eğrilerinden izlenir.

Koroner akım rezervi (KAR), maksimuma yakın koroner vazodilatasyon sırasında MKA'nın bazal MKA'ya oranı, hem büyük epikardiyal koroner arterler hem de mikro sirkülasyon yoluyla akımın entegre bir ölçüsüdür ve koroner dolaşımı değerlendirmek için dolaylı bir parametre olarak önerilmiştir.

MKA'nın noninvaziv bölgesel mutlak ölçümünü sağlama yeteneği nedeniyle PET, sağlıklı gönüllülerde , kardiyovasküler risk faktörleri olan asemptomatik deneklerde (60) , koroner arter hastalığı ve diğer kalp hastalıkları olan hastalarda (27) KAR'ı değerlendirmek için yaygın olarak kullanılmıştır. Non-invaziv olması ve tekrarlanabilir olması nedeniyle ilaç tedavilerine yanıtın değerlendirilmesi açısından da kullanışlı bir tetkiktir (61,62).

PET'in, invaziv olarak ölçülen KAR ile iyi bir korelasyona sahip olan MKA' yı ölçmek için güvenilir bir araç olduğu gösterilmiştir (26). Obstrüktif KAH veya obstrüktif olmayan KAH'ın neden olduğu miyokard iskemisinin invaziv olmayan ölçümü için geçerli referans standardı olmaya devam etmektedir. Ne yazık ki, kardiyak PET yaygın olarak mevcut değildir aynı zamanda geri ödeme ve maliyet açıdan sorun oluşturabilir.

C.2. Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme (KMR)

Stres KMR, PET'e bir alternatiftir ve her ikisi de KAR ile ilişkili olan MKA ve miyokardiyal perfüzyon rezervini ölçmek için de kullanılabilir. Liu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (63), IMR değeri invaziv olarak <25 U olarak ölçülen non-obstruktif KAH'lı hastaların , KAR'ın invaziv olmayan bir korelasyonu olan miyokardiyal perfüzyon rezerv indeksi (MPRI) için de normal değerlere sahip olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, IMR ≥ 25 U olan hastalarda, obstruktif KAH daki iskemik miyokardiyuma benzer şekilde MPRI değerleri önemli ölçüde azalmıştır. Şiddetli KMD'si (tipik egzersiz anginası, patolojik egzersiz EKG'si, invaziv koroner anjiyografi ile tamamen normal koroner arterler ve ergonovin provokasyon testiyle indüklenabilir spazmın yokluğunda) olan seçilmiş hastalar, KMR perfüzyon görüntülemeye çevresel subendokardiyal iskemi gösterebilir ve bu da provokasyon ile şiddetli göğüs ağrısı ilişkilidir (57). Bu, transmural ve segmental perfüzyon defektlerinin bir epikardiyal koroner arterin dağılımına karşılık geldiği epikardiyal hastalığı olan hastalarda görülenin tersi yönündedir.

Genel olarak, KMD'nin değerlendirilmesi için (yarı) kantitatif kardiyak perfüzyon MRG'nin diğer invaziv olmayan ve invaziv yöntemlerle karşılaştırıldığında bazı benzersiz avantajları vardır. Her şeyden önce, hastalar invaziv fizyolojik değerlendirmeler veya PET sırasında olduğu gibi radyasyona maruz kalmazlar. Ayrıca, invaziv tekniklerin aksine, KMR ve PET, tüm koroner bölgelerin aynı anda değerlendirilebilmesi ve görüntü kalitesinin bireysel hasta özelliklerinden (örn. obez hastalarda) büyük ölçüde bağımsız olması avantajına sahiptir.

Yeni bir KMR tekniği olan gadolinyum içermeyen KMR stres T1 haritalaması, epikardiyal ile mikrovasküler hastalığı invaziv olmayan bir şekilde ayırt edebiliyor gibi görünmektedir (64). Bu teknik, iskemik miyokardın su içeriğinin adenosine yanıt olarak artmayacağı, buna karşın iskemik olmayan miyokardının artacağı gerçeğinden yararlanır. Daha yüksek su içeriği, daha yüksek bir T1 gevşeme süresine yol açar. Bu nedenle, adenozin sırasındaki T1 normal miyokarda istirahatte T1 ölçümüne kıyasla yaklaşık %4-6 daha yüksektir. Buna karşılık, yüksek dereceli epikardiyal koroner stenozun distalindeki iskemik miyokarda T1 sadece %1.5'e kadar yükselir. KMD'li hastalar dinlenme ve stres T1 arasında %1,5-4'lük farklılıklar gösterir. Bu farklılıklar oldukça küçük olmasına rağmen, CMD'nin invaziv indeksleri ile korelasyon mükemmel görünmektedir (28). Bu tekniğin invaziv testlerle doğrulanmasına rağmen , hem epikardiyal darlığı hem de KMD'si olan hasta

grubunda değerlendirilmemiş olması , tekniğin yeterliliği açısından hala soru işareti barındırmaktadır.

C.3. Transtorasik Doppler ekokardiyografi

Transtorasik Doppler ekokardiyografi (TTDE) ile istirahat ve adenozin/dipiridamol ile indüklenen stres sırasında epikardiyal arterlerdeki maksimum diyastolik akımı belirlemek mümkündür. Ortaya çıkan oran, koroner akım hızı oranı (CFVR), epikardiyal stenoz yokluğunda koroner mikrovasküler fonksiyonun bir ölçüsüdür (65). Yöntem, özellikle obstrüktif koroner arter hastalığı (KAH) şüphesi olan hastalarda stres ekusunun sıklıkla kullanıldığı bazı ülkelerde yaygın bir kullanım kazanmıştır. Bu klinik pratikte, koroner mikrovasküler fonksiyonun değerlendirilmesi, dobutamin stres ekosu sırasında bölgesel işlev bozukluğundan bağımsız olarak bir hasta spektrumunun risk sınıflandırmasına katkıda bulunur (66).

En yaygın olarak değerlendirme, adenozin veya dipiridamol sırasında yüksek frekanslı bir prob (5-7 MHz) ile yapılır. Modifiye edilmiş üç boşluk bir görünümde, orta-distal LAD (sol ön inen koroner arter) renkli Doppler ve akıma hizalanmış cursor ile tanımlanır. Sol sirkumfleks arter (Cx) ve sağ koroner arter (RCA) deneyimli operatörler tarafından bile görüntüleme zorlukları içermektedir; bu nedenle yöntem obstrüktif KAH tanısı için uygun değildir. CFVR yalnızca maksimum akıma değil, aynı zamanda temel akım ve başta kalp hızı olmak üzere temel akımı etkileyen herhangi bir faktöre de bağlıdır, CFVR'nin olduğundan az tahmin edilmesine yol açacaktır. Değerlendirme, benzer büyüklükteki tepe noktalarına sahip birkaç döngü içermelidir. İdeal olarak, epikardiyal damarlar nitrogliserin ile maksimum düzeyde genişletilmelidir, böylece akımtaki artış sadece mikrovasküler fonksiyonu temsil eder, ancak bu daha önce yapılan çalışmalarda uygulanmamıştır. Kullanılan metodolojiye bağlı olarak, $\leq 2,0$ ve $\leq 2,5$ arasındaki CF(V)R eşik değerleri, bozulmuş koroner mikrovasküler fonksiyonun göstergesidir. (67)

TTDE nin olumlu yönleri non-invaziv olması ve radyasyon ihtiva etmemesidir. Yüksek tekrarlanabilirlik ile yöntem, örneğin farmakolojik müdahalelerin etkisinin izlenmesi için tekrarlanan değerlendirmeler gerektiğinde cazip olmaktadır. Ayrıca, diğer invaziv olmayan ve invaziv yöntemlerle karşılaştırıldığında, TTDE ucuzdur ve kolaylıkla uygulanabilir. TTDE için CFVR değerlendirmesi genellikle LAD bölgesi ile sınırlıdır. Bunun küresel mikrovasküler fonksiyonu temsiliyeti varsayımdır ve daha invaziv

yöntemlerle ve PET ile yapılmış karşılaştırmalı sonuçlarda (68) çelişkili sonuçlar mevcuttur. Aynı zamanda koroner stenoz yokluğunun da teyit edilmiş olması gerekir.

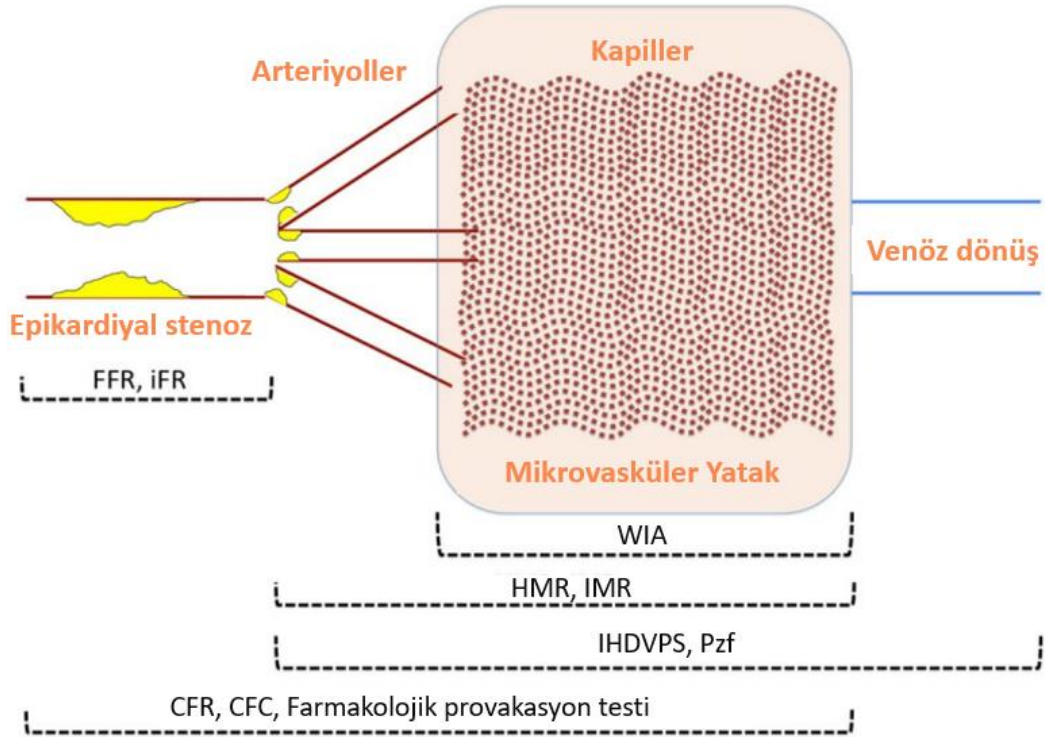
C.4. Diğer tetkikler

Miyokardiyal kontrast ekokardiyografi (MKE), etkilenen bölgenin opasifikasyonunun azalması veya olmaması nedeniyle stres sırasında bölgesel iskemiye teşhis etmek ve perkütan koroner müdahaleden (PCI) sonra mikrovasküler obstrüksiyonun neden olduğu no-reflow fenomenini teşhis etmek için kullanılır. Yöntem aynı zamanda global perfüzyon rezervinin ölçülmesi için de kullanılabilir ve bu uygulamada PET ile ölçülen MKA değerlerine göre doğrulanmıştır (69).

Kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT) gelişmekte olan bir tekniktir ve kalbin anatomisi ve işlevselliğinin değerlendirilmesinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Kardiyak BT'deki ilk gelişmeler temel olarak koroner arter anatomisinin ve darlığının koroner BT anjiyografi ile kesin olarak görüntülenmesi zorluğuna odaklanırken, son zamanlarda fonksiyonel testler için de giderek daha fazla kullanılmaktadır (70). Aslında, miyokardiyal ilk geçiş dinamik BT perfüzyonu, MKA ve MPRI'nın (yarı) kantitatif değerlendirmesine izin veren KMR ile aynı prensibe dayanmaktadır (71). KMR'ye oranla yüksek radyasyon maruziyeti olması dezavantajı olmasına rağmen ölçümler için kantitatif bir doğrulama sağlanması durumunda hem epikardiyal arterlerin direk görüntülenebilmesi ve KMD'yi beraber değerlendirebilmek açısından gelecek için büyük umutlar vaatmektedir.

C.5. İnvaziv prosedürler

Anjiyografi ve intrakoroner fizyoloji araçları, koroner mikro sirkülasyon durumu hakkında dinamik veriler sağlar. Bu teknikler, dinlenme, hiperemi veya her iki durum sırasında elde edilen akım ve basınç ölçümlerine dayanır ve her birinin belirli alanları keşfetmek için avantajları vardır.



Şekil 6: Koroner arter hastalığı invaziv tanısal yöntemler

(FFR: fractional flow reserve, iFR: instantaneous wave free ratio, CFR: coronary flow reserve, HMR: hyperemic microvascular resistance, IMR: index of microvascular resistance, IHDVPS: instantaneous hyperemic diastolic velocity pressure slope, Pzf: zero flow pressure, CFC: coronary flow capacity)

C.5.a. Koroner mikrosirkülasyonun dolaylı anjiyografik değerlendirmesi

Koroner arterlere katater aracılığıyla verilen kontrast maddenin damarın distaline geçme hızı ve süresi, miyokardın kontrastta yıkanma süresi gibi parametreler indirekt olarak mikrosirkülasyonun tahmini göstergesi olduğu kabul edilmektedir.

TIMI akım derecesi (TIMI flow grade-TFG), yalnızca epikardiyal stenozun değil, aynı zamanda mikrodolaşımın da koroner kan akımını (KKA) belirlediği basit gerçeğine dayanarak mikrodolaşımı değerlendirmek için kabaca kullanılmıştır. Akut miyokard infarktüsü (AMI) tanılı hastaların alt kümesinde, tıbbi veya mekanik reperfüzyondan sonra bir 0-1-TFG, yüksek distal empedansa neden olan mikrodolaşım obstruksiyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bu hipotez, çeşitli derecelerde mikrovasküler obstrüksiyon (MVO) gösteren KMR kullanılarak desteklenmiştir (72). Ancak TFG-3 yani normal akımı olan hastalarda da MVO geliştiği bilinmesi nedeniyle objektif olarak mikrovasküler yatağı gösterememesi belirgin bir dezavantajdır. Ayrıca, sistemik arteriyel basınç, inotropizm, kalp

hızı ve kateterizasyon tekniği ile ilişkili mikrovaskülatür dışındaki birkaç faktör hedef damardaki TFG' yi etkileyebilir (73).

TIMI miyokardiyal perfüzyon derecesi (TMPD), hedef damara opak enjeksiyonundan sonra miyokardiyal bölgenin kontrast tutulumunu değerlendirir, bu teorik olarak miyokardiyal perfüzyonun bir tahminini ve dolayısıyla ilgili mikrodolaşımın durumunu hakkında bilgi sağlar. TMPD'nin, 3- TFG'nin sağlandığı hastalarda bile AMI'li hastaların prognozunu sınıflandırmak için yararlı olduğu, uzun vadeli mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (74). Bu yöntem, AMI ortamında intrakoroner Doppler ile ölçülen akım hızı paternleri gibi koroner mikrodolaşımı değerlendiren intravasküler fizyoloji teknikleriyle iyi bir şekilde ilişkilendirilmiştir (74). Basit uygulanabilmesi , mortalite ve MVO ile ilişkisi gösterilmesine rağmen gözlemciler arası değerlendirme farklılıklarının olması ve kantitatif bir değer elde edilememesi nedeniyle özgüllük ve spesifiklikten halen uzaktır.

