



**T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK KORONER KOLLATERAL DOLAŞIMI OLAN
HASTALARDA PAN-İNFLAMATUAR DEĞER İLE KARDİYAK
ELEKTROFİZYOLOJİK DENGİ İNDEKSİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre SÖNMEZ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Adil BAYRAMOĞLU**

MALATYA - 2023



**T.C
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK KORONER KOLLATERAL DOLAŞIMI OLAN
HASTALARDA PAN-İNFLAMATUAR DEĞER İLE KARDİYAK
ELEKTROFİZYOLOJİK DENGİ İNDEKSİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**Dr. Emre SÖNMEZ
ORCID ID: 0009-0006-9944-6994**

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Adil BAYRAMOĞLU**

MALATYA – 2023

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koroner Arter Hastalığı.....	3
2.1.1. Koroner Arter Anatomisi.....	3
2.1.2. Koroner Kan Akım Fizyolojisi.....	5
2.1.3. Koroner Arter Hastalığı Patofizyolojisi	6
2.1.4. Ateroskleroz Risk Faktörleri.....	9
2.2. Kronik Total Oklüzyon	14
2.3. Koroner Kollateral Dolaşım.....	16
2.3.1. Koroner Kollateral Dolaşımın Oluşum Mekanizmaları	17
2.3.2. Koroner Kollateral Gelişimini Etkileyen Faktörler	18
2.3.3. Koroner Kollateral Dolaşımın Önemi	21
2.3.4. Koroner Kollateral Dolaşımın Saptanması ve Değerlendirilmesi.....	23
2.4. Elektrokardiyografi	25
2.4.1. EKG Dalgaları	26
2.4.2. QT İntervali	27
2.5. Kardiyak Elektrofizyolojik Denge İndeksi	29
2.6. Pan-immun inflamatuvar değer.....	30
3.GEREÇ VE YÖNTEM	32
3.1. Çalışmanın Şekli.....	32
3.2. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri	32
3.3. Örneklem ve Evren.....	32
3.4. İstatiksel Analiz	33

4. BULGULAR.....	35
4.1. Sosyo-Demografik Özellikler ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi	35
4.2. Elektrokardiyografik bulguların Analizi	37
4.3. Alt Grupların Analizi	38
4.3.1. Alt Grupların Sosyo-Demografik Özellikler ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi	38
4.3.2. Alt Grupların Elektrokardiyografik Bulgularının Değerlendirilmesi	39
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ	44
KAYNAKLAR	45
EKLER.....	60
EK-1. Etik Kurul İzni	60

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca tecrübelerini bizlerle paylaşan, danıştığım her konuda fikirlerinden faydalandığım ve kliniğimizin aile ortamı gibi olmasını sağlayan Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Mehmet CANSEL'e teşekkür ederim.

Tez çalışmamın planlanmasında ve tamamlanma sürecinde desteklerini ve tecrübelerini esirgemeyen çok değerli hocam Doç. Dr. Adil BAYRAMOĞLU'na, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Prof. Dr. Hasan PEKDEMİR, Prof. Dr. Jülide AKAYCAN, Prof. Dr. Necip ERMİŞ, Prof. Dr. Hakan TAŞOLAR, Doç. Dr. Şiho HİDAYET ve Dr. Öğr. Üyesi. Zeynep ULUTAŞ'a teşekkür ederim.

Bu süreçteki zorlukları birlikte aştığımız tüm asistan arkadaşlarıma, kardiyoloji servisi ve koroner yoğun bakım ünitesindeki hemşire ve personel arkadaşlarıma, ekokardiyografi, koroner anjiyografi ve holter ünitesi çalışanlarına ve Malatya serüvenimin başlangıcından bugüne kadar tecrübelerini esirgemeyen kıymetli kardeşim Uzm. Dr. Yakup YİĞİT'e teşekkür ederim.

Bu günlere ulaşmamda ve hayatımın her anında yanımda, arkamda olan sevgili babacığım Arif SÖNMEZ ile anneciğim Döndü SÖNMEZ ve kardeşim Elif Ezgi DUMAN'a teşekkür ederim.

Her anımda yanımda olan, beni her konuda destekleyen, bana vefalı bir eş ve değerli oğlum Muhammed ARİF'e iyi kalpli bir anne olan, hayat arkadaşım, sırdaşım, en değerlim Beyza SÖNMEZ'e sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Emre SÖNMEZ

ÖZET

Kronik Koroner Kollateral Dolaşımı Olan Hastalarda Pan-İnflamatuvar Değer ile Kardiyak Elektrofizyolojik Denge İndeksi Arasındaki İlişki

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada koroner anjiyografide kronik kollateral dolaşıma sahip bireylerde pan-inflamatuvar değer ile kardiyak elektrofizyolojik denge indeksinin arasındaki ilişki ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Metod: Çalışmaya 18-80 yaş arasında Ocak 2020 ile Haziran 2023 arasında çalışmanın dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun bütün bireylerden 141 kronik total oklüzyon hastası ve kontrol grubu olarak da 141 normal koroner kollateral dolaşıma sahip bireyler alındı. Her iki grubun sosyo-demografik özellikleri incelendi. Standart elektrokardiyogramları değerlendirildi, QT mesafesi, Bazett formülüne göre düzeltilmiş QT değeri, QRS süresi hesaplandı. QT ve düzeltilmiş QT değerleri QRS süresine bölünüp kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi ile düzeltilmiş kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi hesaplandı. Grupların verileri retrospektif olarak hastane otomasyon sisteminden alındı. Kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi ile pan-inflamatuvar değerlerin korelasyonuna bakıldı. Kronik kollateral dolaşıma sahip hastalar kendi arasında Rentrop sınıflamasına göre iyi ve kötü kollateral dolaşıma sahip olarak iki alt gruba ayrıldı.

Bulgular: İyi koroner kollateral dolaşıma sahip bireylerde düzeltilmiş kardiyak elektrofizyolojik denge indeksinin daha düşük olduğu tespit edildi. Ayrıca kötü koroner kollateral dolaşıma sahip bireylerde pan-inflamatuvar değerlerin daha yüksek olduğu tespit edildi. Düzeltilmiş kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi ve pan-inflamatuvar değer arasında anlamlı bir korelasyon olduğu tespit edildi.

Sonuç: Ventriküler aritminin elektrokardiyografik belirteçlerinden biri olan elektrokardiyografik denge indeksi ve inflamasyonun bulgularından biri olan pan-inflamatuvar değerlerin kötü koroner kollateral dolaşıma sahip bireylerde daha yüksek olması kronik total oklüzyonlu bireylerde artmış ventriküler aritminin açıklanmasında yardımcı olabilir.

Anahtar kelimeler: Kronik total oklüzyon, Kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi, pan-inflamatuvar değer, kronik kollateral dolaşım

ABSTRACT

The Relationship Between Pan-Inflammatory Value and Cardiac Electrophysiologic Balance Index in Patients with Chronic Coronary Collateral Circulation

Introduction and Aim: The aim of this study was to investigate the relationship between pan-inflammatory value and cardiac electrophysiologic balance index in individuals with chronic collateral circulation in coronary angiography and to compare them with healthy controls.

Method: Between January 2020 and June 2023, 141 patients with chronic total occlusion and 141 individuals with normal coronary collateral circulation as the control group were recruited from all individuals between the ages of 18 and 80 years who met the inclusion and exclusion criteria of the study. Standard electrocardiograms were evaluated, QT distance, corrected QT value according to Bazett formula and QRS duration were calculated. QT and corrected QT values were divided by QRS duration and cardiac electrophysiologic balance index and corrected cardiac electrophysiologic balance index were calculated. The correlation between the cardiac electrophysiologic balance index and the pan-inflammatory value was examined. Patients with chronic collateral circulation were divided into two subgroups as having good and poor collateral circulation according to Rentrop classification. Corrected cardiac electrophysiologic balance index was lower in individuals with good coronary collateral circulation. In addition, pan-inflammatory value was found to be higher in individuals with poor coronary collateral circulation. There was a significant correlation between coronary collateral circulation development and corrected cardiac electrophysiological balance index and pan-inflammatory value.

Results: Corrected cardiac electrophysiologic balance index was found to be lower in individuals with good coronary collateral circulation. In addition, the pan-inflammatory value was found to be higher in individuals with poor coronary collateral circulation. There was a significant correlation between corrected cardiac electrophysiologic balance index and pan-inflammatory value.

Conclusion: The fact that the electrocardiographic balance index, one of the electrocardiographic markers of ventricular arrhythmia, and the pan-inflammatory value, one of the findings of inflammation, were higher in individuals with poor

coronary collateral circulation may be instructive in explaining increased ventricular arrhythmia, sudden cardiac death and increased inflammation in individuals with chronic total occlusion.

Keywords: Chronic total occlusion, Cardiac electrophysiologic balance index, pan-inflammatory value, chronic collateral circulation



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AF	: Atrial Fibrilasyon
AKÖ	: Ani Kardiyak Ölüm
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
HB	: Hemoglobin
WBC	: Beyaz Küre
iCEB	: Kardiyak Elektrofizyolojik Denge İndeksi
KTO	: Kronik Total Oklüzyon
KKD	: Kronik Kollateral Dolaşım
MACE	: Major Olumsuz Kardiyovasküler Olaylar
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KEFDİ	: Kardiyak Elektrofizyolojik Denge İndeksi
KEFDİc	: Düzeltilmiş kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi
LV	: Sol Ventrikül
KH	: Kalp Hızı
KVH	: Kardiyo Vasküler Hastalık
KY	: Kalp Yetmezliği
PIV	: Pan-immün inflamatuvar değer
SIRI	: Sistemik inflamatuvar yanıt indeksi
PLR	: Trombosit/lenfosit oranı
PLT	: Trombosit
TdP	: Torsades De Pointes
VF	: Ventriküler Fibrilasyon
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
VT	: Ventriküler Taşikardi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 4.1. Kronik Total Oklüde Damarların dağılımı	35
Şekil 4.2. KEFDİc ile PIV arasındaki korelasyon grafisi	40



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 4.1. Grupların sosyo-demografik ve laboratuvar özellikleri ile analizi	36
Tablo 4.2. Grupların elektrokardiyografik bulgularının analizi	37
Tablo 4.3. Alt grupların sosyodemografik ve laboratuvar özellikleri ile analizi	38
Tablo 4.4. Alt grupların elektrokardiyografik bulgularının analizi.....	39
Tablo 4.5. Çoklu logistik regresyon analizinde KÖTÜ KKD'nin tek değişkenli analizi ve bağımsız öngörücüleri	40



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar ölümün dünyadaki en sık sebeplerindendir (1). Kardiyovasküler hastalıkların etyolojisinde en başta koroner arter hastalığı bulunmaktadır (2). Koroner arter hastalığının temelinde ateroskleroz yer almaktadır (3). Ateroskleroz gelişmesi ve progresyonunda inflamasyonun önemli rol oynadığı bilinmektedir (2).

Kronik total oklüzyon (KTO) , tıkalı segment içinde Miyokard Enfarktüsünde Tromboliz (TIMI) derece 0 akıma sahip aterosklerotik tam damar tıkanıklığı ve tahmini tıkanıklık süresinin ≥ 3 ay olması olarak tanımlanır (4). KTO prevalansına ilişkin veriler, KAH şüphesiyle koroner anjiyografi yapılan hastaların kayıtlarından elde edilmektedir; dolayısıyla genel (asemptomatik) popülasyondaki genel prevalans bilinmemektedir (5). Kalp kateterizasyonu yapılan ve önceden KAH tanısı konmuş hastalarda en az bir KTO ile karşılaşılma sıklığı %30 ila %50 arasında değişmektedir (5). Kronik total oklüzyon fonksiyonel ve gerçek olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Kanada da yazılan bir raporda önceden bilinen herhangi bir koroner arter hastalığına sahip olmayan hastaların yaklaşık olarak yüzde on beşi ile bilinen koroner arter hastalığı (KAH) olan hastaların yaklaşık yüzde on sekizinde yapılan perkütan koroner anjiyografide en az bir koroner arterde KTO tespit edilmiştir (6).

Kollateral dolaşım, tek veya birbiriyle bağlantılı kanal sistemlerinde akan kan, işlevselliğini yitirmiş ana bir vasküler kanala alternatiftir (7). Kronik kollateral dolaşımın iskemiye engellemesiyle birlikte infarktüs alanını azalmasında, geçirilen infarktüs sonrası sol ventrikül fonksiyon iyileşmesinde, sol ventrikülde meydana gelebilecek anevrizma oluşumunun önlenmesinde, kardiyovasküler mortalitenin azalması ile uzun dönem sağ kalım oranlarının artmasında etkilerinin olduğu görülmüştür (7). KKD'yi anjiyografik olarak değerlendirmek ve sınıflandırmak için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Kol lateral alanlarda damarsal yapının doluşuna göre Rentrop klasifikasyonu varken, Werner ve Gibson ise kollateral damar büyüklüğüne göre sınıflandırma yapmıştır (8).

Aritmiler ani kardiyak ölümün önemli bir nedeni olmakla birlikte prediktörlerinin belirlenmesi zorlayıcıdır. QT aralığı, QT aralığı, fragmente QRS gibi birçok belirtecin ölümcül ritim bozukluklarının belirleyicisi olduğu gösterilmiştir (9).

Son zamanlarda QT aralığının QRS süresine bölünmesiyle elde edilen elektrofizyolojik denge indeksinin (KEFDİ) yeni bir noninvaziv belirteç olarak aritmi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10,11).

Nafakhi ve arkadaşları, koroner arter hastalarında KEFDİ ile kardiyovasküler sonuçlar arasındaki ilişkiyi incelemiş ve daha yüksek KEFDİ değerlerinin, miyokardiyal enfarktüs ve ani kardiyak ölüm dahil olmak üzere artmış kardiyak ve vasküler olay riski ile anlamlı ölçüde ilişkili olduğunu bulmuşlardır (12).

Birçok çalışmada inflamasyon ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki belirgin şekilde ortaya koyulmuştur (13). Nötrofil, trombosit, monosit ve lenfosit sayılarını içeren yeni ve kapsamlı bir biyobelirteç olan pan-immün inflamasyon değerinin (PIV), kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (13). Giderek artan sayıda çalışma, sistemik immün-inflamatuvar indeksi (SII), sistemik inflamatuvar yanıt indeksi(SIRI) ve Pan İmmün İnflamasyon değeri(PIV) dahil olmak üzere serum immün-inflamatuvar belirteçlerinin, akut koroner sendrom veya STEMI hastalarında perkütan koroner girişim (PCI) sonrası uzun vadeli olumsuz kardiyovasküler olaylar için iyi bir ön gördürücü değere sahip olduğunu doğrulamıştır (2,13–19)

Bu çalışmamızda kronik total oklüzyon, PIV ile KEFDİ arasında ilişkinin incelenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı

Bu bölümde koroner arterlerin anatomisi, fizyolojisi ve patofizyolojisinden bahsedilmiştir.

2.1.1. Koroner Arter Anatomisi

Kalbi besleyen koroner arterler, asendan aortanın ilk kısmı olan sinüs valsavadan köken almaktadır. Sağ sinüs üzerinden sağ koroner arter, sol sinüs üzerinden ise sol ana koroner arter çıkmakta iken non-koroner sinüsten hiçbir koroner arter çıkmamaktadır. Sol sinüsten köken alan sol ana koroner arter (LMCA) en büyük çaplı koroner arterdir (20). LMCA'nın ortalama uzunluğu yaklaşık olarak 1 santimetredir (cm), ancak bu uzunluk insanda insan ufak farklılıklar göstermektedir (21). Çoğu hastada LMCA'dan sirkumfleks arter (CX) ve sol ön inen arter (LAD) olarak çift dal verirken, hastaların %20-30'unda bu iki koroner arterin arasında ramus intermedius (IMA) dalıyla birlikte üçüncü bir dal verir (22).

LAD, LMCA'nın sonlandığı çatallanmadan başlayıp anterior interventriküler sulkusta sol ventrikülün ön yüzü boyunca seyir gösterir. LAD uzunluğu değişkenlik gösterebilir, sol ventrikül (LV) apeksinden önce devamlılık göstermeyebilir, LV apeksinde sonlanabilir veya inferiyor duvarın belli bir kısmını beslenmesini sağlamak için LV apeksi etrafından dolanabilir (23). Sol inen arter (LAD) üç bölümden oluşur. Proksimal-LAD, LAD'ın başlangıcından başlayıp ilk büyük septal dalın veya diyagonal dalın başlangıcına (hangisi diğerinden daha önce başlıyorsa) kadar olan kısımdır. Mid-LAD ise proksimal LAD'ın sonlandığı yerden LV'nin apeksine kadar olan uzanan kısmın yarısına kadar olan kısımdır. Distal-LAD, mid LAD'nin bitiminden LAD'ın sonlandığı yere kadar uzanan kısımdır (24). LAD, LV miyokardının anteroseptal ve anterolateral bölgesinin sulanmasında önemli olan diyagonal ve septal olarak dallara ayrılmaktadır. Diyagonal dallar LAD'ın lateral kısmından çıkıp LV'nin antero-lateral bölümü üzerinde seyir gösterir. Diyagonal dal sayısı değişkenlik göstermekle beraber genellikle 2 ila 4 arasındadır. Septal dallar LAD'ın alt-iç bölümünden çıkıp ventriküller arası septumun ön tarafına doğru ilerler. Septal dalların boyutları diyagonal dallardan daha küçüktür, ama sayıca diyagonal dallardan daha fazladır.