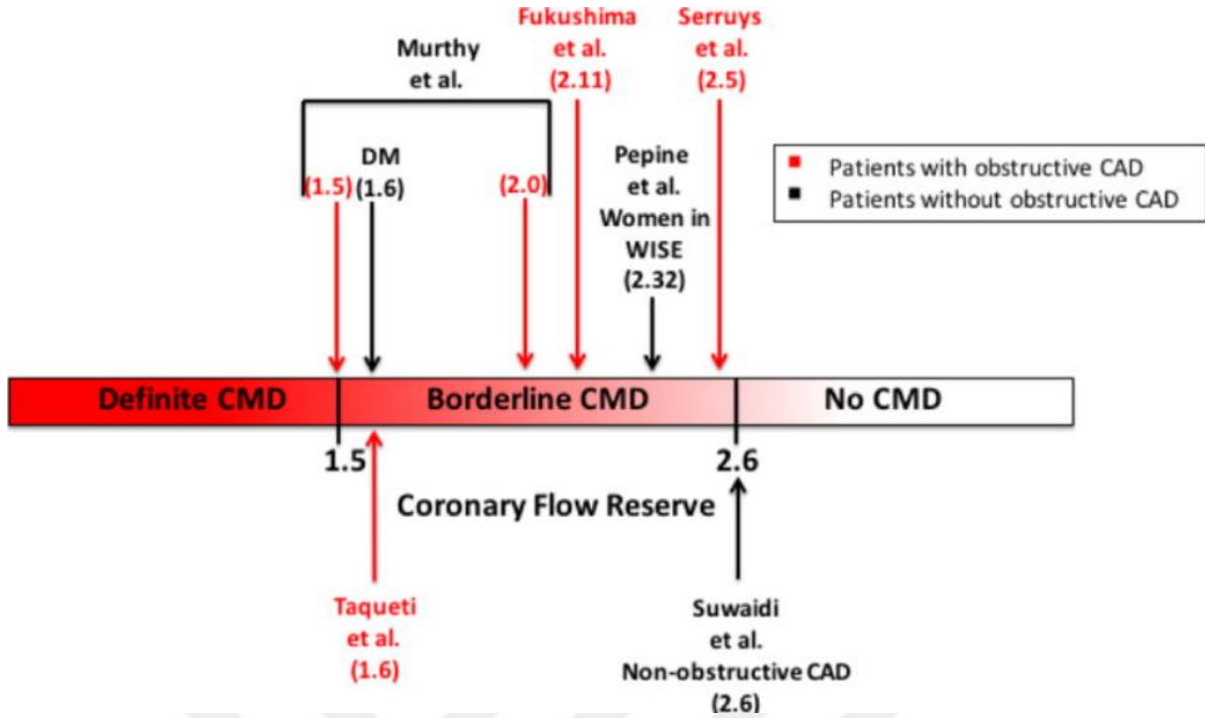
C.5.b. Mikrosirkülasyonun değerlendirilmesi için intrakoroner fizyoloji teknikleri

Uçlarında sensör bulunan intrakoroner teller vasıtasıyla yapılan ölçümler sayesinde iskemik kalp hastalığının detaylı ve doğrudan incelemesi mümkün olmuştur.

C.5.b.1. Koroner Akım Rezervi-Coronary Flow Reserve (CFR-KAR)

Çeşitli teknikler ile basınç ve akım ölçümlerinden (akım hızı veya ortalama geçiş süreleri) çeşitli fizyoloji indeksleri hesaplanabilir ve bu da KMD'nin varlığı ve altında yatan mekanizmalar hakkında değerli bilgiler sağlar.

CFR'yi ölçmek için kateterizasyon laboratuvarında üç teknik mevcuttur: Doppler akım hızı, termodilüsyon aracılı ortalama geçiş süresi (Tmn) ve termodilüsyon aracılı mutlak akım ölçümü.



Şekil 7: CFR çalışmaları

Birçok farklı çalışmada optimal KAR kesme değeri farklı olarak kullanılmış olup halen ortak bir konsensus oluşmamıştır (Şekil 7). 2020 yılında Avrupa Kalp Cemiyeti tarafından yayınlanan uzman görüş raporunda (50) kesme değeri olarak $CFR < 2$ belirlenmiştir. Ancak halen otörler arasında mutlak bir değer konusunda fikir birliği yoktur ve CFR 2-2.5 arası borderline bölge olarak kabul edilmektedir.

Genel olarak, hiperemiyi indüklemek ve KAR elde etmek için adenoazin, regadanozon ve papaverin gibi endotelden bağımsız vazodilatörler kullanılır. Yine de, endotel bağımlı mikrovasküler fonksiyon, asetilkoline (Ach) (CFR-Ach) yanıt olarak intrakoroner akım Doppler ile KKA'daki değişim yüzdesi değerlendirilerek değerlendirilebilir (75). İntrakoroner Ach uygulamasından sonra bazale kıyasla KKA' da %50'nin üzerinde bir artış, korunmuş endotelial bağımlı mikrovasküler fonksiyonun göstergesi olarak kabul edilir (76). Ach ve adenoazin vasküler disfonksiyonun farklı mekanizmalarını tanımlamasına rağmen, büyük popülasyon çalışmaları bu mekanizmaların bir arada var olabileceğini göstermiştir. Bu nedenle, mikrovaskülatürdeki farklı alanları araştıran fizyoloji teknikleri, dışlayıcı olmaktan çok tamamlayıcı bile olabilir (20).

KAR obstruktif olmayan KAH, obstruktif KAH , akut koroner sendrom, koroner revaskülarizasyon ve kardiyomiyopatiler başta olmak üzere bir çok patolojide mikrovaskülatür hakkında önemli bilgiler vermekle beraber prognoz açısından da

öngördürücüdür. Özetle, KAR, otoregülasyonu bozma etkisine sahip bir dizi fonksiyonel ve yapısal anormalliği yansıtabilir. Bunlara endotelial bozulma, düz kas disfonksiyonu, vasküler yeniden şekillenme, kapiller yatakta seyrelme, mikrosirkülasyonun ekstravasküler kompresyonu ve lümen tıkanması dahildir. Bununla birlikte, KAR tek başına bu patolojik mekanizmaların yeterli bir şekilde ayırt edilmesine izin vermez. Ölçümler için adenoazin kullanılırsa endotel disfonksiyonunun katkısı gözden kaçacaktır. Bu nedenle, bundan şüphelenildiğinde veya kapsamlı bir yaklaşımın parçası olarak CFR-Ach ölçümü önerilir.

KAR, epikardiyal ve mikrovasküler alanlar ve yaygın KAH'ın etkisi hakkında genel bilgi sağlar, ancak bu alanlardan hangisinin kan akımındaki bozulmanın ana nedeni olduğunu ayırt edemez. KAR, bozulmuş hemodinamik koşulların farklı paternlerini ayırt edebilmek için diğer tamamlayıcı fizyoloji indekslerine ihtiyaç duyar (77). KAR 'ın bir diğer önemli sınırlaması, yalnızca hiperemi altında elde edilen diğer fizyoloji endekslerinin aksine, dinlenme sınır koşullarına yüksek bağımlılığıdır. Bu, KAR 'ın sınırlamalarının üstesinden gelebilecek başka tekniklerin geliştirilmesine yönelik araştırmaların olmasının nedenlerinden biridir. Buna örnek olarak önce non-invaziv teknikten ve daha sonra intrakoronar ölçümlerden (78) faydalanarak akım tabanlı bir fizyoloji indeksi olan koroner akım kapasitesidir (KAK) (coronary flow capacity-CFC) . KAK, akım rezervi ve hiperemik akımı tamamlayıcıdır ve obstrüktif KAH, yaygın ateroskleroz ve KMD'yi kapsayan ancak KAR 'ın hemodinamiyle ilgili temel sınırlamalarının üstesinden gelen çeşitli İKH alt gruplarında miyokard iskemisine tanısall bir yaklaşım sağlar. KAK, majör olumsuz kardiyovasküler olaylarla güçlü bir ilişki göstererek KAR'ın prognostik kapasitesini iyileştirmiştir (78).

KAR 'ın bazı patolojileri gözden kaçırmayı düşüncesiyle mikrovasküler direncin tespiti için kullanılan farklı parametreler de mevcuttur.

C.5.b.2. Mikrodolaşım direnci indeksi (Index of microcirculatory resistance) (IMR):

Mikrodolaşım direnci indeksi (IMR), ticari olarak mevcut basınçlı tel sistemlerinden birinin (Abbott Vascular, Santa Clara, California) hem koroner basıncı hem de akımı ölçme yeteneğinden yararlanan, invaziv, tel tabanlı bir koroner mikrovasküler fonksiyon ölçümüdür. Basınç sensörü aynı zamanda bir termistör olarak da hareket edebildiği için , koroner arterden enjekte edilen oda sıcaklığındaki salinin ortalama geçiş süresini (T_{mn}) hesaplamak için termodilüsyon tekniği kullanılarak akım tahmini yapılabilir . IMR , tipik olarak intravenöz adenosin ile indüklenen maksimal hiperemi sırasında distal koroner basıncın ölçülmesi ve

Tmn ile çarpılmasıyla ölçülür, çıkan sonuç Units olarak ifade edilir ve kesme değeri olarak 25U genel kabul görür (29). IMR ilk olarak bir hayvan modelinde doğrulanmıştır (79) . Tekrarlanabilirliği daha sonra insanlarda da gösterilmiş ve koroner akım rezervinin (80) aksine kalp hızı, kan basıncı ve sol ventrikül kontraktilesindeki değişikliklerden bağımsız olduğu bulundu . IMR'nin klinik uygulamaları, obstrüktif epikardiyal koroner hastalığı olmadığı saptanan, göğüs ağrısı ve/veya anormal stres testleri olan stabil hastaları değerlendirmedeki rolünü içerir. Düşük KAR ile bağlantılı olarak yüksek bir IMR'nin olumsuz klinik sonuçları öngördüğü bulunmuştur (81) . Perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan stabil hastalarda, yükselmiş IMR, troponin yükselmesini ve periprosedürel miyokard infarktüsünü (MI) (82) öngörmektedir . Bununla birlikte, IMR'nin en çok çalışıldığı klinik durum ST-segment yükselmeli miyokard enfarktüsüdür (STEMI). STEMI ile başvuran hastalarda, primer PKG yapıldıktan hemen sonra IMR hızlı ve güvenli bir şekilde ölçülebilir. Çok sayıda araştırmacı grubu, bu ortamda ölçülen IMR'nin biyobelirteç yükselmesi, pozitron emisyon tomografisi ve KMR (83) ile korele edildiğinde infarktüs boyutuyla ilişkili olduğunu bulmuştur . Ayrıca IMR, STEMI'den 3 ve 6 ay sonra sol ventrikül fonksiyonunun iyileşmesini öngörür. Primer PKG ile tedavi edilen 253 STEMI hastasını içeren büyük bir çalışmada işlem sırasında ölçülen IMR, uzun süreli sağkalımın tek bağımsız öngördürücüsüken, KAR gibi diğer geleneksel mikrovasküler hasar ölçümleri sınıfta kalmıştır (84).

C.5.b.3. Hiperemik mikrovasküler direnç indeksi (Hyperaemic microvascular resistance index) (HMR)

HMR, hiperemi sırasında , distal koroner basınç ile distal Doppler ortalama tepe akım hızı arasındaki oran olarak tanımlanır ve bu nedenle mmHg/cm/s olarak ifade edilir. (85) Termodilüsyon ile ölçülen akımın aksine Doppler akım hızının, perfüze edilen miyokardiyal alan büyüklüğü için normalize edilmektedir (78). Koroner arterlerdeki akım hızı, arteriyel yatağın toplam enine kesit alanında bir artışa eşlik eden ve yan damarların çıkmasıyla beraber ana damar çapındaki azalma nedeniyle her bifurkasyonda sadece hafifçe azalır. Koroner arterlerin yan dal vermesiyle birlikte koroner çaptaki azalma, perfüze miyokardiyal kütle miktarı ile doğrudan ilişkili olduğundan, akım hızı, perfüze edilen miyokardiyal alan büyüklüğü için düzenlenir (86). HMR için net bir kesme değeri belirlenmemiştir ancak en sık kabul gören $HMR > 1.9$ patolojik olarak kabul edilmiştir (50). Beklendiği gibi, ilk çalışmalar HMR ve IMR'nin üstün tekrarlanabilirliğinin yanı sıra hastanın hemodinamik durumundaki değişikliklere rağmen etkilenmediğini göstermiştir (80). Ayrıca, KAR'ın aksine, epikardiyal

hastalık varlığında da mikrovasküler fonksiyonu değerlendirmek için kullanılabilir. Bununla birlikte, koroner *wegde* basıncının, kollateral akımın derecesi için bir gösterge olarak ölçülmesi veya tahmin edilmesi gerekir (87). İki mikrovasküler rezistans indeksini araştıran klinik çalışmalar halen oldukça seyrek ve esas olarak infarktüs sonrası mikrovasküler obstrüksiyon oluşumuna odaklanır (88) iken normal koronerleri olan hastalarda prognostik değerleri halen yeterli değildir.

Anlık hiperemik diyastolik hız basınç eğimi (The instantaneous hyperemic diastolic velocity pressure slope (IHDVPS)), Sıfır akım basıncı (Zero flow pressure (Pzf)), koroner dalga yoğunluğu analizi (coronary wave intensity analysis (cWIA)) gibi parametreler de farklı avantajları nedeniyle çeşitli amaçlarla kullanılmış ancak halen yaygınlık kazanmamıştır (tablo 4).

Tablo 4: İnvaziv fonksiyonel testler

	Formül	Teknik	Mikrosirkülatuar Yeniden Şekillenme	Kapiller seyrelme	Endotel bağımlı disfonksiyon	Endotel bağımsız disfonksiyon	Mikrovasküler bası	Mikrosirkülatuar tıkanma
CFR	Hiperemik akım/bazal akım	Termodilüsyon ya da doppler akım hızı	+	+	-	+++	++	++
HMR	Pd/APV hiperemi altında	Doppler akım hızı	++	++	-	-	++	+++
IMR	$P_d \cdot T_{mm}$ hiperemi altında	Termodilüsyon	+	+	-	-	++	+++
IHDVPS	$y = a + \beta x$ eğimi	Doppler akım hızı	+++	+++	-	-	?	++
Pzf	$y = a + \beta x$ X eksenini-0 kesişimi	Doppler akım hızı	-	-	-	-	+++	+++
WIA	Dalgaların sayılması ve ayrılması	Doppler akım hızı	++	++	-	-	++	++
Ach test	Doppler akım hızındaki varyasyonlar ve EKG değişiklikleri	Farmakolojik	-	-	+++	-	-	-

(CFR: coronary flow reserve, HMR: hyperemic microvascular resistance, IMR: index of microvascular resistance, IHDVPS: instantaneous hyperemic diastolic velocity pressure slope, Pzf: zero flow pressure, WIA: wave intensity analyses)

Mikrovasküler yatağın değerlendirilmesi, basınç ölçümlerinin koroner kan akışıyla orantılı hale geleceği şekilde maksimal hipereminin indüklenmesine dayanır . Adenozin, kateter laboratuvarında hiperemi sağlamak için en sık kullanılan ilaçlardan biridir. Adenozin kullanımının hem intrakoroner (IK) hem de intravenöz (IV) yöntemleri, IV yöntemi mevcut altın standart olarak kabul edilmesine rağmen, gerekli hiperemiği sağlayabilir (89). Bununla birlikte, IV uygulama, ardışık lezyonlar veya koroner arterler yaygın hasta olması

durumlarında pull-back yapabilme potansiyeli gibi çeşitli pratik avantajlar sunsa da, IV adenosin uygulaması, daha büyük miktarda adenosin kullanılması nedeniyle daha fazla zaman alıcı ve maliyetli olabilir. Bu nedenle, IK uygulaması, KAR değerlendirilmesinde potansiyel olarak daha çekici bir seçenektir.