Sinüs valsalvanın ön sağ kısmındaki sinüsten sağ koroner arter (RCA) çıkmaktadır. Hastaların çoğu sağ baskın olduğundan dolayı RCA sağ atriyoventriküler olukta ön kısımda ilerleyen büyük bir damardır. RCA 3 bölümden oluşmaktadır (24).

RCA'nın proksimal kısmı RCA başlangıcı itibarıyla akut marjinal dala kadar olan uzaklığın yaklaşık olarak orta noktasına kadar ilerleyen kısımdır. RCA'nın Mid-RCA kısmı ise proksimal RCA'nın sonlanıp akut marjinal dalın bitişine kadar yer alan kısımdır. RCA'nın Distal-RCA kısmı ise Mid-RCA'nın sonlandığı yerden posterior inen arter (PDA)'in başladığı yer arasında kalan kısımdır. RCA sağ atriyoventriküler olukta seyrederken, dalları anterior olacak şekilde ilerler ve sağ ventrikül (RV) ön yüzünü kapsayacak kadar seyir gösterir. Bu dalların büyüklüğü ve sayısı değişkenlik göstermektedir. Sağ baskın olan hastalarda distal RCA kalbin alt yüzeyinde PDA ve posterolateral ventrikül dalı (PLB) adında iki dala ayrılır. Hastaların yaklaşık yüzde yetmiş beş ile yüzde seksen sekizinde inen posterior arter, RCA'dan köken almakta ve bu sebeple sağ baskın olduğu düşünülmektedir (25,26). Toplam hasta popülasyonunun yaklaşık %9'luk kısmında PDA LCX' ten köken alır. Ayrıca hastanın sol baskın olduğu kabul edilir. Ancak hastaların daha az oranda bir kısmında PDA RCA'dan ve büyük bir PLB dalı olan LCX'ten ayrılmaktadır ve bu popülasyondaki hastalar genellikle sol baskın ve ko-dominant kabul edilir. PDA LAD'nin ayna görüntüsü oluşturacak şekilde uzanır. LAD ön ventriküller arası oluk içinde uzanım gösterirken, PDA posteriyor ventriküller arası sulkusta LV'nin alt kısmı üzerinde seyreder. PDA LV'nin septum kısmının inferolateral bölgesinin kanlanmasından sorumlu septal dalları verir. PDA'nın boyut ve uzunluğu değişkenlik göstermekle birlikte, LAD 'si daha ufak olan hastalarda daha büyük bir PDA ile karşılaşılır (23).PDA posterior interventriküler sulkusta anteriorda ilerlerken, PLB lateralde seyir gösterip sol atriyum ile LV alt kısmının arasındaki posterior atriyoventriküler olukta uzanır. PLB LV inferolateral bölgesinin tabanının kanlanmasını sağlar. RCA'nın ilk dalı konus dalı olarak bilinir. Bazı hastaların yaklaşık yüzde on yedi ile ellisinde koroner sinüsün sağ tarafından farklı bir arter olarak köken alır. Konus dalı, konusa ve sağ ventrikül çıkım yoluna kan vermek üzere öne doğru uzanmaktadır. Konus dalı bazı durumlarda LAD'ye kan akışı sağlamak için ek damar işlevi görür ve bu "Vieussens'in arter çemberi" olarak isimlendirilir (27).

Sinoatriyal nodal dal, genellikle RCAdan köken alan ince bir damardır. Toplam hasta popülasyonunun yaklaşık olarak üçte birinde LCX'den köken almaktadır. Bu orandan daha az sıklıkla LMCA'dan veya hem LCX hemde RCA'dan veya ayrıca

doğrudan asendan aortadan köken alabilmektedir. Sinoatriyal dalın seyri köken aldığı damara göre farklılık göstermektedir. RCA orjinli sinoatriyal dal arkadan, LCX orjinli sinoatriyal dal mediyal seyreder ve sinoatriyal düğümde sonlanım gösterir. Çoğu hastada atriyoventriküler nodal dal RCA'nın en distal kısmından çıkmaktadır. Distal RCA ters kıvrılır ve kıvrım yerinin zirvesinde PDA'nın hemen üstünde atriyoventriküler nodal dalını vermektedir (28).

2.1.2. Koroner Kan Akım Fizyolojisi

Aorta basıncı, miyokart perfüzyonunun sağlanmasında oldukça önemlidir. Büyük bir aralıkta uzanan aort perfüzyon basınçları (70-180 mmHg), oto regülasyon işlevi ile dinlenme sırasında koroner kanlanma sırasında sabit seviyelerde tutulur. Kalbin kas tabakasının yüksek miktarda enerji kullandığından, normal koroner arter kan akışı ortalama 225 mL/dk olup miyokardiyuma 0,1 mL/g/dk oksijen verir. Normal koşullarda gelen oksijenin %75'inden fazlası koroner kılcal dolaşımda ekstrakte edilirken ek oksijen ihtiyacı kan akış hızı artırılarak sağlanır. Miyokart fonksiyonlarının eksiksiz olması koroner kan akımının sıkıntısız olmasına bağlıdır. Ağır egzersizler miyokart kan akımını yaklaşık 7 kat arttırmaktadır (29,30). Kan akışını arttıran birkaç mekanizma bulunur. Lokal metabolik nörohumoral faktörler stres ve kalp yükünü arttıran diğer durumlarda koroner vazodilatasyona neden olmakta ve koroner vasküler direnci azaltmaktadır. Bu, reaktif hiperemi fenomenine benzer şekilde oksijenden zengin kanın miyokarda sunumunu arttırmaktadır. Koroner arterde geçici bir tıkanıklık söz konusu olduğu zaman kan akımı normal bazal akışı aşacak seviyede artar ve sonrasında kademeli olarak bazal seviyeye düşer. Oto regülatör kontrol sistemi; karbondioksit, oksijen gibi ajanlar ile laktat, potasyum iyonları ve adenosinden meydana gelir. Adenosin güçlü bir vazodilatör ajandır. Adenosin trifosfat (ATP), interstisyel boşlukta birikim gösterir ve vasküler düz kasta gevşemeye yol açmaktadır. Bu gevşeme koroner vazodilatasyona ve kan akımının yükselmesine neden olur. Oto regülatör mekanizmada bir diğer mühim madde ise endotel tarafından sentezlenen nitrik oksittir. Endotel sağlam olmazsa koroner arterler oto regüle olamazlar, bu durum vazodilatasyon ve reaktif hiperemi mekanizmasının endotele bağımlı olduğunu göstermektedir. Kalp sistolü sırasında oluşan kavite içi basınçlar da koroner kan akışının düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Sistol esnasında, LV'de ortaya çıkan intra kaviter basınçlar intra koroner basıncı geçmekte ve kan akımını engellemektedir. Bundan dolayı koroner kan akımının yaklaşık beşte üçü diyastol sırasında olmaktadır. Efor esnasında kalp atım

sayısının yükselmesi ve diastol süresinin kısalması koroner kan akımını tehlikeye sokabilmektedir. Ancak bu durum koroner vazodilatör mekanizmalar ile dengelenebilmektedir. Aterosklerotik plakların oluşumu ve sebat eden koroner tıkanıklık miyokart iş yükünün arttığı durumlarda koroner kompensatuvar mekanizmaları önemli ölçüde bozmaktadır. Fiziksel aktivitenin arttığı durumlarda miyokardın iş yükü artacak ve dolayısıyla miyokardın oksijen ihtiyacı artacaktır. Miyokardı besleyen damarda anlamlı bir darlık ya da tıkanma olduğu durumda miyokardın artan oksijen ihtiyacının karşılanamamaktadır. Bu durum klinik olarak kendini egzersizle oluşan göğüs ağrısı olarak kendini göstermektedir. Fiziksel aktivitenin arttığı durumda normal olmayan fizyolojik reaksiyonların verildiği egzersize bağlı stres testleri ile hastada bulunan bir koroner arter darlığının tespit edilmesi mümkün olabilmektedir (2).

2.1.3. Koroner Arter Hastalığı Patofizyolojisi

Ateroskleroz Patogenezi

Ateroskleroz; endotel disfonksiyonu ve vasküler inflamasyonun ön planda olduğu, modifiye lipit hücrelerinin ve inflamatuvar hücrelerin döküntüleriyle oluşan plak yapıları ile karakterize koroner arterlerin hastalığıdır. Plaklar genellikle damar gerilimin azaldığı, türbülans akımın olduğu koroner arterin kavislenme ve bifurkasyon bölgelerinde oluşmaktadır (31). Aterosklerozda düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) oksidasyonu ile oluşan okside LDL (OxLDL) önemli rol oynamaktadır. Monositler plak proliferasyonunda rol oynamaktadır. Monositler makrofajlara farklılaşmakta ve OxLDL'yi içine alarak köpük hücrelerini oluşturmaktadır. Bu köpük hücreleri plak gelişiminin ilk aşaması olan düzensiz yağlı çizgilenmeleri oluşturmaktadır. Köpük hücrelerinin ölümü ile intima tabakasında nekrotik bir lipit çekirdek oluşur. Sitokinlere ve büyüme faktörlerine yanıt olarak bazı plaklar media tabakasından göç eden düz kas hücrelerini biriktirir. Bu düz kas hücreleri kolajen ve elastin gibi ekstraselüler matriks proteinlerini sentezler. Düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu koroner arterlerin daralmasına ve plak stabilitesini sağlayan güçlü bir fibröz başlık oluşturmaya katkıda bulunur (32).

Normal Endotel Fonksiyonu

Normal bir arterde tunika intima, tunika media ve tunika adventisya adı verilen üç farklı katmandan oluşmaktadır. Tunika intima tabakası tüm damarların lümenini

kaplayan endotelial hücrelerin ve bu hücrelerin bazal membranlarının bulunduğu tabakadır. Tunika media tabakası olarak bilinen tabaka düz kas hücrelerinden meydana gelmektedir. Bu düz kas hücreleri içerisinde elastik fiberler ile birlikte tip 3 kolajen ve proteoglikanlar bulunmaktadır. İnternal elastik membran ile tunika intima'dan, tunika adventisya'dan ise eksternal elastik membran ile ayrılmaktadır. Tunika adventisya uzamsal yerleşim gösteren tip 1 kolajen bağ dokusu, vazo vazorumlar, elastik fiberler ve bunları çevreleyen perivasküler yağ dokusundan oluşmaktadır. Bu katman anjiyogenez ve inflamasyon için önemli bir yer teşkil eder (31).

Endotelial Disfonksiyon ve Ateroskleroz

Endotel disfonksiyonu endotel hücre tabakasının hasar aldığı, metabolik veya kimyasal strese maruz kalınması durumunda ortaya çıkan patolojik bir durumdur. Endotel disfonksiyonu reaktif oksijen türlerinin üretimi ile yakın ilişkilidir. NO, proteinler ve lipitler üzerine zararlı etkileri bulunan ve çözünabilir guanilat siklazlara bağlanabilen peroksinitrit (ONOO-) oluşturmak için süperoksit radikali ile reaksiyona girer. Süperoksit radikalinin aşırı üretimi fizyolojik değildir ve aterosklerotik sürecin daha da ilerlemesi ile ilişkilidir (31).

İnflamasyon ve Ateroskleroz

Monositler kemik iliğinde üretilir ve oradan kan dolaşımına salınırlar. Ayrıca sağlıklı arterlerde ve dokularda yerleşik olan monositler inflamasyon bölgeleri için devriye görevi görmektedir (33). OxLDL'ye cevap olarak doku monositlerinin makrofajlara dönüştürülmesini, çoğalarak inflamasyon bölgelerine göç edilmesini ve doku tarafından monosit alınmasını arttıran kemokinler üretilir. Genetiği değiştirilmiş farelerde kemokin reseptör inhibisyonu makrofaj birikiminin ve aterosklerozun tamamen yakın önlenmesine neden olduğu görülmüştür. Monositler makrofajlara farklılaştığında proinflamatuvar sitokinler üretir ve daha sonra OxLDL'yi alarak plak progresyonuna neden olan köpük hücreleri oluştururlar. Eskiden makrofajların plaklardan ayrılamayacağı ve oluşan plakların gerilemeyeceğine inanılırdı. Yeni bulgular göstermiştir ki makrofajlar kemokin reseptör 7 (CCR7) vasıtasıyla plaktan ayrılabilir. Ayrıca makrofajlar kolesterolü yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) gibi dolaşımdaki alıcılara reverse kolesterol transport yoluyla boşaltarak plak içinde lipid birikmesini azaltabilmektedir (34).

T Hücreleri

T hücreleri tunika adventisya tabakasında bulunur ve arterlerde hücre aracılı bağışıklıkta görev alırlar. Yapılan araştırmalar T hücrelerinin plak olgunlaşmasında da rol aldığını göstermiştir. Yardımcı T hücreleri inflamatuvar aterojen öncüsü sitokinler salgılar. Regülatuar T hücreleri ise interlökin 10 ve transforming büyüme faktörü olan beta (TGF-b) salgılar. Bu iki hücre de immün yanıt kontrolünde önemli rol oynar. Treg hücrelerinin farelerdeki transferi Th1 hücre yanıtını azalmış ve aterosklerotik plak oluşumunu önemli oranda azaltmıştır (35).

Hücresel Düzeyde Plak Stabilitesi

Aterosklerotik plaklar durağan bir lezyon olmayıp bazı hücre tiplerinde hızlıca ilerleyerek kritik daralmaya sebep olur. Bu durum karşımıza klinik olay olarak çıkabilmektedir. Çoğu aterosklerotik plak sessiz bir seyir gösterir. Aterosklerotik plaklar hücre dışı matriks ve damar düz kas hücrelerinin fibröz başlığı altında bulunur. Pozitif remodelling olarak adlandırılan durumda ise damar çapı genişlemesi plak büyümesi ile ilişkilidir. Bu durumda lümeninde önemli bir darlık görülmez ve plak asemptomatik kalır. Bunun aksine, plak dışı arter çapında değişiklik oluşturmada lümenin daralmasına ve doku kanlanmanın bozulmasına yol açabilmektedir. Lümenin üzerinde etkili olan bu etkilerden bağımsız olarak plaklar damar endoteli ve fibröz başlık sağlam olduğu sürece trombojenik lipid çekirdeği dolaşımdan izole kalır ve böylece plak stabil kalır. Bir plağın kararsız hale gelmesi yapısına ve hücresel bileşimine bağlıdır. Kararsız plaklar genellikle geniş bir lipid çekirdeğine ve yüksek makrofaj, düşük damar düz kas hücreleri ve kolajen miktarı azalmış fibröz bir başlığa sahiptir. Bu durum fibröz başlığın mekanik olarak zorlanmasıyla zedelenmelerine neden olur. Endotel erozyonu da bu faktörlerle birlikte plak kararsızlığında rol oynar. Proinflamatuvar sitokinlerin artması, prokoagülan maddelerin üretimi ,fibröz başlık ile endotelyal bazal membranındaki kolajeni parçalayan matriks metaloproteinazların üretimi ve düz kas hücrelerinin apoptozu fibröz başlık endotelinin erozyonuna neden olmaktadır. Fibröz başlık endotelinin erozyonu sonucu plağın yırtılmasıyla birlikte yüksek trombojenik lipid çekirdeği kan ile temas ederek trombosit agregasyonuna ve trombüs oluşumuna sebep olur. Plak üzerinde trombüs oluşumu akut koroner sendrom ile sonuçlanmaktadır. Lümenal trombüs bazı durumlarda lümeni tam tıkararak miyokart infarktüsüne (MI) sebep olabilir. Eğer koroner tıkanma meydana gelmez ve lümen için akım yeniden sağlanabilirse plak zamanla tekrar stabil hale gelebilir. Endojen fibrinolitik mekanizmalar lümen

trombüsünün yeniden şekillenmesini ve fibröz başlığın onarılması için bölgeye VSMC'nin göç etmesini ve çoğalmasını sağlamaktadır (36).

Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığı

Aterosklerotik koroner, kalbi besleyen koroner arterlerin duvarlarında plak birikmesi ve bunun sonucunda koroner arterde darlık oluşturmaktadır. Epikardiyal damarların ateroskleroza duyarlılığı en yüksek iken, intramiyokardiyal damarların ateroskleroza duyarlılığı en düşüktür. Aterosklerozun risk faktörleri arasında yüksek total kolesterol, yüksek LDL, düşük HDL, sigara, hipertansiyon, diyabet, ileri yaş ve aile öyküsü bulunmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalar koroner aterosklerozun lipit metabolizması ve özellikle LDL ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Lipit seviyesini düşüren ilaçların gelişmesi mortalitede ciddi bir azalmaya yol açmıştır. Bir çalışmada koroner arter hastalığı (KAH) olan ve statin kullanan hastalar gözlemlenmiş ve statin tedavisinin tüm yaş gruplarında sağkalımı arttırdığı görülmüştür (37). Statin tedavisi genellikle inflamasyon ve koroner arter hastalığının bir göstergesi olan yüksek duyarlılıklı c-reaktif protein (hsCRP) düzeyleri yüksek olan hastalarda sağkalımda büyük fayda sağlamıştır (38).