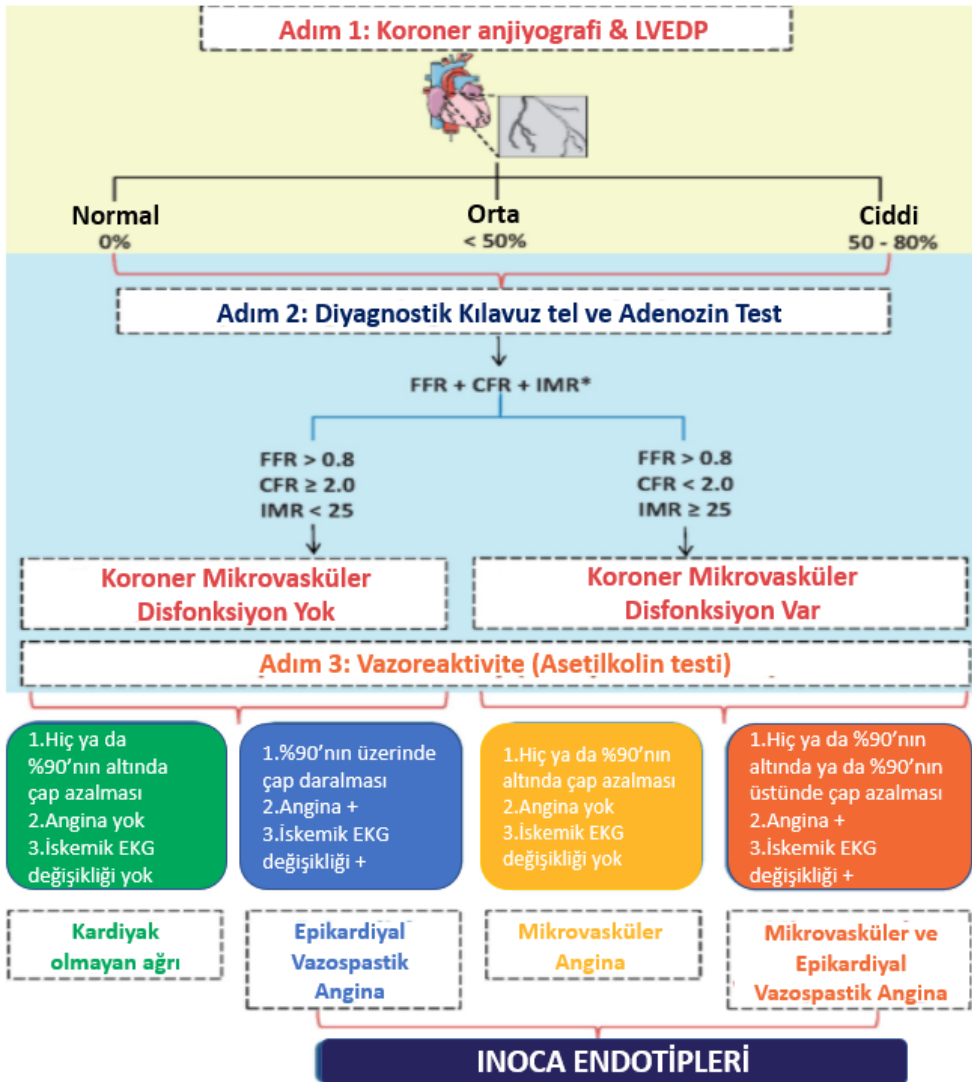
Daha önceki çalışmalar, maksimum vazodilatasyon sağlamak için IV doz olarak standart 140 µg/kg/dk ve IK adenosin kullanımında artan dozlarda sol koroner arter için 16 µg ve sağ koroner arter için 12 µg'lik maksimum adenosin dozunu önermişti (90) . IK adenosin dozlaması için mevcut öneriler, sağ koroner arterde 40 µg ve sol koroner arterde 60 µg'dir ve dozları kademeli olarak 30 µg artırarak maksimum 150 µg'ye çıkarır (91). Geriye kalan önemli ve tartışmalı bir soru, IK yolun IV yolu ile karşılaştırıldığında maksimal hiperemi üretmede etkili olup olmadığıdır. Genel olarak, IC adenosin IV adenosin ile karşılaştırıldığında daha düşük etkinlik ile ilişkilendirilmiştir . Ancak bugüne kadar yapılan çoğu çalışmada farklı metodolojiler ve adenosin dozları kullanılmıştır. Leone ve ark. (92) artan adenosin dozları kullanarak IV adenosine kıyasla IK adenosinin efektifliğini araştırdı. Daha yüksek IK dozlarında FFR'de bir azalma olmasına rağmen, mutlak fark (ve klinik anlamlılık) ihmal edilebilir düzeydeydi (60-µg ortalama FFR, 0.88 ve 300-µg ortalama FFR, 0.87). Önemli olarak, IK dozu arttıkça atriyoventriküler (AV) blok insidansı arttı (hastaların yaklaşık %25'i). Bu nedenle, bugüne kadar yapılan çalışmalardan, IV uygulama yolunun, geleneksel IK dozları ile karşılaştırıldığında maksimum hiperemiye ulaşmak için daha büyük bir etkinliğe sahip olmasına rağmen, bunun klinik ortamda ne kadar önemli olduğu tartışmalıdır. Ayrıca IV adenosin kullanımı intrakoroner yoldan daha fazla sistemik yan etki ile ilişkilidir (93). Mevcut veriler ışığında maksimal hiperemi oluşturma konusunda iki kullanım yolu da etkin görünmektedir.

C.5.b.5 İntrakoroner asetilkolin testi

Koroner arter sistemi içinde, Ach hem endotel hem de vasküler düz kas tabakalarında muskarinik reseptörlere sahiptir. Normal koşullar altında, Ach uygulaması endotelden nitrik oksit salınımını indükleyerek vazodilatasyona neden olurken, endotel disfonksiyonu varlığında düz kas hücrelerinin aracılık ettiği paradoksal bir vazokonstriksiyona yol açar. Endotel bağımlı KMD tanısı, Ach uygulamasını takiben, önemli epikardiyal vazokonstriksiyon olmaksızın iskemik EKG değişiklikleri (genellikle ST-segment depresyonu) ile birlikte hastanın semptomlarının ortaya çıkması ve nitrogliserin uygulamasından sonra semptomların geçmesiyle saptanır (43). Miyokardiyal laktat

ekstraksiyon oranının ek ölçümü (laktat konsantrasyonundaki koroner arteriyel-venöz farkın arteriyel konsantrasyona oranı), provokatif testler sırasında ACh'nin neden olduğu mikrovasküler miyokard iskemisini doğrulamak için bir belirteç olarak kabul edilir. Asetilkolin infüzyonu esnasında epikardiyal koroner arterlerde $>90\%$ spazm meydana gelmesi vazospastik angina için spesifik bir durum olmakla beraber, koroner arterlerde görünür spazm olmaksızın iskemik EKG değişikliği ve hastanın anginal semptomu olması ise mikrovasküler spazm açısından değerlidir (94).

Tanı algoritması *Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS)* (66) tarafından Şekil 8'deki gibi özetlenmiştir.



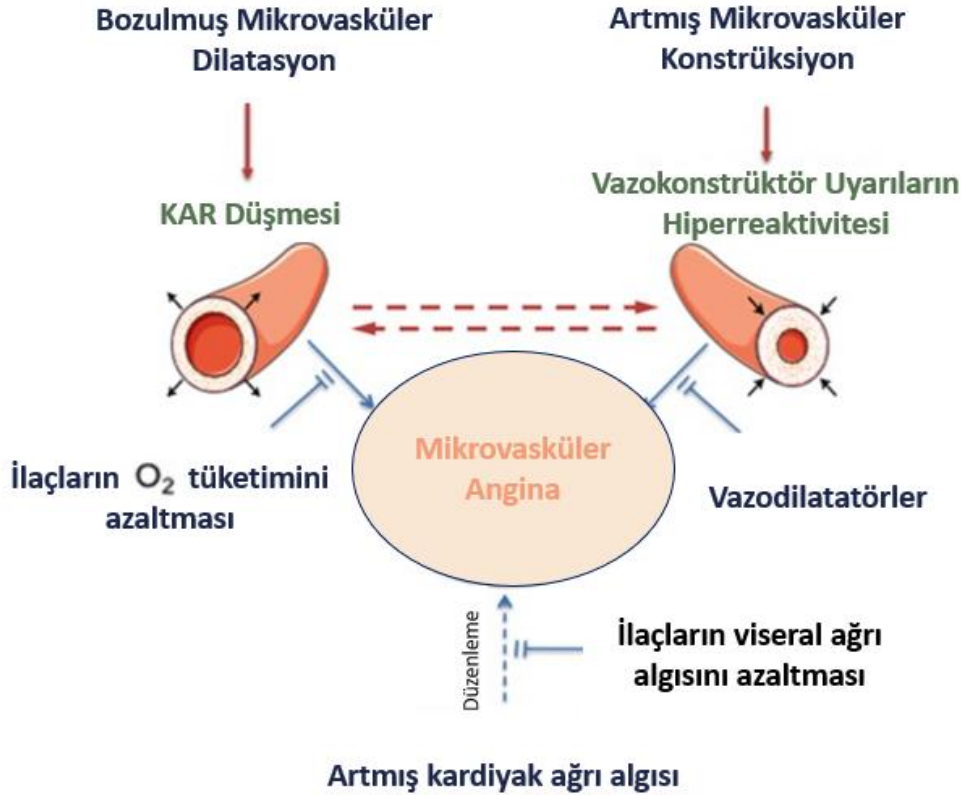
Şekil 8: Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon Tanı Algoritması

(LVEDP : sol ventrikül diyastol sonu basıncı, FFR: fractional flow reserve, CFR: coronary flow reserve, IMR: index of microvascular resistance)

D. Tedavi

INOCA terimi artık daha bilinir olması ve gerek invaziv gerek non-invaziv tetkiklerle tanınabilmesine rağmen günlük pratikte halen yeterince farkındalık yaratamamıştır. Anginal semptomları olması nedeniyle koroner anjiyografi yapılan birçok hastada koroner arterlerinde anlamlı obstruksiyon saptanmaması nedeniyle hastalara yeterli medikal tedavi uygulanmamakta; aynı zamanda non-kardiyak göğüs ağrısı tanısıyla farklı branşlar tarafından da birçok kere değerlendirilmektedir. Sonuç olarak, bu hastalar için tekrarlayan angina yaşam kalitesinde azalmaya neden olmakta; şikayetlerin devamı da tekrarlayan hastaneye yatışlarına, gereksiz koroner anjiyografilere (95) ve ayrıca olumsuz klinik olaylara yol açmaktadır.

INOCA'lı hastalarda semptomların tedavisi, hastaların heterojen bir grubu temsil etmesi ve randomize çalışmaların eksikliği nedeniyle zordur. Standart anti-iskemik tedavi genellikle hayal kırıklığı yaratan sonuçlar verir (96).



Şekil 9: Koroner Mikrovasküler Disfonksiyon mekanizmaları

Anginaya sebep olan patolojiyi anlamak sorunun çözümündeki esas nokta olmaktadır. Hastanın anginal semptomlarının nedeni mikrovasküler angina mı vazospastik/mikrovasküler angina mı olduğu tedavisi açısından önem arz etmektedir. Alt grupların ayrımı yapılmadan verilen tedavilerden fayda gören hastalar olabildiği gibi semptomlarında artma olan hasta grupları da olmaktadır. Bu sorun CorMicA çalışmasıyla (97) irdelenmiştir. Hastalar mikrovasküler angina, mikrovasküler spazm ve non-kardiyak göğüs ağrısı gruplarına ayrılmış ve tedaviler hedefe yönelik olarak verilmiştir (Şekil 10). 151 hasta randomize edilerek bir gruba tanısal anjiyografi sonrasında koroner reaktivite testleri yapılmış, INOCA subgrubu belirlenmiş ve bu yönde tedavi verilmiş. Tedavi etkinliği Seattle Angina Skorlama (SASS) ve EQ-5D-5L indeksi ile karşılaştırılmış, birincil sonlanım noktası olarak yaşam kalitesinde artış belirlenmiş. Fonksiyonel testlerin uygulandığı hasta grubunda istatistiksel anlamlılığa ulaşan ($p<0.05$) şekilde klinik fayda saptanmış. Aynı zamanda sekonder sonlanım noktalarında invaziv fonksiyonel testlerin güvenilirliğine de bakılmış ve fonksiyonel test yapılan hasta grubunda yalnızca bir hastada Ach sonrasında atriyal fibrilasyon gelişmiş ancak müdahale ile sekelsiz iyileşme sağlanmış. Halen daha fazla veriye ihtiyaç olmasına rağmen bugüne kadar yapılan gözlemler invaziv fonksiyonel testlerin güvenli olduğu yönündedir (97).

D.1.Yaşam tarzı değişikliği

Koroner ateroskleroz ve endotel disfonksiyonunun sıkı birlikteliği nedeniyle INOCA grubundaki tüm hastalarda, risk faktörlerini ele almak, semptomları azaltmak ve yaşam kalitesini ve prognozu iyileştirmek için yaşam tarzına yönelik değişiklikler gereklidir. Anti-inflamatuar, vegan veya Akdeniz gibi spesifik diyetlerin semptomatik koroner vasküler disfonksiyonu iyileştirme yeteneği bilinmemektedir. Ancak obeziteye dikkat edilmelidir. Genellikle nispeten genç olan bu hasta grubunda hastaların çalışma hayatında stresle başa çıkabilmesi, semptomların kronik ve tekrarlayan doğası gereği özellikle önem arz etmektedir (50).

D.2. Risk faktörü yönetimi

Geleneksel kardiyovasküler hastalık risk faktörleri hipertansiyon, dislipidemi, sigara ve diyabet, koroner mikrovasküler ve vazospastik disfonksiyon patolojisine ve dolaşımın yapısal yeniden şekillenmesine katkıda bulunabilir. Kan basıncı sıkı kontrolünün temel hedefi, mikrovasküler değişikliklerin ilerlemesini önlemek ve anginal semptomların sıklığını ve yoğunluğunu azaltmaktır (98).

D.3. Anti-Anginal Tedaviler

INOCA hastalarında olduğu gibi revaskülarizasyon yapılan hasta gruplarında da anginal semptomlar 2-3 yıl sonra tekrarlamakta ve yaşam kalitesinin bozulmasına neden olmaktadır (32). Bu durum anti-anginal tedavini her hasta grubunda önemine dikkat çekmektedir. Bu bölümde güncel kılavuzlarda yer alan anti-anginal standart tedaviden ziyade INOCA hasta grubunda etkili olduğuna dair verilerin olduğu tedavilerden bahsedilecektir.

INOCA tedavisinin CorMicA pilot çalışmasındaki veriler ışığında alt gruplarda önerilen tedavi şeması aşağıdadır (Şekil 10).



Şekil 10: CorMicA çalışmasında uygulanan tedavi algoritması

(ACEi: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü)

Birçok kardiyovasküler ilaç anti-anginal tedavi için farklı çalışmalarda test edilmiştir. Anti-anginal tedavinin temel olarak etkinliği miyokardiyal oksijen tüketiminin azaltılması, düz kas hücrelerinde gevşeme ve özellikle mikrovasküler yataktaki damarların yeniden şekillenmesinin engellenmesidir. Daha önce yapılan INOCA grubundaki hastalardaki anti-anginal medikasyonların çalışma prensipleri özetlenmiştir (Tablo 5).

Tablo 5: Anti-anginal tedaviler ve etki mekanizmaları

Tanı	Tedavi	Etki mekanizması	Referans
MVA	Beta-bloker (nebivolol)	• Miyokardiyal O₂ tüketiminde azalma • Antioksidan etkiler	99
	Kalsiyum kanal blokeri (amlodipin)	• Düz kas hücrelerinde gevşeme • Miyokardiyal O₂ tüketiminde azalma	100
	Ranolazin	• MVA ve düşük CFR'lı hastalarda mikrovasküler perfüzyon rezerv indeksine (MPRI) artış	101
	Trimetazidin	• Hücrel hemostaz sürecinde hücrenin iskemi tolerasında artış	102
	ACE inhibitörü (Enapril)	• CFR'da artış • İş yükünde azalma • Küçük damar remodellingini engelleme	103
VSA/MVS	Nitratlar (Isosorbid mononitrat)	• Spontan veya indüklenmiş koroner spazm esnasında epikardiyal koronerlerde dilatasyon • O₂ tüketiminde azalma	104
	Kalsiyum kanal blokeri (amlodipin)	• Spontan veya indüklenmiş koroner spazmda düz kas hücrelerinde gevşeme • O₂ tüketiminde azalma	
	Nicorandil	• Potasyum kanallarının aktivasyonu ile mikrovasküler yatakta dilatasyon	105
MVA+VSA /MVS	Kalsiyum kanal blokeri (amlodipin/verapamil/diltiazem)	• Düz kas hücrelerinde gevşeme • Miyokardiyal O₂ tüketiminde azalma	
	Nicorandil	• Potasyum kanallarının aktivasyonu ile mikrovasküler yatakta dilatasyon	
	Trimetazidin	• Hücrel hemostaz sürecinde hücrenin iskemi tolerasında artış	
	ACE inhibitörü	• CFR'da artış • İş yükünde azalma • Küçük damar remodellingi engelleme	
	Statin (Rosuvastatin)	• Koroner endotelial fonksiyonlarda düzelme • Vasküler inflamasyonun azaltılmasıyla pleotropik etkiler	106

D.4. İlaç Dışı Tedaviler

D.4.a Transkütanöz Elektriksel Sinir Stimülasyonu (TESS)

Avrupa Kalp Cemiyeti tüm medikal tedavilere karşı dirençli angina tedavisi için IIB öneri ile transkütanöz elektriksel sinir stimülasyonunu (TESS) önermiştir (107). Küçük bir çalışmada MVA grubunda da denenmiştir (108).