2.1.4. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Sigara

Koroner arter hastalığında değiştirilebilir risk faktörlerinden önemli bir tanesi de sigara kullanımıdır. İstatistiksel kanıtlar sigara kullanan insanların sigara içmeyen popülasyona göre yüzde yetmiş daha yüksek ölüm oranına sahip olduğunu göstermektedir (39). Bir insanın sigara kullandığı süre ile miyokart infarktüs ve inme riski arasında korelasyon bulunmaktadır. Sigara içen insanlar sigara içmeyen insanlara göre yaklaşık 7-8 yıl daha erken ölmektedir. Tütün dumanının içinde 4000'den fazla kimyasal bulunmakta olup bunların 50'den fazlası kanserojen maddelerdir. Bu kimyasal maddeler kardiyovasküler sisteme zarar vermektedir. Bu kimyasal maddeler kanda LDL üzerinde taşınırlar, ya doğrudan arter duvarına zarar verir ya da LDL molekülüne zarar vererek dolaylı olarak artere zarar verirler. Sigara içmek karaciğerdeki kolesterol mekanizmalarına zarar vererek kolesterol düzeylerinin düşmesine engel olur (40). Ayrıca sigaranın hipertansiyona katkıda bulunduğu ispatlanmıştır (41). Pasif olarak bile sigaraya maruz kalma dahi kardiyovasküler riski artırır. Epidemiyolojik çalışmalar duman maruziyeti ile tutarlı bir doz-cevap ilişkisinin olduğunu göstermiştir (42).

Zamansal açıdan az veya çok çevresel tütün dumanına maruziyeti olan insanlarda sigara içen insanlardakine benzer arterlerin içinde ve trombosit fonksiyonlarında bozukluklar meydana gelmekte ve bu kişiler sigara içen kişilerle benzer egzersiz kapasitesine sahiptir. Bu durumda pasif içicilik kardiyovasküler hastalıklar için bir ek bir risk faktörüdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl koroner kalp hastalığından (KKH) kaynaklanan ölümlerin 37000'den fazlasının çevresel dumandan kaynaklandığı düşünülmektedir. Koroner arter hastalığı olanlarda sigarayı bırakmanın sağladığı risk azalması azımsanamayacak kadar önemlidir. Meta- analizlerden elde edilen sonuçlar sigarayı bırakan koroner arter hastalarında sigara içmeye devam eden koroner arter hastalarına göre kardiyovasküler mortalite riskinde %36 azalma olduğunu göstermiştir (43). İnsanların sigarayı bırakmalarına yardımcı olmak için yapılan 188 randomize kontrollü çalışmanın meta- analizinde sigarayı bırakmak için doktor tarafından yapılan teşvik sigara içenlerde 1 yıl sona %2'lik bir sigara bırakılması ile sonuçlanmıştır (44). Ayrıca ödül ve ceza gibi davranış modifikasyon teknikleri ve psikolog önderliğinde yapılan grup ya da bireysel terapinin sigarayı bıraktırma oranları doktor tavsiyesi ile sigara bırakılmasına benzer bulunmuştur (44). Yine bu meta-analize göre bazı çalışmalarda akupunkturun sigara bıraktırmada %3 etkililik oranına sahip olduğu gösterilmiştir (44). Bazı denemeler hipnozun sigarayı bıraktırma konusunda %23'lük başarı oranı olduğunu söyleseler de bu meta-analizde hipnozun sigara bıraktırmada etkisiz olduğu görülmüştür (44). Hipnozun etkisiz olarak değerlendirilmesinin sebebi etkililiği değerlendirecek bir biyokimyasal belirteç kullanılmamasından kaynaklanmaktadır. Nikotin replasman tedavisi (bant ya da sakız) sigarayı bırakmak isteyen hastaların %13'ünde sigarayı bırakma konusunda etkili olmuştur (44).

Kolesterol Yüksekliği

Yüksek kolesterol seviyeleri kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölüm riskini arttırmaktadır. Önerilen kan total kolesterol düzeyinin 200 mg/dl'nin altında olması önerilmektedir. Bunun yanında trigliserit seviyesinin 150 mg/dl'den daha düşük, LDL seviyesinin 130 mg/dl'den düşük, HDL'nin erkeklerde 40 mg/dl'den ve kadınlarda 50 mg/dl'den yüksek olması önerilir. Kolesterol kanda lipoproteinlerle taşınmaktadır. 3 ana lipoprotein bulunmaktadır. Bunlar çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), LDL ve HDL'dir. VLDL ve LDL yağların karaciğerden vücut hücrelerine taşınmasından sorumludur. HDL yağların periferden karaciğere taşınmasında görevlidir. VLDL veya LDL'nin artması miyokart infarktüsü ve inmenin ana nedeni olan ateroskleroz gelişimi

için yüksek riskle ilişkilidir. Buna karşın HDL'nin oranının yüksekliği ateroskleroz riski açısından düşük düzeyde ilişkilidir. Total kolesterolün HDL'ye ve LDL'nin HDL'ye oranları kardiyak açıdan risk faktörü oranları olarak değerlendirilir. Bu oranların yüksek olması kolesterolün parçalanıp atılmadığını ve dokuda biriktirildiğini göstermektedir. Total kolesterolün HDL'ye oranı 4,2'nin üzerinde olmaması ve LDL'nin HDL'ye oranının 2,5'ten yüksek olmaması önerilmektedir. LDL seviyesindeki her %1'lik düşüş miyokart infarktüs riskini %2 düşürürken HDL düzeyindeki her %1'lik artış miyokart infarktüs riskini %3-4 düşürmektedir (45). Apolipoprotein B (Apo B) partikülleri LDL'ye göre daha aterojeniktir ve bu sebeple kardiyovasküler hastalık risk belirlemede bir marker olarak kullanabilmektedir (46). Non-diyabetik hastalarda yapılan küçük çalışmalarda Apo B'nin LDL'den daha ağır olduğu ve bu ağırlığın glikolizasyondan kaynaklandığını belirtmiş, bu parçacıkların aterojenizde yer alma olasılığının neden daha fazla olduğunu ve hiperglisemi ve aşırı glikolizasyondan kaçınmanın önemini göstermiştir (47). Lipoprotein a LDL'ye benzeyen bir plazma lipoproteinidir. Yüksek LDL seviyelerinde lipoprotein a seviyesinde yüksek olması bağımlı olmayan bir risk faktörüdür. Yüksek Lp(a) seviyesinin kalp hastalıklarında yüksek LDL seviyesine göre 10 kat kadar daha yüksek bir risk taşıdığı bir çalışmada ortaya koyulmuştur (48). Bunun sebebi LDL'nin yapışkan bir molekül olan apolipoprotein a içermemesidir. Lp(a) seviyesinin 20 mg/dl'den düşük olması kalp hastalıkları için düşük risk iken, 20-40 mg/dl arası Lp(a) seviyesi orta risk ve 40 mg/dl'den yüksek Lp(a) seviyesi ise kalp hastalıkları açısından yüksek risk taşımaktadır.

Geçmişte hiper trigliseridemi (HTG) ile koroner arter hastalık arasında ilişki açıklanamamıştı. Yapılan çalışmalar HTG'nin de kardiyovasküler hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmiştir. MUNSTER çalışmasında elde edilen verilerin analizi HTG'nin LDL ve HDL'yi kontrol ettikten sonra koroner arter hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir(49). HTG yüksek LDL seviyesi ve yüksek LDL/HDL oranı (>5) ile kombine edildiğinde kardiyovasküler olayları 6 kat arttırmaktadır. Bir meta-analizde plazma trigliserit (TG) seviyesinde 88 mg/dl'lik (1,0 mmol/L) artış göreceli kardiyovasküler hastalık riskini erkeklerde yaklaşık olarak %30 ve kadınlarda ise yaklaşık olarak %75 oranında arttırmıştır(50). Bu artmış risk durumunda kan trigliserid düzeylerinin aterojen lipid seviyeleri, düşük HDL, yüksek LDL ,protrombotik eğilim, insülin direnci ve inflamasyon riskinin düşük olması gibi risk faktörleri arasındaki ilişki aracılık etmektedir. Hipertrigliseridemi hastalarında TG

düşüşü ateroskleroza önlemenin yanında metabolik sendrom ile şeker hastalığı riskini azaltmada da etkilidir. Kolesterol seviyesinin, trigliserit seviyesinin veya her ikisinin yüksekliği genetik sebeplere bağlı olabilmektedir. Bu genetik hastalıklar; ailesel hiperkolesterolemi (FH), ailesel kombine hiperlipidemi (FKH) ve ailesel hipertrigliseridemi (FHTG)'dir. Bu hastalıklar genelde 1/500 oranında görülmekte olup en yaygın görülen genetik bozukluklar arasında sayılmaktadırlar. FH'deki esas problem karaciğerde bulunan LDL reseptör proteinindeki bozukluktur. Normalde karaciğerdeki LDL reseptörüne bağlanan LDL karaciğer hücresine kolesterol yapımını durdurması için sinyal verir ki bu durum kandaki kolesterol seviyesinin azalmasını sağlamaktadır. FH'de LDL reseptöründe meydana gelen kusur karaciğerde kolesterol yapımını durdurma mesajının alınmamasına yol açmaktadır. Yaşlanma ile birlikte LDL reseptöründe hasar meydana gelmektedir. Özellikle diyabet varlığında LDL reseptör proteinlerinin aşırı glikozilasyonu bu hasarda en önemli etkindir. Bunun sonucu olarak yaşla birlikte kandaki kolesterol miktarı artmaktadır. Doymuş yağ ve kolesterolden zengin bir diyet de LDL reseptör seviyelerini azaltmakta ve karaciğer hücresindeki kolesterol negatif feedback mekanizması azalmaktadır. Etkin bir perhiz ve yaşam tarzındaki değişiklikler LDL reseptörlerinin sayısını ve işlevini arttırmaktadır (50).