D.4.b. Koroner Sinüs Daraltma Cihazı (Coronary Sinus Reducer System)

Kardiyoloji pratiğinde ilaçlar ve ilaç dışı tedavilerin etkinliği ölüm, miyokard infarktüsü, inme, kalp yetersizliği gibi sert sonlanım noktalarıyla değerlendirilmektedir. Ancak hayat kalitesi de oldukça önemlidir. Bu nedenle anginanın tedavisi de hasta için oldukça önemlidir. Bu mantık çerçevesinde yapılan revaskülarizasyona uygun koroner arter darlığı olmayan ve medikal tedavilere rağmen Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti sınıf 3-4 anginası olan 104 hastada koroner sinüs daraltma cihazı uygulandı. Randomize kontrollü yapılan bu çalışmada cihazın implante edildiği grup 3 yıllık takip süresinde anginal semptomların gerilemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde fayda görmüştür (109). Bu çalışma INOCA hasta grubuna spesifik yapılmamış olmasına rağmen umut verici ilaç dışı tedaviler arasında gözükmekte ve daha büyük gruplarla olan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

IV.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı 07.12.2021-Şubat 2022 tarihleri arasında başvuran; KKAH şüphesi ile MPS yapılan ve iskemi saptanması nedeniyle koroner anjiyografi planlanan 21 hasta dahil edildi. Hastaların tıbbi özgeçmişleri ve kronik hastalıklarına ilişkin bilgiler poliklinik muayeneleri sırasında alınan anamnez formlarından elde edildi.

Hastalara miyokard perfüzyon sintigrafisi çekimi İstanbul Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'nda bulunan GE Healthcare Discovery NM/CT 670 cihazı ile yapıldı. Testten en az 48 saat önce beta bloker, nitrat ve kalsiyum kanal blokeri gibi test sonucunu etkileyebilecek ilaçlara ara verildi. Çalışmaya MPS yapılmış hastalar alınmış olup, hastanın MPS sürecine dahil olunmadı. Hastaların istirahat ve stres single-photon emission computed tomography (SPECT) çalışması aynı gün protokolü ile technetium-99m methoxyisobutylisonitrile (Tc-99m MIBI) gated miyokard perfüzyon sintigrafisi protokolü kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Stres çalışmasında hastalara Bruce protokolüne göre yürüme bandı ile egzersiz stres testi uygulanmıştır. Bu test sırasında hastanın yaşına göre saptanan maksimum kalp hızının %85'ine ulaşıldığında 925 MBq Tc-99m MIBI I.V. olarak verilmiş ve bunu takiben 30 dakika sonra SPECT görüntüleri istirahat çalışması ile aynı yöntemler kullanılarak elde edilmiştir. Efor yapamayan hastalarda ise 140mcg/kg/dk dozunda adenozinin 6 dakikalık infüzyonu ortasında 10 mCi Tc 99m MIBI'nin i.v enjeksiyonundan sonra 45. dakikada egzersiz GATED SPECT görüntüleri elde edildi. Yaklaşık 3 saat sonra 24 mCi Tc-99m MIBI istirahatte intravenöz olarak enjekte edildi. Enjeksiyondan bir saat sonra istirahat gated SPECT görüntüleri alındı. Elde edilen SPECT görüntüleri iki nükleer tıp uzmanı tarafından değerlendirilmiştir.

Hastalarda koroner arter lümenini %30 ve üstünde daraltan plak olmaması durumunda Doppler ve IKEKG ölçümleri yapıldı. Diyagnostik koroner anjiyografi sonrası, 6F ve 7F deliksiz kılavuz kateter, koroner artere selektif yerleştirildi. İntravenöz sistemik heparizasyonu (7000-10000 U bolus doz, ACT 250- 350 sn olacak şekilde) takiben, 0.014 inç sensör uçlu basınç kaydedici tel (ComboWire XT, Philips Volcano Corporation, San Diego, CA, USA) ile akım paterninin optimal olduğu lokasyonda koroner arterde park edilerek ölçümler yapıldı. İntrakoroner Doppler ölçümleri sol ön inen arter (LAD), circumflex arter (Cx) , sağ koroner arter (RCA) için ayrı ayrı yapıldı. Bazal basınç ölçümleri yapıldıktan sonra

intrakoronar adenozin sağ koroner arterde 40 µg ve sol sistemde 60 µg olarak uygulandı ve maksimal hiperemi elde edilene kadar dozlar kademeli olarak 30 µg artırılarak maksimum 150 µg'ye yükseltildi.

İntrakoronar EKG çekimleri DONGJIANG ECG-11D cihazıyla hastanın ekstremitelerine derivasyonlarına problar takılarak ve V1 derivasyonuna intrakoronar 0.014 inç *floppy* tel aracılığıyla bağlantı kurularak yapıldı. Adenozin dozlaması Doppler protokolünde maksimal hiperemi elde edilen dozlarda uygulandı.

Her hastada 3 normal epikardiyal arterde basınç + akım sensörlü tel (ComboWire) yapılan ölçümlerin ComboMap konsoluna aktarılan kayıtlarının değerlendirilmesi ile Doppler parametreleri hesaplandı.

İKEKG kayıtları Matlab R2021b programı üzerinde açık kaynak kodlarından faydalanarak oluşturduğumuz piksel bazında renk tanıma temelli yazılım aracılığıyla bilgisayar ortamına aktarıldı. Seçilen segmentler nicel analiz öncesi parazitlerden arındırıldı. Amplitüd kontrolü ve temporal kalibrasyon en az üç EKG segmenti üzerinde belirlenen anahtar noktalar ve en az iki farklı gözlemci tarafından doğrulandı. İstenilen alanlar J noktası ve izoelektrik hattın manuel olarak belirlenmesinin ardından integral ile bulundu.

Dahil edilme kriterleri:

18-70 yaşları arasında; KKAH şüphesi olup miyokard perfüzyon sintigrafisinde koroner arter hastalığı ile ilişkili iskemi aşağıdaki dışlama kriterlerine sahip olmayan hastalar çalışmaya alındı.

Dışlama kriterleri:

- Daha önceden bilinen obstruktif KAH
- Önceden geçirilmiş koroner arter by-pass cerrahisi
- Kalp yetersizliği
- Sol dal ve sağ dal bloğu
- Kronik hipoksiye sebep olacak kronik akciğer hastalığı
- Anemi (Hemoglobin <10 g/dL)

- Aktif malignite
- Aktif enfeksiyon
- Morbid obezite
- Periferik arter hastalığı olan hastalar
- Miyokard perfüzyon sintigrafisi çekimine uygun olmayan hastalar
- Pacemaker ritminde olan hastalar

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS version 22 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) programı kullanılarak yapıldı. Hemodinamik sürekli değişkenler $\pm$ ortalama standart sapma olarak ifade edildi. Sınıflandırılan veriler sayı ya da sıklık olarak ifade edildi. Koroner hemodinamik parametreler ve intrakoroner EKG parametreleri arası ilişkiler Pearson korelasyon analizi veya lineer regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. P değeri < 0.05 olması anlamlı kabul edildi.

V.BULGULAR

Çalışmaya katılan hastalar ile ilgili klinik ve demografik özellikler **Tablo 6**'da sunulmuştur. Hastaların yaş ortalaması $59,1 \pm 9,0$ yıl, % 80'i kadın idi. Her hastada invaziv değerlendirme öncesi iskemi için pozitif efor testi vardı ve SPECT'te iskemik miyokardiyal bölge gösterilmişti.

Tablo 6. Hastaların klinik ve demografik özellikleri	
Hasta Sayısı	21
Yaş,yıl	59.1 ± 9.0
Kadın Hasta (n, %)	19 (% 80)
Hipertansiyon (n, %)	19 (% 90)
Diyabet (n, %)	8 (% 38)
Aile Hikayesi	5 (% 23)
Sigara	4 (% 19)
Hiperlipidemi	4 (% 19)
Pozitif efor testi	21 (% 100)
SPECT'te iskemik bölge	21 (% 100)
KAG'de koronerler normal	21 (% 100)
<i>İlaç Kullanımı</i>	
Beta Bloker	17 (% 80)
ACEi/ARB	15 (% 71)
KKB	5 (% 23)
Anti agregan	9 (% 42)
Statin	11 (% 52)
İnsülin	3 (% 14)
Oral Antidiyabetik	7 (% 33)
<i>Anginal semptom</i>	
Efor anginası	21 (% 100)
İstirahatte angina	10 (% 47)

Koroner içi hemodinamik ölçümler:

Hastaların her birinde anjiyografik olarak normal olduğu görülen 3 major epikardiyal koroner arterden basınç ve akım sensörlü tel (ComboWire) ile kayıtlar alınarak ComboMap konsolunda analiz edildi. Tüm majör koroner arter ölçümleri birlikte değerlendirildiğinde (63 ölçüm) ortalama koroner arter bazal akım hızı 22.53 ± 5.95 cm/sn, hiperemik hız 59.63 ± 13.05 cm/sn, KAR 2.34 ± 0.65 , bazal mikrovasküler resistans 4.51 ± 1.22 mmHg.cm⁻¹.sn, hiperemik mikrovasküler resistans 2.01 ± 0.56 mmHg.cm⁻¹.sn ve arteriyoler resistans indeksi 2.50 ± 1.03 bulundu. Yapılan hemodinamik ölçümler koroner arterler arasında (LAD, sağ koroner ve sirkumfleks arterler) küçük farklar gösterse de aralarındaki farklar anlamlı değildi (Tablo 7).

Tablo 7: Koroner arterlere göre hemodinamik parametreler				
	LAD (n=21)	RCA (n=21)	CXA (n=21)	p
APVB	21,95±5,82	21,80±4,98	23,85±6,95	AD
APVH	49,80±13,11	52,32±13,79	49,57±12,67	AD
KAR	2,34±0,58	2,47±0,80	2,20±0,55	AD
BMR	4,61±1,23	4,54±0,92	4,37±1,49	AD
HMR	2,05±0,64	1,92±0,50	2,04±0,55	AD
ARI	2,55±0,90	2,61±0,92	2,33±1,25	AD

SPECT ile saptanan miyokardiyal iskemi, koroner hemodinami ve intrakoroner EKG ilişkileri

Noninvaziv testlerin (Efor testi ve SPECT) işaret ettiği miyokardiyal iskemi bölgesini perfüze eden arter ve diğer iki (non-iskemik bölge) arter koroner içi basınç/akım ve EKG (*intra-coroner* EKG, IKEKG) kayıtları karşılaştırıldı. İskemik bölge arterinde non-iskemik bölge arterlerine göre koroner içi hiperemik akım hızı (APVH) düşük ($45 \pm 12,68$ ve $53,45 \pm 12,44$ cm/sn,) ve koroner akım rezervi (KAR, CFR) yüksek bulundu ($2,09 \pm 0,39$ ve $2,46 \pm 0,72$,). Her ikisinde de farklı anlamlı idi (sırayla $p= 0.014$ ve $p= 0.011$). Hiperemik mikrovasküler resistans (HMR) iskemi

arterinde diğerlerine göre anlamlı olarak yüksekti (2.26 ± 0.63 ve 1.87 ± 0.48 mmHg.cm⁻¹.sn, p= 0.009).

IKEKG kayıtlarında bazal ve hiperemik ST segment seviyeleri arasındaki fark (delta ST) iskemik bölgede non-iskemik bölgeye göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırayla 0.30 ± 0.34 ve 0.06 ± 0.10 mV; p= 0.001). İskemik olan ve olmayan bölgelere ait diğer IKEKG parametreleri arasında anlamlı fark görülmedi (**Tablo 8**).

Tablo 8. İskemik ve non-iskemik bölge koroner arterlerinde hemodinami ve IKEKG parametreleri

	İskemik (n=21)	Non-iskemik (n=42)	P
APVB cm/s	21,6±5,0	23±6	0,380
APVH cm/s	45,0±12,6	53,0±12,4	0,016
KAR	2,09±0,39	2,46±0,72	0,011
BMR mmHg.cm ⁻¹ .s	4,6±1,2	4,00±1,24	0,592
HMR mmHg.cm ⁻¹ .s	2,26±0,62	1,87±0,48	0,009
ARI mmHg.cm ⁻¹ .s	2,30±0,81	3,00±1,12	0,404
DELTA-ST mV	0,30±0,34	0,06±0,10	0,001

Delta-ST ve koroner hemodinamik parametre ilişkileri

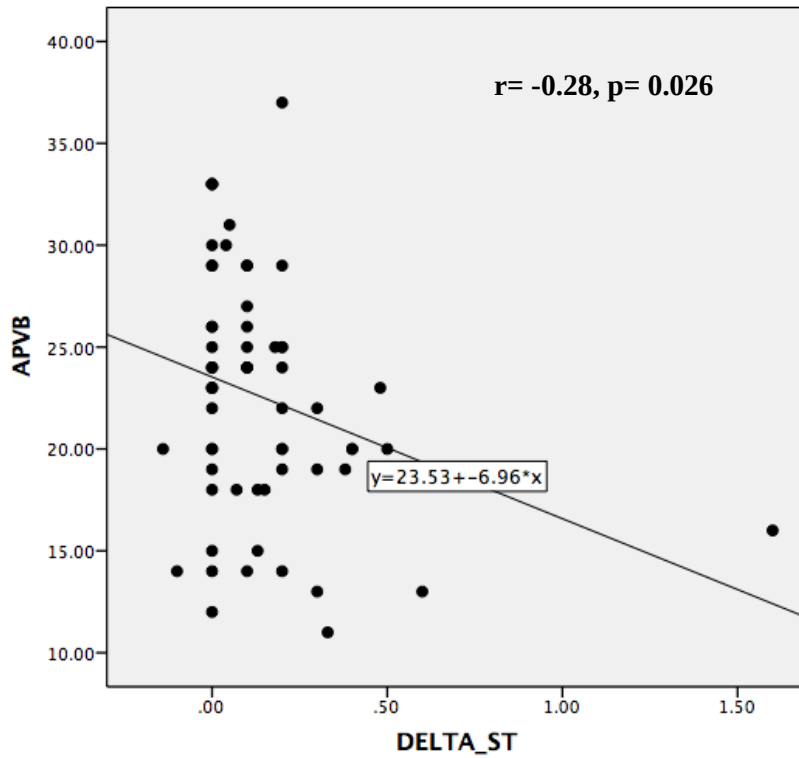
İncelenen gruptaki 21 hastanın her 3 damarında bazal ve hiperemik şartlarda yapılan toplam 63 eşlenik ölçümden elde edilen intra-koroner delta ST ile bazal ve hiperemik koroner hemodinami parametreleri arasında korrelasyonlar saptandı. Bu ilişkilerin sayısal değerleri delta-ST ve bazal ortalama koroner akım hızı (APVB) için $r = -0.28$, $p = 0.026$; hiperemik ortalama koroner akım hızı (APVH) için $r = -0.354$, $p = 0.004$; bazal mikrovasküler direnç (BMR) için $r = 0.317$, $p = 0.011$; hiperemik mikrovasküler direnç (HMR) için $r = 0.408$, $p = 0.001$ idi.