Diyabet

Diyabetin kronik komplikasyonlarının birçoğunun gelişmesinde ana etkenlerden birisi de aterosklerozdur. Diyabet hastalarında diyabet olmayanlara göre kalp hastalıkları ve inmeye bağlı mortalite 2-3 kat artmıştır. Diyabet hastalıklarının ölümlerinin %55'i kardiyovasküler hastalık nedenlidir. Kötü kan şekeri kontrolü ve minimal insülin direnci dahi kardiyovasküler hastalık insidansı ve ilerlemesini artırıcı etki ettiği gösterilmiştir (51).

Hipertansiyon

Kanın damar çeperine uyguladığı basıncın normalden yüksek olması durumu hipertansiyon olarak karşımıza çıkar. Ateroskleroz ve hipertansiyon genellikle birlikte ortaya çıkar ve birbirini olumsuz etkileyebilir. Hipertansiyon, arter duvarlarında hasara neden olarak aterosklerotik plak oluşumunu hızlandırabilir. Yüksek kan basıncı, arter duvarlarını zayıflatarak damar duvarında incelme, çatlamalar ve plak oluşumuna zemin hazırlayabilir. Ayrıca, hipertansiyon, arter duvarlarını elastikiyetini kaybetmeye ve aterosklerotik plakların oluşmasını kolaylaştırmaya yönelik bir süreci başlatabilir. Bu

nedenle, hipertansiyonun arter duvarlarında oluşturduğu hasar, ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynayabilir. Aterosklerozun ilerlemesi, kan damarlarının tıkanması ve bu tıkanmaya bağlı olarak kardiyovasküler açıdan önemli komplikasyonlardan inme ve kalp krizine neden olabilir. Bu nedenle, hipertansiyonun kontrol altına alınması, aterosklerozun gelişimini önlemek veya yavaşlatmak açısından önemli bir strateji olabilir (41).

Sedanter Yaşam

Sedanter yaşam tarzı, günümüz toplumlarında yaygın bir sorun haline gelmiştir ve birçok sağlık problemine zemin hazırlayabilir. Sedanter yaşam, günlük hayatta normalin altında fiziksel aktivitede ortaya çıkar. Bu durum, modern teknolojinin getirdiği konforlar, otomasyon ve bilgisayarla çalışma alışkanlıkları gibi faktörlerle daha da yaygınlaşmıştır. Sedanter bir yaşam tarzı, ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıkların riskini artırabilir. Fiziksel aktivite, vücut ağırlığını kontrol altında tutabilir, kan basıncını düzenleyebilir ve kolesterol seviyelerini iyileştirebilir. Ayrıca, düzenli egzersiz, kan damarlarının elastikiyetini artırarak aterosklerozun gelişimini önleyebilir. Sedanter bir yaşam tarzından kaçınmak için günlük aktivite düzeyini artırmak, merdivenleri kullanmak, yürüyüşe çıkmak gibi basit adımlar, kardiyovasküler sağlığı olumlu yönde etkileyebilir. Fiziksel hareketsizlik Amerika'da çok yaygın olup Amerikalı çocuklar ve ergenler arasında dahi egzersizde ciddi bir düşüş mevcuttur (52). Fiziksel aktivitenin hipertansiyon, hiperlipidemi, insülin direnci ve obezite gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörleri üzerinde olumlu etkileri mevcuttur. Fiziksel aktivite koroner arter hastalığı, hipertansiyon, stabil anjina pectoris, miyokart infarktüs öyküsü, periferik arter hastalığı, kalp yetmezliği olan ve kardiyovasküler hastalığı olup iyileşme gösteren hastalar da dahil kardiyovasküler açıdan hastalık risk düzeyi yüksek olan bireylerin tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır (52).

Diğer Faktörler

Sayıları yaklaşık olarak 300'ü aşan esas risk faktörlerinin dışında diğer risk faktörleri de yer almaktadır. Aterosklerozun gelişimine dair önemli kanıtlar yer alsa da, araştırmaların bir çoğu insülin direnci ile inflamatuvar süreçlerin önemi üzerinde durmaktadır (53). İnflamatuvar süreçler aterosklerozun birçok aşamasında etkilidir. Özellikle inflamasyon derecesini gösteren ve koroner arter hastalığı için önemli bir risk faktörü olan C-reaktif protein (CRP) seviyesinin kardiyovasküler olaylar için LDL

seviyesinden daha kuvvetli bir ön gördürücü olduğu gösterilmiş olmasına rağmen her iki biyolojik işaretleyicinin birlikte taranması daha iyi bir prognostik bilgi vermektedir (54). CRP'deki yükselmelerin insülin direnci ve metabolik sendromla ilişkisi mevcuttur (55).

2.2. Kronik Total Oklüzyon

Koroner arterlerde kronik total oklüzyon (KTO) , damar lümeninde üç aydan uzun süre olan tıkanması olarak tanımlanmaktadır. Gerçek bir total oklüzyon miyokart infarktüsünde tromboliz (TIMI) akım derecesi 0 olan lezyon olarak tanımlanmaktadır. Son 3 aydaki kardiyovasküler belirti ve bulguların detaylı bir şekilde analiz edilmesiyle tıkanma zamanı belirlenir (6,56). Fefer ve arkadaşları vakaların yalnızca yüzde 46'sında KTO süresini güncel kriterlerin değerlendirmeye almamasına rağmen net olarak belirlemişlerdir (57). Yapılan başka bir çalışmada da işlemsel başarısızlığın ve majör kardiyak olayların (MACE) öngörücüsü olan tıkanma süresinin KTO vakalarının %61'inde net olarak bilindiğini göstermiştir (58). Genel popülasyonda KTO'ların gerçek prevalansı net olarak bilinmemekle birlikte yaklaşık %15-20 olduğu düşünülmektedir (57,59). Kanada'da çok merkezli bir KTO araştırmasında daha önceden mevcut koroner arter hastalık teşhisi almayan bireylerin yaklaşık %15'inde veya koroner arter hastalığı teşhisi olanların yaklaşık %18'inde koroner anjiyografi görüntülemesinde en az bir damarında kronik total tıkanıklık saptanmıştır (6). Bu kayıtların %40'ında miyokart infarktüs öyküsü bulunmaktaydı ve koroner anjiyografide KTO olan hastalarının %50'sinden fazlasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu normal aralıkta olduğu görülmüştür (29). Bunun yanından bu bireylerin %64'ü medikal tedavi ile %26'sı koroner arter bypass cerrahisiyle ve %10'u da perkütan koroner girişim ile tedavi edildi (5,6,29,56,60–62). Bu çalışmada KTO hastalarının sadece %5'i asemptomatik iken semptomatik çok damar hastalığı vakalarının çoğunda semptomlar KTO dışı lezyonlara bağlı gelişmiştir.