Delta-ST ve hemodinamik parametre ilişkileri iskemik bölgeler ile sınırlandırarak incelendiğinde iskemik bölgede (n= 21) korelasyonun mutlak değeri daha yüksek r değerleri ile ortaya çıktığı, azalan veri sayısına rağmen bu ilişkilerin APV ve BMR için anlamlı kaldığı (sırayla $r = -0.487$, $p = 0.025$; ve $r = 0.475$, $p = 0.03$) APVH ve HMR için

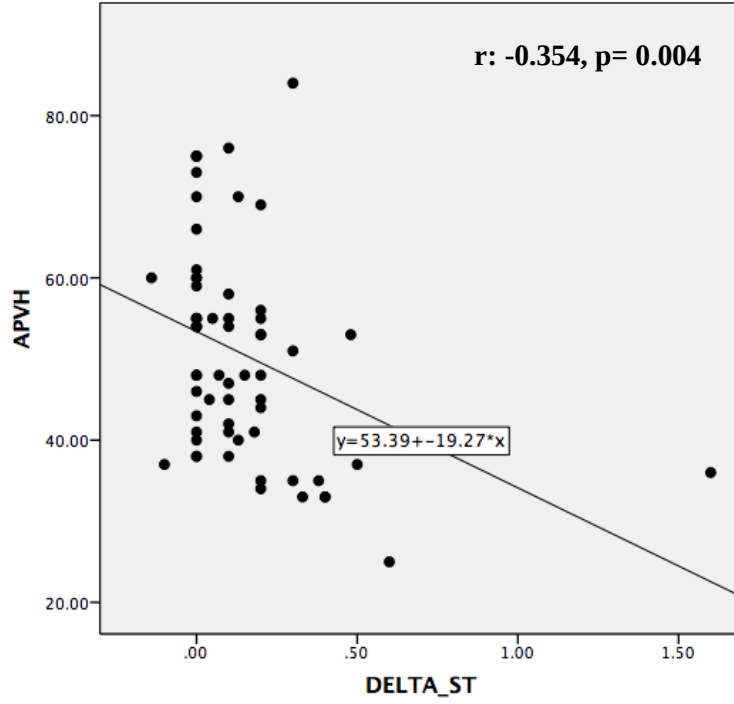
anlamlılık sınırına yakın olduğu görüldü (sırayla $r = -0.388$, $p = 0.082$ ve $r = 0.399$, $p = 0.07$). Non-iskemik bölgelerde ise delta-ST ve hemodinamik parametreler olarak ilişkili değildi (Tablo 4).

Tablo 9. Delta-ST ve koroner hemodinamik parametre ilişkileri

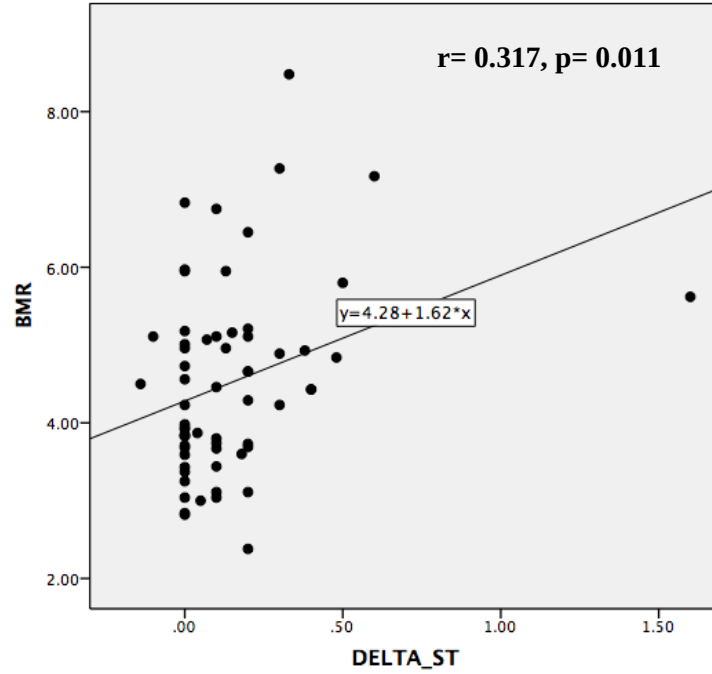
	N	Delta ST ve					
		APVB	APVH	CFR	BMR	HMR	ARI
Tüm bölgeler	63	$r = -0,28$ $p = 0,026$	$r = -0,354$ $p = 0,004$	$r = -0,107$ $p = 0,4$	$r = 0,317$ $p = 0,011$	$r = 0,408$ $p = 0,001$	$r = 0,153$ $p = 0,2$
İskemik	21	$r = -0,487$ $p = 0,025$	$r = -0,388$ $p = 0,082$	$r = -0,009$ $p = 0,9$	$r = 0,475$ $p = 0,03$	$r = 0,399$ $p = 0,07$	$r = 0,385$ $p = 0,085$
Non-iskemik	42	$r = -0,137$ $p = 0,3$	$r = -0,123$ $p = 0,4$	$r = 0,085$ $p = 0,5$	$r = 0,2$ $p = 0,1$	$r = 0,19$ $p = 0,2$	$r = 0,2$ $p = 0,2$



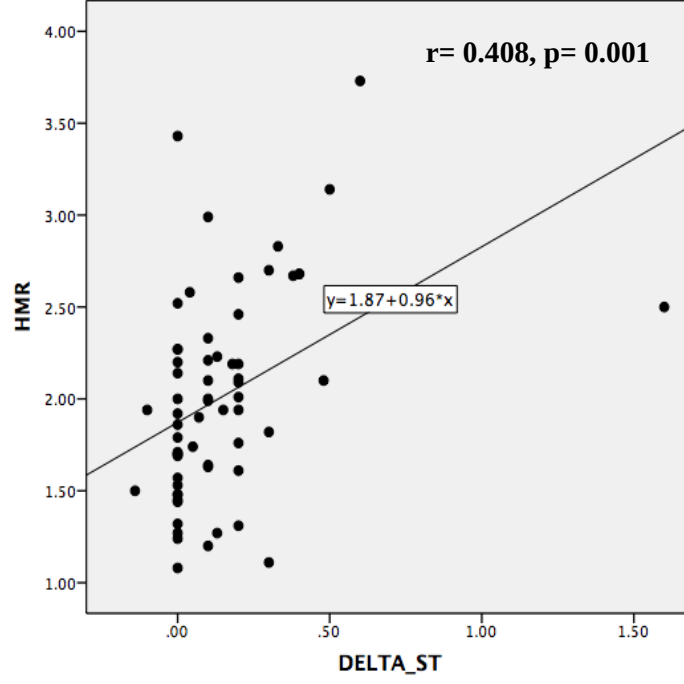
Şekil 11: Koroner arter içinden yapılan EKG kayıtlarında bazal ve hiperemik ST segment seviyeleri arasındaki fark (DELTA_ST) ile bazal koroner akım hızı (APVB) arasındaki ilişki



Şekil 12: Koroner arter içinden yapılan EKG kayıtlarında bazal ve hiperemik ST segment seviyeleri arasındaki fark (DELTA_ST) ile hiperemik koroner akım hızı (APVH) arasındaki ilişki.



Şekil 13: Koroner arter içinden yapılan EKG kayıtlarında bazal ve hiperemik ST segment seviyeleri arasındaki fark (DELTA_ST) ile bazal mikrovasküler resistans (BMR) arasındaki ilişki.



Şekil 14: Koroner arter içinden yapılan EKG kayıtlarında bazal ve hiperemik ST segment seviyeleri arasındaki fark (DELTA_ST) ile hiperemik mikrovasküler resistans (HMR) arasındaki ilişki.

Fonksiyonel veya yapısal mikrovasküler hastalık varlığında IKEKG bulguları

ESC kriterlerine göre fonksiyonel mikrovasküler hastalık KAR (CFR) < 2 yapısal mikrovasküler hastalık KAR ≥ 2 ile birlikte HMR > 1.9 olması şeklinde kabul edilerek oluşturulan gruplarda yapısal koroner hastalığı koşullarını taşıyan 17 arter bölgesinde Delta-ST, yapısal hastalığı olmayan bölgelere göre (n= 46) ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulundu (sırayla $0,30 \pm 0,38$ ve $0,08 \pm 0,11$ mm p: 0.001). Sadece fonksiyonel disfonksiyon bulunması da Delta-ST değerini anlamlı olarak artırıcı bulundu. Ancak fark yapısal gruba göre daha azdı (**Tablo 10**).

Tablo 10: Fonksiyonel ve yapısal mikrovasküler hastalık varlığında Delta-ST

		N	Delta-ST (mV)	p
Fonksiyonel Mikrovasküler Hastalık (KAR<2)	(-)	22	$0,06 \pm 0,12$	0,014
	(+)	41	$0,18 \pm 0,27$	
Yapısal Mikrovasküler Hastalık (HMR >1,9; KAR <2)	(-)	46	$0,08 \pm 0,11$	0,001
	(+)	17	$0,30 \pm 0,38$	

İntrakoroner EKG (IKEKG) ve koroner hemodinamik indekslerin (KAR ve HMR) miyokard iskemisini öngörücü değerleri

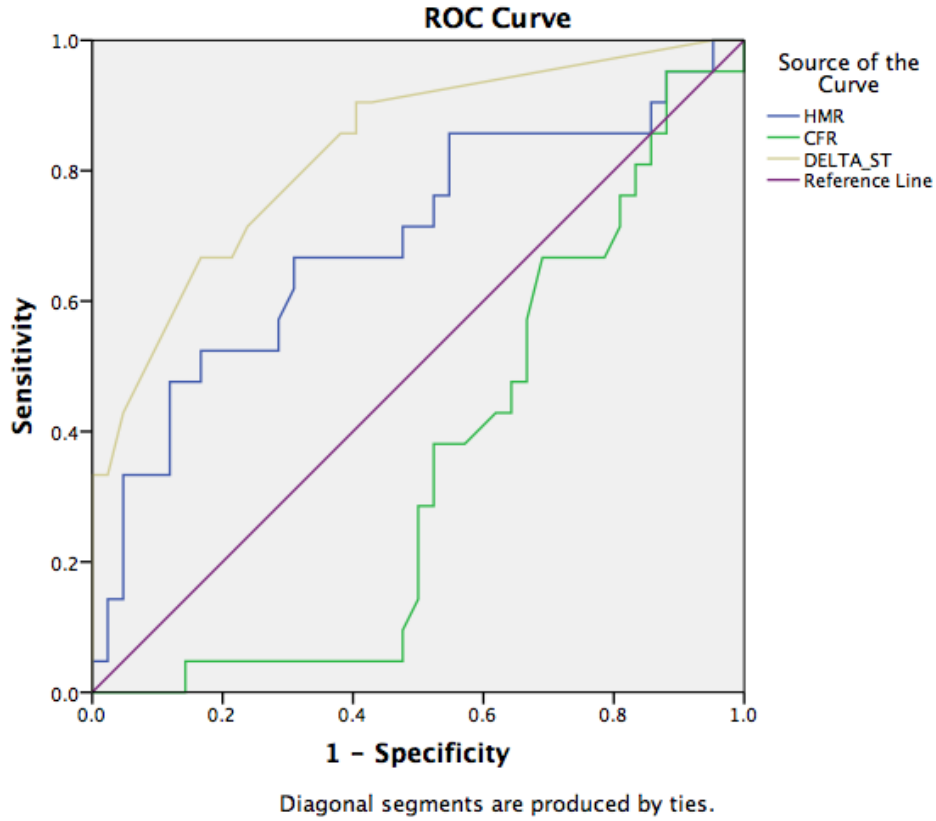
“ROC Curve” analizi ile SPECT ile saptanan iskemiyi öngörmeye en yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip parametrenin Delta-ST olduğu görüldü. Bu öngörücülük için kesme (cut off) değeri: 0.19, eğri altı alanı: 0.83 olarak hesaplandı. HMR’nin kesme değeri 2.05, eğri altı alanı: 0.69 idi. KAR için ise kesme değeri : 2.60, eğri altı alan: 0.35) bulundu (Tablo 6, Şekil 15).

Tablo 11 : Mikrovasküler hastalık tanısında Delta-ST ve hemodinamik parametreler

	Sensitivite	Spesivite	Kesim değeri
HMR	% 72	% 68	1.9 mmHg.cm ⁻¹ .s
KAR	% 68	% 62	2.6
Delta-ST	% 89	% 78	0.19 mV

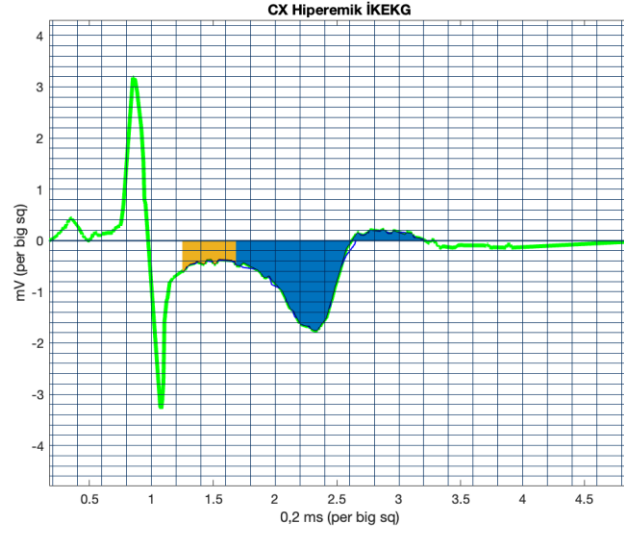
Tablo 12 : Arterlere göre Delta-ST ve hemodinamik parametre ilişkileri

		APVB	APVH	CFR	BMR	HMR	ARI	Delta-ST
LAD	Non-iskemik	22±7,4	55±11	3±0,68	4±1,4	2±0,37	3±1,2	0±0,08
	İskemik	21,6±4,6	46±13,7	2,1±0,39	4,7±1,1	2,3±0,68	2,4±0,58	0,41±0,4
	p	0,8	0,1	0,07	0,57	0,017	0,528	0,01
Cx	Non-iskemik	24,1±7	50,5±12,1	2,2±0,57	4,4±1,5	2±0,57	2,4±1,3	0,03±0,1
	İskemik	22,6±7,6	45,2±16	2,1±0,47	4±1,1	2±0,46	2±1	0,4±0,05
	p	0,7	0,56	0,6	0,58	0,8	0,6	0,01
RCA	Non-iskemik	22±5,1	55,6±13,6	2,6±0,85	4,4±0,69	1,7±0,39	2,67±0,85	0,089±0,1
	İskemik	21±4,8	42,4±9,1	2±0,36	4,7±1,5	2,3±0,64	2,4±1,2	0,16±0,18
	p	0,68	0,03	0,036	0,676	0,13	0,7	0,4



Şekil 15. Delta-ST, HMR ve KAR'nin iskemi öngörmede özgüllük ve duyarlılıkları.