Wang ve arkadaşları, ST segment yükselmeli miyokart infarktüsüne (STEMI) neden olan akut koroner tıkanıklıkların ağırlıklı olarak koroner damarın 1/3'lük proksimal kısımda olduğunu ve ostiumdan uzaklıkta her 10 mm'lik artışta akut tıkanıklık riskinin %13-30 oranında azaldığını göstermiştir (63). Bunun aksine KTO'nun oluşumu ve dağılımı arasında net bilgi bulunmamaktadır. Bazı çalışmalarda KTO'nun ana nedeni olarak, akut koroner sendromda (AKS) hızlı trombotik tıkanıklık ile

oluşan yumuşak plak rüptürünü göstermiştir (64). Trombotik lezyon bir kez oluştuğunda trombüsün tıkanıklık bölgesinden büyük bir yan dalı olan damarın proksimal bölgesine retrograd yayılma eğiliminde olduğu görülmüştür (65). KAH ve KTO'lu hastalar genellikle erkek, yaşça daha büyük ve kardiyak açıdan yüksek profiline sahiptirler. Erkeklerle kıyasla, KTO'lu kadınlar daha az damar hastalığına sahip olmakta, daha yaşlı olmakta, daha az sigara içmekte, daha fazla hipertansiyon ve diyabet riskine sahip olmaktadır KTO'da perkütan koroner girişim başarısında cinsiyetin rolü yoktur (6,29,58,66,67). Birkaç raporda KTO vakalarının %50'sinde kronik total lezyonun RCA damarında olduğu görülmüştür (6,29,56–62,66–69). Bu sayılar Kanada başta olmak üzere çok merkezde tutulan KTO kayıt raporlarıyla tutarlıdır ve KTO RCA'da %47 oranında, LAD'de %20 oranında, LCX'te %16 oranında ve çoklu damar olarak %17 oranında bulunmaktadır (6,56–62,69). Koroner arter bypass cerrahisi olan ve olmayan postmortem KTO analizlerinde KTO en sık RCA'da (%57,9) görülmüşken onu sırasıyla LAD (%22,1) ve LCX (%20) takip etmiştir. KTO lezyonlarının çoğunun (%68,4) damarın proksimal bölgesinde lokalize olduğu görülmüştür (70).

Kardiyolojide en zorlu işlemlerden biri olan kronik total oklüzyonda perkütan koroner girişim kardiyak açıdan yüksek komplikasyon riski taşımaktadır. Garcia ve arkadaşları ABD'de 1300'den fazla KTO'nun perkütan girişimlerinin klinik ve anjiyografik özelliklerini ve klinik sonuçlarını incelemiştir. Çalışmada KTO'da proksimal lezyonların daha yaygın olduğu, bu hastalarda sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun (LVEF) daha düşük olduğu ve komorbidite prevalansının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada proksimal lezyonların daha zor anjiyografik özelliklere (proksimal başlık belirsizliği, proksimal başlıkta yan dallanma, künt ya da güdük bulunmaması, orta ya da şiddetli kalsifikasyon) sahip olduğu ancak bu lezyonların girişimsel kollaterallere sahip olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmadaki proksimal KTO lezyon perkütan koroner girişimlerinin yaklaşık yarısında retrograd yaklaşım kullanılmış ve bu işlemlerin yaklaşık 1/3'ünde başarı sağlanmıştır. Proksimal lezyonların işlem başarısı ve komplikasyon oranları orta ve distal lezyon işlemlerine benzer olarak bulunmuştur (71). Özel merkezlerde KTO'nun perkütan koroner girişimlerinin başarı oranı %80'i geçmektedir ve bu merkezlerde komplikasyon riski azalmıştır (62). Kataterizasyon laboratuvarları arasında KTO PCI miktarı ve başarı oranlarının tutarsız olduğu görülmektedir. Bu durum operatörler arasındaki bireysel beceriler, lezyon değerlendirilmesi ve konsensüel tedavi stratejilerinin bulunmaması ile

açıklanabilir (57). Son zamanlarda özel malzemelerin geliştirilmesi, standart prosedür tekniklerinin geliştirilmesi ve sürekli eğitim programlarının yapılması ile KTO'nun perkütan koroner girişimi daha öngörülebilir olmuştur. Yeni materyallerin kullanıldığı güncel PCI stratejileri işlem başarısını ciddi anlamda arttırmıştır. Geriye dönük veriler KTO'da perkütan koroner girişimi olumlu bulsa da post prosedürel sonuçların olumlu olduğunu gösteren kanıtların sayısı yetersizdir. Morino ve arkadaşları, kronik total oklüzyonun tel ile geçişinin zorluğunu değerlendirmek için 5 temel klinik ve anjiyografik KTO parametresini 5 puanlık bir puanlama sisteminde (Japonya KTO (J-KTO) skoru) birleştirdi (72). 30 dakika içinde daha düşük başarılı kronik total oklüzyondan kılavuz tel geçişi olasılığı ile ilişkili olan aşağıdaki faktörlerde her birine bir puan verilir; künt güdük, kalsifikasyon, lezyon içinde 45°'den daha fazla bükülme, 20 mm ve üzeri oklüzyon uzunluğu ve kronik total oklüde lezyona daha önce başarısız girişim yapılmış olması. J-KTO skoru 0 KTO girişimi kolay, J-KTO skoru 1 KTO girişimi ortada, J-KTO skoru 2 KTO girişimi zor ve J-KTO skoru 3 ve üzeri KTO girişimi çok zor olarak değerlendirilmektedir . J-KTO puanının yakın zamanda değerlendirilen tek merkezli ve bağımsız bir Kanada kohort çalışmasında J-KTO skorunun prosedürel verimlilik için iyi bir ayırım yaptığına ve iyi bir kalibrasyona sahip olduğu gösterilmiştir (73). Ancak bu çalışma J- KTO skorunun kronik total oklüzyon girişimde teknik başarı ile ilişkilendirmeyi değerlendirmede yetersiz kalmıştır.

2.3. Koroner Kollateral Dolaşım

Kollateral dolaşım, tek veya birbiriyle bağlantılı kanal sistemlerinde akan kan, işlevselliğini yitirmiş ana bir damar kanalına alternatiftir. Dolayısıyla, bir kollateral kanal başlangıçta kullanılmayan bir yoldur ve ancak orijinal damarın normal akışa izin vermemesinden sonra devreye girer. Kollateral damarlar önceden oluşturulmuş olabilir, bu durumda yeni streslere yanıt olarak hemen genişleme ve ardından büyüme olur veya hücresel dönüşüm potansiyelinin korunduğu de novo oluşabilir. Koroner tıkanıklığı takiben, tehlikeye girmiş miyokardiyuma kan akışı kollateral kanallar tarafından sağlanmalıdır (68). Richard Lower 1869'da ilk kez koroner arterlerde anastomoz olabileceği fikrini ortaya atmıştır (74). Takeshita ve arkadaşları ise iskemiye maruz kalan damarlarda kollateral oluştuğunu, bu damarların istirahatten ihtiyaç haline geçildiğinde yeniden fonksiyon kazandığını göstermiştir (75).

2.3.1. Koroner Kollateral Dolaşımın Oluşum Mekanizmaları

Kollateral damar yumağı oluşum mekanizmasının açıklanması için çok sayıda çalışmalar yapılmıştır. Başlangıçta koroner kollateral damarların ihtiyaç halinde fonksiyonel olan damarlar olduğu düşünülmekteyken, bugünlerde koroner kollateral damarların gelişimini sürecinde hem mevcut damarsal yapılardan kapiller damarların filizlenmesiyle yeni damarsal yapıların oluşması (anjiyogeneze) hem de koroner arterler arasında var olan anastomoza ait yapıların büyümesiyle (arteriyogeneze) oluştuğu fikri kabul görmektedir. Buna rağmen koroner kollateral gelişim mekanizmaları ile ilgili tartışmalar halen devam etmektedir. Doğuştan mevcut olan kollateral ağ fonksiyonel değildir (76). Koroner arterlerde veya dallarından birinde ciddi bir darlık ya da tıkanıklık meydana gelmesi durumunda lezyonun uç kısmında basınç azalır, hipoksi ve iskemi meydana gelir. Bunun sonucunda normal damarsal alan ile tıkanıklık olan alan arasında darlığın uç kısmını bir diğer koroner artere bağlayan küçük vasküler yapıların uçları arasında basınç farkı ortaya çıkar. Bu basınç farkı direnç olarak yüksek, çap açısından küçük ve az gelişmiş olan anastomoz bölgesinde kan akım hızını artırır. Kan akım hızının artması sonucu damarlarda duvar stresi artar. Endotel duvarında artan gerilim hücrelerin birbirinden ayrışmasına, hücreler arasındaki kontakt inhibisyonun kaybolmasına ve endotel kemokinlerinin, büyüme faktörlerinin ve adhezyon moleküllerinin salınmasına neden olur (76). Bu faktörlerin salınması düz kas büyümesi ve vasküler yapıların dilatasyonuna neden olur. İlerleyen zamanlarda monositler kollateral damarların duvarlarına infiltrate olarak damar duvarının yeniden şekillenmesini sağlar (77). Böylelikle kollateral damarlar açılarak darlığın distalinin perfüzyonu sağlanır ve miyokardın iskemiye uğraması önlenmiş olur. Kollateral ağın gelişmesinde basınç farkının yanında kan viskozitesinin, distal bölgenin lümen çapının, miyokart kontraktilesinin ve koroner vasküler direnin de etkili olduğu gösterilmiştir. Koroner kollateral damarlar 3 basamakta olgun kollaterallere dönüşmektedir (7). İlk 24 saatte basınç farkından sonra başlayan kan akımı, duvar gerilimindeki artma ve salınan proteolitik enzimlerin etkisiyle internal elastik membran parçalanır ve medya tabakasına doğru göç eder (78). Yaklaşık 3 hafta süren ikinci aşamada hücresel proliferasyon ve inflamasyon ön plana çıkmaktadır. Damar duvarına göç eden monositler çeşitli sitokinler salgılayarak fibroblastlar, vasküler endoteli ve düz kas hücrelerini içeren hücresel proliferasyonu gerçekleştirir (79). Bu ilk iki fazda damar lümeninin çapı yaklaşık 10 kat artar. Son aşamada vasküler kalınlık artar ve lümen çapı 1 milimetreye ulaşarak olgun kollateral halini alır (80).