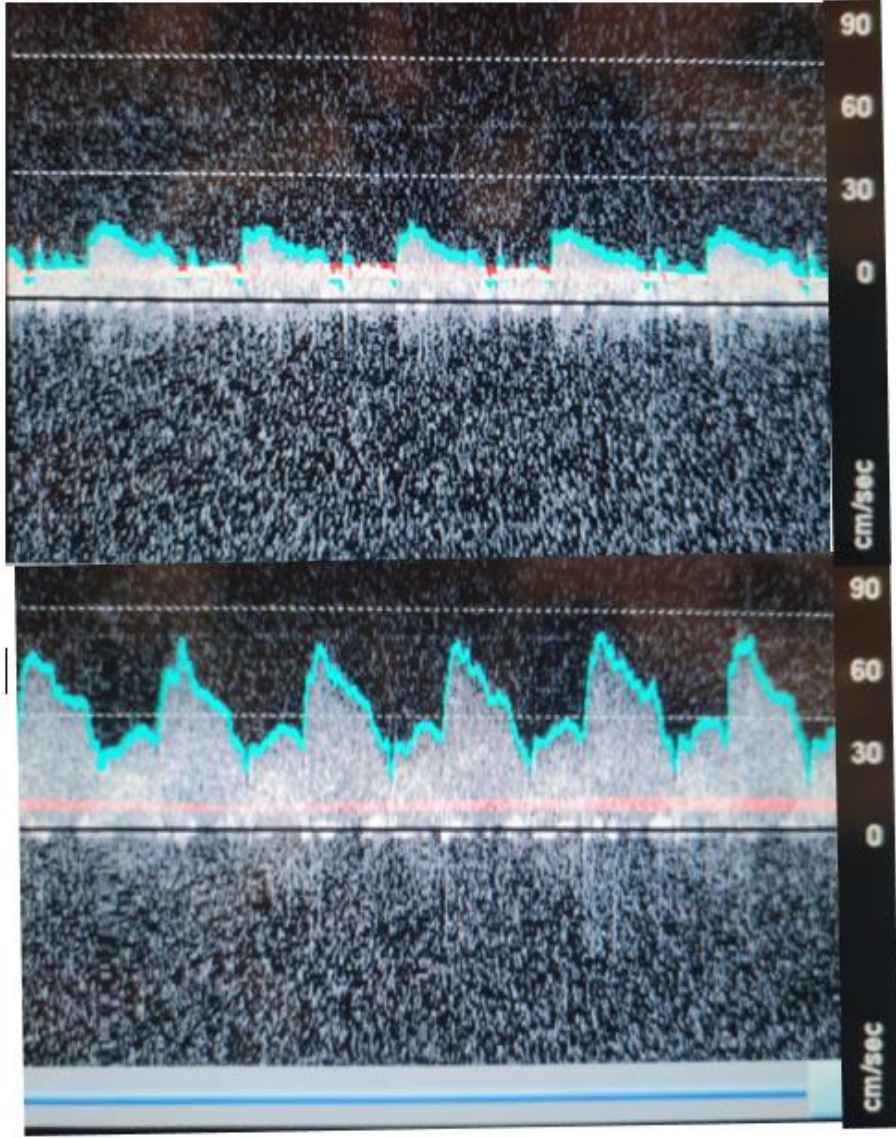
IKEKG kayıtları Matlab R2021b programı üzerinde açık kaynak kodlarından faydalanarak oluşturulan piksel bazında renk tanıma temelli yazılımı yardımıyla bilgisayar ortamına aktarıldı. Seçilen segmentler nicel analiz öncesi parazitlerden arındırıldı. Amplitüd kontrolü ve temporal kalibrasyon en az üç EKG segmenti üzerinde işaretlenen noktalar kullanılarak yapıldı. Aktarım ve analizler en az iki farklı gözlemci tarafından kontrol edildi. Alanlar J noktası ve izoelektrik hattın manuel olarak belirlenmesinin ardından ilgili segment eğrilerinin integrali hesap edilerek bulundu.



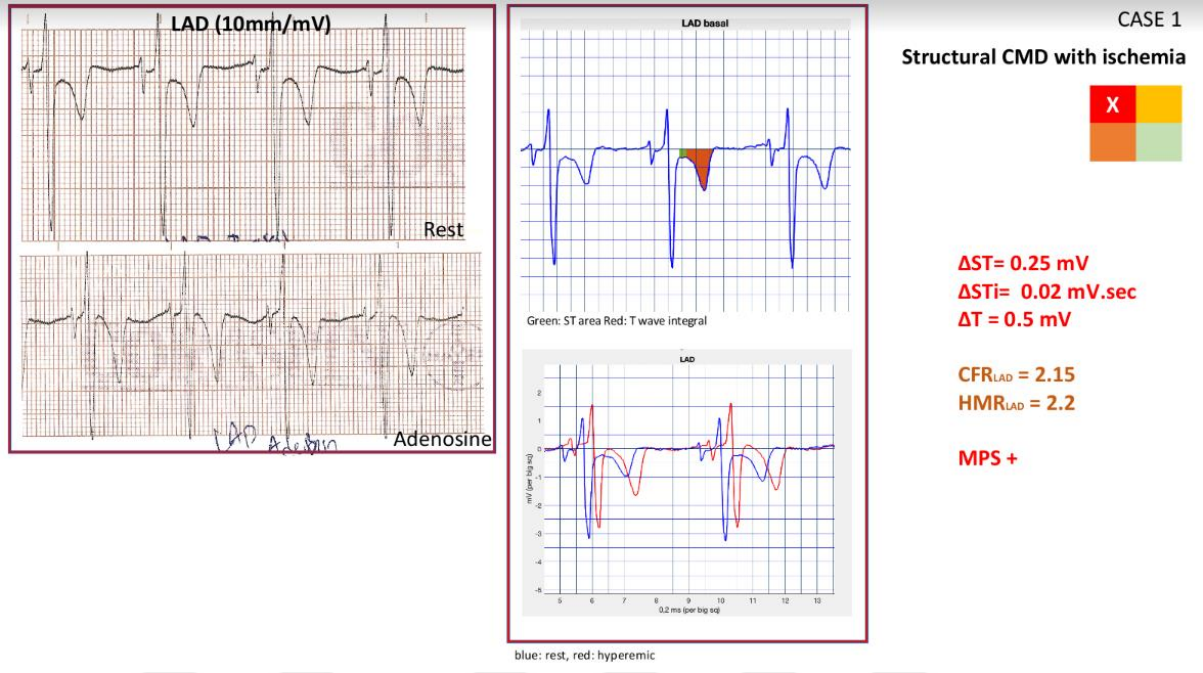
Şekil 16. ST ve T integral analizi örnekleri



Şekil 17. İKEKG kaydının parazitlerden arındırılması. (Amplitüd kalibrasyonundan önce)



Şekil 18. Bazal (üstte) ve hiperemik (altta) intrakoronar Doppler kayıtlarından örnekler)



Şekil 19: IKEKG kayıtlarının değerlendirilmesi

VI. TARTIŞMA

Canlılarda yapısal koroner arter hastalıklarının tespitinde çığır açan koroner anjiyografi, 1958 yılında sağ koroner arterin istemeden gösterilmesi ardından geçen yıllar boyunca gelişmiş toplumlardaki bu en ölümcül hastalığı dokunulmaz olmaktan çıkarmış, cerrahi, girişimsel ve medikal tedavilerin önünü açmıştır. Bu bulgular yardımı ile düşük ve yüksek riskli hastalar güvenle tayin edilerek kendilerine uygun tedavi ve takip programlarına alınabilmiştir. Ancak kardiyoloji pratiği yapısal sorunları orta derecede olan hastalarda dikkate almak gereken düzeyde risk ve maliyete sahip tedavi yöntemlerini seçerken hata yapılabildiğini ve bu ihtimalin göz ardı edilemeyecek derecede olduğunu göstermiştir.

Gelişen tıp tekniğinin sağladığı imkanlar koroner arter içinden basınç, akım hızı ve ısı ölçümlerini mümkün kılınca iki dekadı aşan süreden beri özellikle orta derecede yapısal koroner arter hastalığı olanlarda fonksiyonel testlerin, koroner hemodinamik incelemelerin yapılabilmesini mümkün kılmıştır. Bu verilerin klinik takip sonuçları ile değerlendirilmesi fonksiyonel testlerin hastalık önem derecesinde ön görücü kesim noktalarının (cut off points) tayinini mümkün kılmıştır. Böylece operatörlerin “ciddi” olarak değerlendirdiği koroner arter darlıklarının bir kısmının aslında fonksiyonel bakımdan “ciddi” olmadığı, tam tersine ciddi olmadığını düşündüren darlıkların da aslında ciddi fonksiyonel etkiye sahip oldukları anlaşılmıştır (110). Yanılma oranlarının orta derecedeki darlıklarda tecrübeli operatörlerde bile %30’a varabildiği görülmüştür.

Koroner arter darlıklarının fonksiyonel ve prognostik önemlerini tayinde anjiyografi ile sağlanan verileri tamamlayan, hasta hakkında daha güvenilir bir veri tabanı ile karar vermeyi mümkün kılan koroner hemodinamik incelemeler arasında en yaygın kullanılanlar fonksiyonel akım rezervi (FFR) ve *instantaneous wave free ratio* (iFR) (111) yöntemleridir. Bu yöntemler uygulanırken darlık öncesi ve sonrasında intra-koroner basınç ve akım ölçümüne imkân veren özel kılavuz tellere ve bu teller aracılığı ile elde edilen sinyallerin görülmesini ve analizini mümkün kılan özel cihazlara ihtiyaç duyulur. Fonksiyonel incelemeler hastaya, yöneme ve operatöre göre değişen miktarlarda yapılan invaziv incelemenin uzamasına neden olur ve toplam işlem maliyetini artırır.

“Orta derecede” darlık terimi ile koroner arterlerde aşikâr olarak hafif veya aşikâr olarak ciddi olmayan darlıklar kastedilir. Oransal olarak bu aralığa %40 – %90 arası darlıklar karşılık gelir (112). Yüksek yanılma payı bile birlikte değerlendirildiğinde neredeyse iki – üç

koroner anjiyografiden birinde koroner hemodinami endike hale gelir. Bu oran, bu günkü maliyetler ile birlikte değerlendirildiğinde gelişmiş ülkelerde bile sürekli karşılanamayacak bir toplumsal ekonomik yük yaratır.

Epikardiyal koroner arterlerinde kayda değer darlık olmayan ancak miyokard iskemisi belirtileri tarif eden, aynı zamanda efor testi ve miyokard perfüzyon sintigrafisinde objektif iskemi bulguları bulunan hastaların değerlendirilmesi daha fazla zorluk içerir. FFR ve iFR gibi darlık indeksleri bu durumda yeterli olmaz; hiperemik ve bazal koşullarda basınca ek olarak akımın da bilinmesini gerektiren, bazal ve istirahat koşullarında miyokard perfüzyon ve dirençlerini hesaplamak gerekir (50). Bazal ve hiperemik koroner akım hızları ve basınçlar üzerinden bazal ve hiperemik akımlar, akım artırabilme yeteneği ve miyokardiyal dirençler hesap edilir.

Epikardiyal darlığı olmadığı halde miyokard iskemisi belirti ve bulguları olan (ischemia with no obstructive coronary arteries, INOCA) mikrovasküler disfonksiyona sahip hastaların, koroner arter darlığı olanlar ile karşılaştırılabilecek oranlarda istenmeyen olay sıklığı yüksektir (55). Hatta miyokard infarktüsü bile geçirebilirler (myocardial infarction with no obstructive coronary arteries, MINOCA) (113). Bu hastalarda sorun mikrovasküler yataktadır. Koroner mikrovasküler hastalığın tespiti, değerlendirilmesi ve tedavisinde başarı düzeyi epikardiyal koroner arter darlıklarına göre daha düşüktür (50).

Tüm dünyada, koroner hemodinaminin sağladığı bilgileri daha ekonomik ve pratik olarak sağlayan, gereken hastalarda tedavi kararını sadece anjiyografik değil fonksiyonel verileri de dikkate alarak mümkün kılan yöntemlerin, çözümlerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Mikrovasküler hastalıkların daha kolay tespiti ve değerlendirilmesini mümkün kılan yöntemlerin geliştirilmesi, bu hastalıkların tedavisinde yeni yöntemlerin geliştirilmesine öncülük edebilir.

Aslında epikardiyal veya mikrovasküler koroner arter hastalıklarının fonksiyonel açıdan değerlendirilmesini mümkün kılan elektrokardiyografik incelemeler koroner anjiyografiden iki kat uzun bir geçmişe sahiptir. Ancak yüzey elektrokardiyogramın (EKG) spesifik koroner darlıklarının veya bölgesel mikrovasküler sorunların değerlendirilmesinde, hangi koroner arterde darlık veya hangi alanda ne kadar mikrovasküler hastalık belirlenmede duyarlılığı düşüktür. Daha çok global iskemik yükü yansıtır. İskemi yaygın olduğunda bölgeler arasındaki farkların azalmasına bağlı olarak duyarlılığı daha da azalır.

Yüzeyel EKG'nin bölgesel iskemi bilgilerini fark ve ayırt etmedeki küntlüğünün (sensitivite ve spesivitesinin duyarlılığının düşük olmasının) asıl nedeni bu bölgeleri uzaktan görmesi, her bölgenin etkilerine diğer bölge etkilerinin de karışmasıdır. Uzaklık handikapının ortadan kaldırılması ile bu sorunu giderilmesi mümkün olabilir, yöntemin sensitivite ve spesifitesi artırılabilir (114). Yakınlığın EKG'nin duyarlılık ve özgüllüğünü artırıcı etkisi elektrofizyolojik çalışmalarda çok belirgin olarak ortaya çıkar. İntrakardiyak kayıtlarda yüzey EKG'si ile görülemeyecek His demeti gibi elektroaktif kardiyak yapılar içinde çok küçük paya sahip bölümlerin bile defleksiyonu görülebilir hale gelir, bölgesel elektrofizyolojik aktiviteler çok daha yüksek duyarlılık ve kesinlikle ortaya konabilir .

Koroner arterler iskemik bölge üzerine uzandığı, total darlığı olmadıkça bu arterlerden incelenmesi istenen miyokard segmentin üzerine kılavuz tellerin ilerletilebileceği dikkate alınırsa bu teller üzerinden bölgeye özel EKG kaydı alınabileceği düşünülebilir. Bu yolla yüzey EKG'sinin bölgesel özgüllüğünü azaltan uzaklık sorunu aşılabılır, intrakoroner EKG ile o arterdeki darlık(lar)ın veya o alandaki mikrovasküler sorunun fonksiyonel önemi hakkında bilgi edinilebilir. Bu amaçla alınacak kaydın unipolar olması, intrakoroner kaydın üç ekstremitte elektroduna karşı yazdırılması gerekir. Bunun için prekordiyal kanallardan birini kullanmak yeterli olur.

Bu nedenle sunulan çalışmada mikrovasküler miyokardiyal iskemisi olan hastalarda IKEKG'nin koroner hemodinami parametreleri gibi iskemiye işaret edip etmediği, eğer sonuç olumlu ise, kompleks koroner hemodinamik indekslere göre tanısal değerinin ne kadar olduğunu ortaya koymak amaçlanmıştır.

Hasta grubunda epikardiyal darlıklara yönelik çalışmaların aksine kadın baskınlığı dikkat çekmektedir. Bu dağılım miyokardiyal mikrovasküler hastalık serileri uyumludur. Grup büyüklüğü risk faktörleri, alınan ilaçlara vb alt grup analizleri için yeterli değildir.

IKEKG indeksleri içinde bazal ve hiperemik ST segment seviyeleri arasındaki farkın (Delta-ST) öne çıktığı görülmektedir. Veri tabanının büyümesi ile birlikte daha ileri analizler klinik değeri olan ek IKEKG indeksleri (Delta-T, eğri altı alan, ST ve T eğimleri...) sağlayabilir. Öncelikle mikrovasküler yapısal ve fonksiyonel bozukluk saptanmayan miyokard segmentlerinde Delta-ST'nin negatif sonuç vermesi negatif prediktif değerini artırıcıdır. Delta-ST'nin mikrovasküler hastalığı olanlarda fonksiyonel ve yapısal bozukluk ayrımının yapılabilmesine bile imkan veriyor görünmesi (Tablo 5) tanısal değeri bakımından heyecan verici görünmektedir.

Delta-ST parametresinin 21 hastalık grup da bile mikrovasküler hastalık ve miyokardiyal iskemi tanısında koroner hemodinamik indekslerin gerisinde kalmaması hatta daha sensitif ve spesifik bulunması en azından bu konunun araştırmaya değer olduğunu, daha geniş çalışmalarda değerinin daha görünür olabileceğini düşündürmektedir. Üstelik bu parametre kompleks, az bulunur koroner hemadinamiye özel tel ve analiz cihazlarına ihtiyaç duymadan, koroner girişimlerde kullanılan basit ve göreceli olarak çok daha ucuz 0.014 inç kılavuz tel ve yüzey EKG kaydı almayı sağlayan cihazlar ile elde edilmiştir. Değişimi görmeyi kolaylaştırmaya yönelik amaca uygun programlar veya cihazların geliştirilmesi de mümkündür. Her durumda işlem ve ekipmanların mevcut hemodinamik analiz sistemlerinden daha ulaşılabilir ve ekonomik olacağı söylenebilir.

Hemodinami parametreleri ile Delta-ST beklendiği şekilde anlamlı ilişkili bulunmuştur (Tablo 3). Anlamlı da olsa ilişkinin nisbeten dağınık olması sadece hasta sayısının sınırlı olması ile değil bizzat hemodinamik indekslerin variabilitesindeki yükseklik ile ilgili olabilir. Ancak IKEKG'nin de yöntemsel olarak bu sorumluluğu olduğu açıktır. İskemik bölge verilerinde bu korelasyonun daha yüksek olması önemlidir. Non-iskemik bölgelerde ilişkinin bulunmaması ise olağandır. Esas itibarıyla bir iskemi indikatörü olan Delta-ST nin iyi perfüze olan segmentlerde “iyi perfüzyon” göstergelerini öngörmesi gerekmez (Tablo 4).

IKEKG ve hemodinamik parametreler arasındaki ilişki arterler düzeyinde incelendiğinde LAD kaynaklı verilerde ilişkinin en güçlü olduğu, ikinci sırada Cx arterin geldiği, RCA'nın son sırada yer aldığı görülmektedir (**Tablo 7**).

LAD'nin perfüze ettiği miyokard alanı geniştir, başlangıcından itibaren atrioventriküler sulkustan uzaklaşır, sol ventrikül kaynaklı kardiyak vektörlerin görülmesi için daha uygun pozisyonadadır. İntrakoroner hiperemik ajan (çalışmamızda adenoazin) ana koronerden verildikten sonra LAD alanında mikrovasküler perfüzyon kısıtlılığı var ise Cx tarafından perfüze edilen segmentler ile arasındaki dengesizlik büyür, IKEKG ile iskeminin saptanması kolaylaşır.

İncelenen arter Cx olduğunda bir majör obtus marginal dal içinde IKEKG kaydı yapılacak kılavuz tel yeterince ilerletilememiş ise SoV kökenli kardiyak vektörler atrioventriküler sulcus'a yakın lokalizasyondan dolayısıyla daha küçük amplitüdlere kaydedilebilir. Ancak hiperemik ajan LAD ve Cx bölgeleri arasındaki perfüzyon

dengelesizliğini büyütse de kayıt yeri nedeniyle IKEKG duyarlılığı LAD alanına göre daha düşük olabilir.

RCA söz konusu olduğunda arterin büyük bölümü (Crux'a kadar) yine AV sulcus içinde ilerler. Kılavuz tel kardiak vektörü görme bakımından Cx örneğindeki benzer şekilde dezavantajlı durumdadır. Üstelik intrakoronar ajan bu defa RCA'ya verilir. Sol ana koronere verilmesine göre hiperemik ajan daha küçük bir alanı etkiler ve bölgesel perfüzyon farklarının oluşturmada göreceli olarak yetersiz kalır. Bu nedenle IKEKG'nin iskemi yönünden duyarlılığının RCA'da en az olması anlaşılabilir.

Yukarıdaki mekanizmalar sorumlu ise hiperemik ajanın intrakoronar değil intravenöz verilmesi ve Cx ile RCA incelemelerinde kılavuz telin arterlerin AV sulcus içindeki segmentlerinde tutulmayıp sol ventrikül yan veya diyafragmatik yüzlerine ilerletilmesi yararlı olabilir.

Koronar hemodinami parametrelerinin bazal değerlerinin istirahat, hiperemik değerlerinin ise egzersiz koşullarını yansıttığı kabul edilir. Hiperemik ajan kullanıldığında iskemi bulunan alanda bile perfüzyon arttığına ve o sırada kalp hızı, arter basıncı gibi miyokard oksijen ihtiyacını artıran değişimler yaşanmadığına göre hiperemik ajan kullanımı ile iskemi indikatörlerinin neden pozitifleştiğini açıklamak gerekir.

Elektrokardiyografik iskemi değişiklikler bölgenin mutlak perfüzyon eksikliğinden değil bölgeler arası perfüzyon farkı ile yaratılır. Bir bölgede iskemi bulgusu o bölge diğer bölgelerden daha az perfüze olduğunda ortaya çıkar. Bu nedenle tüm bölgeler iskemik olduğunda EKG'nin iskemi duyarlılığı azalır. İncelenen bölge perfüzyonu artmış olsa bile bu artış referans bölgelerdeki artıştan daha az olduğunda da iskemi bulguları gelişebilir. IKEKG kayıtlarından hiperemik ajan kullanımının ardından ST segment elevasyonu görülmesi sorunlu bölgenin perfüzyonunu diğer bölgeler kadar artıramaması ile ilgili olsa gerekir.

Çalışma sonuçları mikrovasküler hastalığı olanlardan elde edilmiş olmakla birlikte sonuçta incelenen parametre iskemiye yansıttığı için mikrovasküler hastalık dışında epikardiyal darlıklar nedeniyle ortaya çıkan iskemilerin ortaya konmasında da işe yarayabileceği düşünülebilir. Epikardiyal darlıkların fonksiyonel önemini değerlendirmede de yöntemin işe yaradığının gösterilmesi halinde invaziv kardioloji pratiğine önemli katkı sağlanabilir.

Çalışmanın sınırlıkları arasında öncelikle hasta sayısının azlığı sayılabilir. Alt grup analizlerini mümkün kılan ve sonuçları teyit eden çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır. IKEKG kaydı 0.014” (inç) kılavuz veya *Combwire* üzerinden yapılmıştır. Bu teller iki ucu arasında yer yer küçük elektriksel izolasyonu bulunmayan segmentler de içerdiğinden kısmen sinyal kaybı yaşanmış olması muhtemeldir. Proksimal ve distal uçları dışında tüm gövdesi izole edilmiş teller ile daha iyi sonuçlar alınması beklenebilir.

Sonuç olarak sınırlı sayıda hasta üzerinde yapılmış olsa bile çalışma sonuçları girişimsel kardiyolojide kullanılan basit 0.014 inç kılavuz teller üzerinden bazal ve hiperemik ajan kullanımından sonra alınan intrakoroner EKG kayıtlarının miyokardiyal iskeminin, mikrovasküler hastalık olup olmadığının ve derecesinin değerlendirilmesinde koroner hemodinamik incelemelerden daha geri olmayan bilgiler sağlayabildiği, uygulamanın tedavi kararlarının daha isabetle verilmesine yardımcı olabileceği ancak uygulama, yöntem, yorum konusunda geliştirilmesine ihtiyaç olduğu söylenebilir.

VII. KAYNAKLAR

1. Morrow DA, de Lemos JA. Stable ischemic heart disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine: Elsevier Health Sciences; 2019. p. 1209-70.
2. Jespersen L , Hvelplund A , Abildstrom SZ , Pedersen F , Galatius S , Madsen JK , Jorgensen E , Kelbaek H , Prescott E. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. Eur Heart J 2012;33:734–744.
3. Handberg EM, Eastwood JA, Eteiba W, Johnson BD, Krantz DS, Thompson DV, Vaccarino V, Bittner V, Sopko G, Pepine CJ, Merz NB, Rutledge TR. Clinical implications of the Women's Ischemia Syndrome Evaluation: inter-relationships between symptoms, psychosocial factors and cardiovascular outcomes. Womens Health (Lond). 2013 Sep;9(5):479-90.
4. Hoffman JIE, Spaan JAE. Pressure-flow relations in coronary circulation. Physiol Rev. 1990;70:331–390.
5. Chilian VM: Coronary microcirculation in health and disease : Summary of an NHLBI workshop. Circulation 95:522-528 , 1997
6. Ammar RF, Jr, Gutterman DD, Brooks LA, Dellsperger KC. Impaired dilation of coronary arterioles during increases in myocardial O₂ consumption with hyperglycemia. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2000;279:E868–E874
7. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. Physiol Rev. 2008;88:1009–1086
8. Rajappan K, Rimoldi OE, Dutka DP, et al. Mechanisms of coronary microcirculatory dysfunction in patients with aortic stenosis and angiographically normal coronary arteries. Circulation. 2002;105:470–476
9. Stanley WC. Myocardial energy metabolism during ischemia and the mechanisms of metabolic therapies. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2004;9(suppl 1):S31–S45

10. Laughlin MH, Davis MJ, Secher NH, et al. Peripheral circulation. *Compr Physiol*. 2012;2:321–447.
11. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med*. 1986;315:1046–1051.
12. Heusch G, Baumgart D, Camici P, et al. α -Adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. *Circulation*. 2000;101:689–694
13. Goodwill AG, Dick GM, Kiel AM, Tune JD. Regulation of coronary blood flow. *Comprehensive Physiol*. (2017) 7:321–82. 10.1002/cphy.c160016
14. GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1459–1544.
15. Reeh J , Thorming CB , Heitmann M , Hojberg S , Sorum C , Bech J , Husum D , Dominguez H , Sehestedt T , Hermann T , Hansen KW , Simonsen L , Galatius S , Prescott E. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J* 2019;40:1426–1435.
16. Epstein SE, Cannon RO. Angina pectoris ve normal epikardiyal koroner arterleri olan hastalarda koroner akıma karşı artan direnç bölgesi. *J Am Coll Cardiol*. 1986; 8 :459-461.
17. Pepine CJ , Anderson RD , Sharaf BL , Reis SE , Smith KM , Handberg EM , Johnson BD , Sopko G , Bairey Merz CN. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2825–2832.
18. Johnston N, Schenck-Gustafsson K, Lagerqvist B. Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain? *Eur Heart J*. 2011;32:1331–6

19. Murthy VL , Naya M , Taqueti VR , Foster CR , Gaber M , Hainer J , Dorbala S , Blankstein R , Rimoldi O , Camici PG , Di Carli MF. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation* 2014;129:2518–2527.
20. Sara JD , Widmer RJ , Matsuzawa Y , Lennon RJ , Lerman LO , Lerman A. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1445–1453.
21. Beltrame JF , Sasayama S , Maseri A. Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1442–1452.
22. Hung MY , Hsu KH , Hung MJ , Cheng CW , Cherng WJ. Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm. *Eur J Clin Invest* 2010;40:1094–1103.
23. Hung MJ , Cherng WJ , Cheng CW , Li LF. Comparison of serum levels of inflammatory markers in patients with coronary vasospasm without significant fixed coronary artery disease versus patients with stable angina pectoris and acute coronary syndromes with significant fixed coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006;97:1429–1434.
24. Ong P , Athanasiadis A , Borgulya G , Mahrholdt H , Kaski JC , Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655–662.
25. Pries AR , Badimon L , Bugiardini R , Camici PG , Dorobantu M , Duncker DJ , Escaned J , Koller A , Piek JJ , de Wit C. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J* 2015;36:3134–3146.
26. Camici PG, Rimoldi OE. The clinical value of myocardial blood flow measurement. *J Nucl Med*. 2009;50:1076–1087.

27. Cecchi F, Olivotto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2003;349:1027–1035.
28. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356:830–840.
29. Kwon DH, Smedira NG, Rodriguez ER, Tan C, Setser R, Thamilarasan M, Lytle BW, Lever HM, Desai MY. Cardiac magnetic resonance detection of myocardial scarring in hypertrophic cardiomyopathy: correlation with histopathology and prevalence of ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:242–249
30. Petersen SE, Jerosch-Herold M, Hudsmith LE, Robson MD, Francis JM, Doll HA, Selvanayagam JB, Neubauer S, Watkins H. Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2007;115:2418–2425.
31. Niccoli GP, Giubilato S, Di Vito L, Leo A, Cosentino N, Pitocco D, Marco V, Ghirlanda G, Prati F, Crea F. Severity of coronary atherosclerosis in patients with a first acute coronary event: a diabetes paradox. *Eur Heart J*. 2013;34:729–741.
32. Stergiopoulos K, Brown DL. Initial coronary stent implantation with medical therapy vs medical therapy alone for stable coronary artery disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012;172:312–319.
33. Lerman A, Holmes DR, Herrmann J, Gersh BJ. Microcirculatory dysfunction in ST-elevation myocardial infarction: cause, consequence, or both? *Eur Heart J*. 2007;28:788–797
34. Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72:950–957.
35. Lincoff AM, Topol EJ. Illusion of reperfusion. Does anyone achieve optimal reperfusion during acute myocardial infarction? *Circulation*. 1993;88:1361–1374.
36. Niccoli G, Kharbanda RK, Crea F, Banning AP. No-reflow: again prevention is better than treatment. *Eur Heart J*. 2010;31:2449–2555.

37. Testa L, Van Gaal WJ, Biondi Zoccai GG, Agostoni P, Latini RA, Bedogni F, Porto I, Banning AP. Myocardial infarction after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of troponin elevation applying the new universal definition. *QJM*. 2009;102:369–378.
38. Mejia-Renteria H , van der Hoeven N , van de Hoef TP , Heemelaar J , Ryan N , Lerman A , van Royen N , Escaned J. Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests. *Int J Cardiovasc Imaging* 2017;33:1041–1059.
39. Kuo L , Davis MJ , Chilian WM. Longitudinal gradients for endothelium-dependent and -independent vascular responses in the coronary microcirculation. *Circulation* 1995;92:518–525.
40. Sorop O , van den Heuvel M , van Ditzhuijzen NS , de Beer VJ , Heinonen I , van Duin RW , Zhou Z , Koopmans SJ , Merkus D , van der Giessen WJ , Danser AH , Duncker DJ. Coronary microvascular dysfunction after long-term diabetes and hypercholesterolemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016;311:H1339–H1351.
41. Pereyra VM, Seitz A, Hubert A et al. Coronary microvascular spasm as the underlying cause of the angiographic slow flow phenomenon. *JACC Case Rep*. 2020;2:35–39. doi: 10.1016/j.jaccas.2019.11.059.
42. Ong P, Camici PG, Beltrame JF et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*. 2018;250:16–20. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.08.068.
43. Mohri M, Koyanagi M, Egashira K et al. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet*. 1998;351:1165–9. doi: 10.1016/S0140-6736(97)07329-7.
44. Konst RE, Damman P, Pellegrini D et al. Vasomotor dysfunction in patients with angina and nonobstructive coronary artery disease is dominated by vasospasm. *Int J Cardiol*. 2021;333:14–20. doi: 10.1016/j.ijcard.2021.02.079.
45. Sun H, Mohri M, Shimokawa H et al. Coronary microvascular spasm causes myocardial ischemia in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:847–51. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01690-x.

46. Dagres N, Saller B, Haude M, Husing J, von Birgelen C, Schmermund A, Sack S, Baumgart D, Mann K, Erbel R. Insulin sensitivity and coronary vasoreactivity: Insulin sensitivity relates to adenosine-stimulated coronary flow response in human subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:724–731.
47. Cosin-Sales J, Pizzi C, Brown S, Kaski JC. C-reactive protein, clinical presentation, and ischaemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1468–1474.
48. Ishimori ML, Martin R, Berman DS, Goykhman P, Shaw LJ, Shufelt C, Slomka PJ, Thomson LE, Schapira J, Yang Y, Wallace DJ, Weisman MH, Bairey Merz CN. Myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease in systemic lupus erythematosus. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:27–33
49. Cox ID, Botker HE, Bagger JP, Sonne HS, Kristensen BO, Kaski JC. Elevated endothelin concentrations are associated with reduced coronary vasomotor responses in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:455–460.
50. Vijay Kunadian, Alaide Chieffo, Paolo G Camici, Colin Berry, Javier Escaned, Angela H E M Maas, Eva Prescott, Nicole Karam, Yolande Appelman, Chiara Fraccaro, Gill Louise Buchanan, Stephane Manzo-Silberman, Rasha Al-Lamee, Evelyn Regar, Alexandra Lansky, J Dawn Abbott, Lina Badimon, Dirk J Duncker, Roxana Mehran, Davide Capodanno, Andreas Baumbach, An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 37, 1 October 2020, Pages 3504–3520, supplement data
51. Biddle C , Fallavollita JA , Homish GG , Giovino GA , Orom H. Gender differences in symptom misattribution for coronary heart disease symptoms and intentions to seek health care. *Women Health* 2020;60:367–381.
52. G. Russo, A. Di Franco, P. Lamendola, P. Tarzia, R. Nerla, A. Stazi, A. Villano, A. Sestito, G.A. Lanza, F. Crea, Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina, *Cardiovasc. Drugs Ther.* 27 (2013) 229–234

53. Brainin P , Frestad D , Prescott E. The prognostic value of coronary endothelial and microvascular dysfunction in subjects with normal or non-obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018;254:1–9.
54. Johnson BD , Shaw LJ , Pepine CJ , Reis SE , Kelsey SF , Sopko G , Rogers WJ , Mankad S , Sharaf BL , Bittner V , Bairey Merz CN. Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischaemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Eur Heart J* 2005;27:1408–1415.
55. Radico F , Zimarino M , Fulgenzi F , Ricci F , Di Nicola M , Jespersen L , Chang SM , Humphries KH , Marzilli M , De Caterina R. Determinants of long-term clinical outcomes in patients with angina but without obstructive coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2018;39:2135–2146.
56. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018;39:840–9. doi: 10.1093/eurheartj/ehx721.
57. Panting JR , Gatehouse PD , Yang GZ , Grothues F , Firmin DN , Collins P , Pennell DJ. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002;346:1948–1953.
58. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4242. PMID: 31504439.
59. Gould, K. L. et al. Anatomic versus physiologic assessment of coronary artery disease. Role of coronary flow reserve, fractional flow reserve, and positron emission tomography imaging in revascularization decision-making. *J. Am. Coll. Cardiol.* 62, 1639–1653 (2013).

60. Dayanikli F, Grambow D, Muzik O, Mosca L, Rubenfire M, Schwaiger M. Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography. *Circulation*. 1994;90:808–817.
61. Bottcher M, Czernin J, Sun K, Phelps ME, Schelbert HR. Effect of beta 1 adrenergic receptor blockade on myocardial blood flow and vasodilatory capacity. *J Nucl Med*. 1997;38:442–446.
62. Gould KL, Martucci JP, Goldberg DI, et al. Short-term cholesterol lowering decreases size and severity of perfusion abnormalities by positron emission tomography after dipyridamole in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1994;89:1530–1538.
63. Liu A, Wijesurendra RS, Liu JM, Forfar JC, Channon KM, Jerosch-Herold M, Piechnik SK, Neubauer S, Kharbanda RK, Ferreira VM. Diagnosis of microvascular angina using cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:969–979.
64. Liu A, Wijesurendra RS, Liu JM, Greiser A, Jerosch-Herold M, Forfar JC, Channon KM, Piechnik SK, Neubauer S, Kharbanda RK, Ferreira VM. Gadolinium-free cardiac MR stress T1-mapping to distinguish epicardial from microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:957–968.
65. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Bovenzi F, Sicari R. Prognostic meaning of coronary microvascular disease in type 2 diabetes mellitus: a transthoracic Doppler echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:742–748.
66. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, Kaski JC, Bairey Merz CN. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018;250:16–20.
67. Michelsen MM, Mygind ND, Pena A, Olsen RH, Christensen TE, Ghotbi AA, Hasbak P, Kjaer A, Gustafsson I, Hansen PR, Hansen HS, Høst N, Kastrup J, Prescott E. Transthoracic Doppler echocardiography compared with positron emission tomography for assessment of coronary microvascular dysfunction: the iPOWER study. *Int J Cardiol* 2017;228:435–443.

68. Vogel R, Indermühle A, Reinhardt J, Meier P, Siegrist PT, Namdar M, Kaufmann PA, Seiler C. The quantification of absolute myocardial perfusion in humans by contrast echocardiography: algorithm and validation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:754–762.
69. Branch KR, Haley RD, Bittencourt MS, Patel AR, Hulten E, Blankstein R. Myocardial computed tomography perfusion. *Cardiovasc Diagn Ther* 2017;7:452–462.
70. Ho K-T, Ong H-Y, Tan G, Yong Q-W. Dynamic CT myocardial perfusion measurements of resting and hyperaemic blood flow in low-risk subjects with 128-slice dual-source CT. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:300–306.
71. Perazzolo Marra M, Lima JAC, Iliceto S (2011) MRI in acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 32(3):284–293
72. Faile BA, Guzzo JA, Tate DA, Nichols TC, Smith SC, Dehmer GJ (2000) Effect of sex, hemodynamics, body size, and other clinical variables on the corrected thrombolysis in myocardial infarction frame count used as an assessment of coronary blood flow. *Am Heart J* 140(2):308–314
73. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, Marble SJ et al (2000) Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 101(2):125–130
74. Hoffmann R, Haager P, Lepper W, Franke A, Hanrath P (2003) Relation of coronary flow pattern to myocardial blush grade in patients with first acute myocardial infarction. *Heart Br Card Soc* 89(10):1147–1151
75. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR, Higano ST, Lerman A (1997) Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 96(10):3390–3395
76. Wei J, Mehta PK, Johnson BD, Samuels B, Kar S, Anderson RD et al (2012) Safety of coronary reactivity testing in women with no obstructive coronary artery disease: results from the NHLBI-sponsored WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *JACC Cardiovasc Interv* 5(6):646–653
77. Echavarria-Pinto M, Escaned J, Macías E, Medina M, Gonzalo N, Petraco R et al (2013) Disturbed coronary hemodynamics in vessels with intermediate stenoses

- evaluated with fractional flow reserve: a combined analysis of epicardial and microcirculatory involvement in ischemic heart disease. *Circulation* 128(24):2557–2566
78. van de Hoef TP, Echavarría-Pinto M, van Lavieren MA, Meuwissen M, Serruys PWJC, Tijssen JGP et al (2015) Diagnostic and prognostic implications of coronary flow capacity: a comprehensive cross-modality physiological concept in ischemic heart disease. *JACC Cardiovasc Interv* 8(13):1670–1680
 79. W.F. Fearon, L.B. Balsam, H.M. Farouque, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation*, 107 (2003), pp. 3129-3132
 80. M.K. Ng, A.C. Yeung, W.F. Fearon. Invasive assessment of the coronary microcirculation: superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve. *Circulation*, 113 (2006), pp. 2054-2061
 81. J.M. Lee, J.H. Jung, D. Hwang, et al. Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in patients with intermediate coronary stenosis. *J Am Coll Cardiol*, 67 (2016), pp. 1158-1169
 82. T. Cuisset, M. Hamilos, N. Melikian, et al. Direct stenting for stable angina pectoris is associated with reduced periprocedural microcirculatory injury compared with stenting after pre-dilation. *J Am Coll Cardiol*, 51 (2008), pp. 1060-1065
 83. D. Carrick, C. Haig, N. Ahmed, et al. Comparative prognostic utility of indexes of microvascular function alone or in combination in patients with an acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*, 134 (2016), pp. 1833-1847
 84. W.F. Fearon, A.F. Low, A.S. Yong, et al. Prognostic value of the index of microcirculatory resistance measured after primary percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 127 (2013), pp. 2436-2441
 85. Meuwissen M, Chamuleau SA, Siebes M, Schotborgh CE, Koch KT, de Winter RJ et al (2001) Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation* 103(2):184–187

86. Seiler C, Kirkeeide RL, Gould KL (1993) 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* 21(3):783–797
87. Aarnoudse W, Fearon WF, Manoharan G, Geven M, van de Vosse F, Rutten M, de Bruyne B, Pijls NH. Epicardial stenosis severity does not affect minimal microcirculatory resistance. *Circulation* 2004;110:2137–2142.
88. de Waard GA, Fahrni G, de Wit D, Kitabata H, Williams R, Patel N, Teunissen PF, van de Ven PM, Umman S, Knaapen P, Perera D, Akasaka T, Sezer M, Kharbanda RK, van Royen N. Hyperaemic microvascular resistance predicts clinical outcome and microvascular injury after myocardial infarction. *Heart* 2018;104:127–134.
89. De Bruyne, N.H. Pijls, E. Barbato, et al. Intracoronary and intravenous adenosine 5'-triphosphate, adenosine, papaverine, and contrast medium to assess fractional flow reserve in humans. *Circulation*, 107 (2003), pp. 1877-1883
90. M. Marzilli, G.A. Klassen, M. Marraccini, et al. Coronary effects of adenosine in conscious man. *Eur Heart J*, 10 (Suppl F) (1989), pp. 78-81
91. M.J. Kern, A. Lerman, J.W. Bech, et al. Physiological assessment of coronary artery disease in the cardiac catheterization laboratory: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology. *Circulation*, 114 (2006), pp. 1321-1341
92. A.M. Leone, I. Porto, A.R. De Caterina, et al. Maximal hyperemia in the assessment of fractional flow reserve: intracoronary adenosine versus intracoronary sodium nitroprusside versus intravenous adenosine: the NASCI (Nitroprussiato versus Adenosina nelle Stenosi Coronariche Intermedie) study. *J Am Coll Cardiol Intv*, 54 (2012), pp. 402-408
93. J. Layland, D. Carrick, M. Lee, K. Oldroyd, C. Berry. Adenosine: physiology, pharmacology, and clinical applications. *J Am Coll Cardiol Intv*, 7 (2014), pp. 581-591
94. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2017;38:2565–8. doi: 10.1093/eurheartj/ehv351.

95. Pepine CJ , Ferdinand KC , Shaw LJ , Light-McGroary KA , Shah RU , Gulati M , Duvernoy C , Walsh MN , Bairey Merz CN. Emergence of nonobstructive coronary artery disease: a woman's problem and need for change in definition on angiography. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1918–193
96. Crea F , Lanza GA. Treatment of microvascular angina: the need for precision medicine. *Eur Heart J* 2016;37:1514–1516.
97. Thomas J. Ford, Bethany Stanley, Richard Good, Paul Rocchiccioli, Margaret McEntegart, Stuart Watkins, Hany Eteiba, Aadil Shaukat, Mitchell Lindsay, Keith Robertson, Stuart Hood, Ross McGeoch, Robert McDade, Eric Yui, Novalia Sidik, Peter McCartney, David Corcoran, Damien Collison, Christopher Rush, Alex McConnachie, Rhian M. Touyz, Keith G. Oldroyd, Colin Berry. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. Volume 72, Issue 23, Part A, 2018, Pages 2841-2855,
98. Williams B , Mancia G , Spiering W , Agabiti Rosei E , Azizi M , Burnier M , Clement DL , Coca A , de Simone G , Dominiczak A , Kahan T , Mahfoud F , Redon J , Ruilope L , Zanchetti A , Kerins M , Kjeldsen SE , Kreutz R , Laurent S , Lip GYH , McManus R , Narkiewicz K , Ruschitzka F , Schmieder RE , Shlyakhto E , Tsoufis C , Aboyans V , Desormais I ; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104.
99. Samim A , Nugent L , Mehta PK , Shufelt C , Bairey Merz CN. Treatment of angina and microvascular coronary dysfunction. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2010;12:355–364.
100. Sorop O, Bakker EN, Pistea A, Spaan JA, VanBavel E. Calcium channel blockade prevents pressure-dependent inward remodeling in isolated subendocardial resistance vessels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Sep;291(3):H1236-45. Epub 2006 Mar 24. PMID: 16565310.
101. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LEJ, et al. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol Img*. 2011;4:514–522

102. Nalbantgil S, Altintiğ A, Yilmaz H, Nalbantgil I I, Önder R. The Effect of Trimetazidine in the Treatment of Microvascular Angina. *Int J Angiol.* 1999 Jan;8(1):40-43.
103. Chen J-W, Hsu N-W, Wu T-C, Lin S-J, Chang M-S. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X. *Am J Cardiol.* 2002;90:974–982.X
104. Wu M, Villano A, Russo G, Di Franco A, Stazi A, Lauria C, Sestito A, Lanza GA, Crea F. Poor tolerance and limited effects of isosorbide-5-mononitrate in microvascular angina. *Cardiology.* 2015;130(4):201-6. doi: 10.1159/000370027. Epub 2015 Mar 12. PMID: 25790943.
105. Zhang Y, Wang X, Liu R, Li Q, Tian W, Lei H, Shi C. The effectiveness and safety of nicorandil in the treatment of patients with microvascular angina: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021 Jan 15;100(2):e23888.
106. Solberg OG, Stavem K, Ragnarsson A, Beitnes JO, Skårdal R, Seljeflot I, Ueland T, Aukrust P, Gullestad L, Aaberge L. Index of microvascular resistance to assess the effect of rosuvastatin on microvascular function in women with chest pain and no obstructive coronary artery disease: A double-blind randomized study. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2019 Nov 1;94(5):660-668.
107. Task Force Members, Gilles Montalescot, Udo Sechtem, Stephan Achenbach, Felicita Andreotti, Chris Arden, Andrzej Budaj, Raffaele Bugiardini, Filippo Crea, Thomas Cuisset, Carlo Di Mario, J. Rafael Ferreira, Bernard J. Gersh, Anselm K. Gitt, Jean-Sebastien Hulot, Nikolaus Marx, Lionel H. Opie, Matthias Pfisterer, Eva Prescott, Frank Ruschitzka, Manel Sabaté, Roxy Senior, David Paul Taggart, Ernst E. van der Wall, Christiaan J.M. Vrints, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Jose Luis Zamorano, Stephan Achenbach, Helmut Baumgartner, Jeroen J. Bax, Héctor Bueno, Veronica Dean, Christi Deaton, Cetin Erol, Robert Fagard, Roberto Ferrari, David Hasdai, Arno W. Hoes, Paulus Kirchhof, Juhani Knuuti, Philippe Kolh, Patrizio Lancellotti, Ales Linhart, Petros Nihoyannopoulos, Massimo F. Piepoli, Piotr Ponikowski, Per Anton Sirnes, Juan Luis Tamargo, Michal Tendera, Adam Torbicki,

- William Wijns, Stephan Windecker, Document Reviewers, Juhani Knuuti, Marco Valgimigli, Héctor Bueno, Marc J. Claeys, Norbert Donner-Banzhoff, Cetin Erol, Herbert Frank, Christian Funck-Brentano, Oliver Gaemperli, José R. Gonzalez-Juanatey, Michalis Hamilos, David Hasdai, Steen Husted, Stefan K. James, Kari Kervinen, Philippe Kolh, Steen Dalby Kristensen, Patrizio Lancellotti, Aldo Pietro Maggioni, Massimo F. Piepoli, Axel R. Pries, Francesco Romeo, Lars Rydén, Maarten L. Simoons, Per Anton Sirnes, Ph. Gabriel Steg, Adam Timmis, William Wijns, Stephan Windecker, Aylin Yildirim, Jose Luis Zamorano, 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology, *European Heart Journal*, Volume 34, Issue 38, 7 October 2013, Pages 2949–3003,
108. Jessurun GAJ, Hautvast RWM, Tio RA, DeJongste MJL. Electrical neuromodulation improves myocardial perfusion and ameliorates refractory angina pectoris in patients with syndrome X: Fad or future? *European Journal of Pain*. 2003;7:507–12.
 109. Verheye S, Jolicœur EM, Behan MW, Pettersson T, Sainsbury P, Hill J, Vrolix M, Agostoni P, Engstrom T, Labinaz M, de Silva R, Schwartz M, Meyten N, Uren NG, Doucet S, Tanguay JF, Lindsay S, Henry TD, White CJ, Edelman ER, Banai S. Efficacy of a device to narrow the coronary sinus in refractory angina. *N Engl J Med*. 2015 Feb 5;372(6):519-27.
 110. Zhang H, Mu L, Hu S, Nallamothu BK, Lansky AJ, Xu B, Bouras G, Cohen DJ, Spertus JA, Masoudi FA, Curtis JP, Gao R, Ge J, Yang Y, Li J, Li X, Zheng X, Li Y, Krumholz HM, Jiang L., China PEACE Collaborative Group. Comparison of Physician Visual Assessment With Quantitative Coronary Angiography in Assessment of Stenosis Severity in China. *JAMA Intern Med*. 2018 Feb 01;178(2):239-247
 111. Sen S, Escaned J, Malik IS, Mikhail GW, Foale RA, Mila R, Tarkin J, Petraco R, Broyd C, Jabbour R, Sethi A, Baker CS, Bellamy M, Al-Bustami M, Hackett D, Khan M, Lefroy D, Parker KH, Hughes AD, Francis DP, Di Mario C, Mayet J, Davies JE. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Apr 10;59(15):1392-402.

112. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferović PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2019 Feb 20;14(14):1435-1534. doi: 10.4244/EIJY19M01_01. PMID: 30667361
113. Niccoli G, Scalone G, Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management. *Eur Heart J*. 2015 Feb 21;36(8):475-81.
114. Piessens J., Vrolix M., Sionis D. et al. The value of the intracoronary electrogram for the early detection of myocardial ischaemia during coronary angioplasty. *Eur. Heart J*. 1991; 12: 1176–1182