2.3.2. Koroner Kollateral Gelişimini Etkileyen Faktörler

Tıkanıklığın Ciddiyeti ve Süresi

Kritik düzeyde tıkanıklık olması koroner kollateral dolaşım gelişiminde önemli bir etmendir. Darlığın ciddiyeti ne kadar artarsa kollateral damarın görüntülenebilme ihtimali o kadar artar. Kollateral damar gelişimi için koroner arterdeki darlığın en az %80 civarında olması, kollateral damarların koroner anjiyografide görünebilmesi için ise darlığın en az yüzde doksan civarında olması gerekir. Nonkritik plaklar üzerinde oluşan vazo spazmlar da koroner kollateral gelişimini uyarabilmektedir (81). Aterosklerozun gelişimi uzun süren durumlarda daha etkin bir kollateral gelişim olmaktadır. Yapılan bir dizi otopside koroner arter darlığı daha uzun sürede gelişen hastaların daha iyi bir koroner kollateral damar ağına sahip olduğu görülmüştür (82). Koroner kollateral damar oluşumunu etkileyen bir başka faktör de lezyonun konumudur. Yapılan çalışmalar aterosklerotik lezyonun proksimal konumlu olmasının daha iyi bir kollateral ağ gelişmesini pozitif yönde etkilediğini göstermiştir (81).

Anjina Pektoris

Fulton yaptığı otopsi serilerinde ölümden evvel anjinal belirtilerin süresi ve şiddeti ile koroner kollateral gelişim arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiş ve anjinal yakınmaları uzun süren hastalarda daha iyi ve daha gelişmiş kollateral damar ağı olduğunu belirtmiştir (83). Fujita ve arkadaşları, akut miyokart infarktüsü öncesinde anjinası olan hastaların (%57), anjinası olmayan hastalara (%26) göre daha sık ve daha iyi kollateral geliştiğini söylemiştir (84).

Kardiyovasküler Risk Faktörleri

Kardiyovasküler risk faktörlerinin koroner kollateral gelişim üzerinde etkili olduğu çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir. Sigara, kolesterol yüksekliği, ileri yaş, yüksek tansiyon, şeker hastalığı ve genetik yatkınlık gibi birçok kardiyovasküler risk faktörleri anjiyo genetik faktörlerin salınımını azaltarak koroner kollateral gelişimini olumsuz yönde etkilemiştir (85). Diyabetik hastalarda endotel hasarı oluşur, sitokinlere endotelin cevabı bozulur ve iskemiye cevap olarak oluşan koroner kollateral dolaşımın yetersiz olduğu gösterilmiştir (51,86). Koroner kollateral dolaşım metabolik sendromlu bireylerde zayıf olduğu görülmüştür (87). Kolesterol yüksekliğinin koroner kollateral oluşumunu yavaşlattığı belirtilmişken, hipertansiyonun koroner kollateral dolaşımı olumlu yönde etkileyebileceği gösterilmiştir (88).

Egzersiz

Koroner kan dolaşımı egzersiz sırasında artmaktadır. Egzersiz normalde kollateral dolaşımın gelişimi üzerine etkisizdir. Koroner arterde ciddi bir darlık olduğu zaman egzersiz ile darlıktan önceki segmentte kan akışı artarak darlık öncesinde ve sonrasındaki segmentler arasında basınç farkı oluşturmaktadır. Bu durumda kan akımı koroner kollateral öncüleri olan anastomoz bölgesine doğru olmaktadır. Egzersizin koroner kollateral dolaşım oluşumu üzerine olumlu etkileri olduğu düşünülmektedir. Karşın, bazı çalışmalarda koroner arterde ciddi darlığı olan hastalarda egzersizin kollateral dolaşımın gelişimi üzerinde etkisi olmadığı görülmüştür. İki çalışmada anjiyografik olarak görüntülenebilen koroner kollateral dolaşım ile fiziksel olarak aktiflik arasında herhangi bir korelasyon bulunmamıştır (89). Başka bir çalışmada da egzersiz programı uygulanan koroner arter hastalar ile egzersiz programı almayan koroner hastalarda koroner kollateral dolaşım gelişiminde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (90).

İlaçlar

Beta-adrenerjik agonist ilaçlar ve nitratlar koroner kollateral damarları genişletirken, alfa-agonist ilaçların ve kalsiyum kanal blokörlerinin koroner kollateral gelişimi üzerine etkisi görülmemiştir (91). Beta-blokör ilaçlar koroner kollateral direncini arttırarak ve miyokardın oksijen gereksinimini azaltarak koroner kollateral kan akımını azaltır (92). Bazı hayvan çalışmalarında anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve statinlerin vasküler yapıların gelişimini arttırdığı gösterilmiş olmasına rağmen, bu konu hakkında insan çalışmalarında yeterli veri bulunmamaktadır. ACEİ'nin koroner kollateral dolaşıma katkısının olduğu ve bu katkıyı bradikinin üzerinden oluşturduğu iddia edilmektedir (93). Anjiyotensin reseptör blokörlerinin koroner kollateral dolaşıma etkisinin olmadığı görülmüştür (94). Statin kullanım süresinin ve kullanım dozunun koroner kollateral dolaşıma etkisinin incelendiği bir çalışmada en az 3 ay ve en az 10 mg (özellikle atorvastatin için) statin kullanımı ile koroner kollateral dolaşımda pozitif yönde etki görülmektedir (95). Kronik koroner arter darlığı olan köpek deneklerde yüksek doz aspirinin düşük doz aspirine göre %40 daha az koroner kollateral dolaşım gelişmesine neden olmuştur (96). Heparinin anjiyogenik olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Heparinin hücre dışı matrikste büyüme faktörlerinin yıkımını önlediği, plasminojen aktivatör salınımı uyardığı, alfa-2 makroglobulinin etkisini azalttığı ve endotel hücre göçünü arttırdığı görülmüştür (97).

Heparin ile vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve bazik fibroblast büyüme faktörünün etkilerini arttırarak koroner kollateral dolaşım üzerinde olumlu etki yapar (98). Bazı çalışmalar heparinin miyokartta iskemik eşik değerini arttırdığı ve miyokart infarktüs sonrası koroner kollateral kan akımını olumlu yönde etkilediği görülmüştür (98).

Endojen Mediyatörler

Koroner kollateral damar oluşumu üzerine etkisi en fazla olan büyüme faktörleri VEGF ve fibroblast büyüme faktörüdür. VEGF'in nitrik oksite bağlı vazodilatasyonu arttırdığı, monosit kemotaksisini düzenlediği, proteaz ve adhezyon moleküllerinin salınımını arttırdığı belirtilmiştir (99). Koroner kollateral dolaşımı olmayan koroner arter darlığı olan hastalarda VEGF seviyelerinin düşük olduğu görülmüştür (99). Fibroblast büyüme faktörü (FGF) hem anjiyogenez hem de arteriyogenezde etkilidir. Kritik koroner arter darlığı olan köpeklere koroner içine ve kana FGF verildiğinde endotel hücre proliferasyonunun artmasına bağlı olarak koroner kollateral damar sayısının ve kan akımının arttığı ve buna bağlı olarak da miyokarttaki infarktüs büyüklüğünün azaldığı görülmüştür (100). NO, koroner kollateral dolaşımının önemli bir düzenleyicisi olup anjiyogenezde önemli rol oynamaktadır. Vasküler düz kas hücrelerinin migrasyonunu ve proliferasyonunu inhibe ederken, endotel hücrelerin göçünü ve lümen oluşumunu uyarmaktadır. VEGF'in KKD'yi tetiklemesi için NO gereklidir. Endotelde NO sentezinin inhibe edilmesi durumda kollateral kan akımının ciddi şekilde azaldığı görülmüştür (101). Asimetrik dimetilarginin (ADMA) endojen anti-anjiyogenik bir moleküldür. ADMA endotelial nitrik oksit sentazı (ENOS) yarışmalı olarak inhibe eder, böylelikle ENOS'un etkinliğini azaltarak NO üretimini azaltmaktadır. Bunun sonucunda vasküler kompliyans azalmakta, vasküler direnç artmakta, kan akımı azalmakta ve KKD olumsuz etkilenmektedir (102).

Oksidatif Stres

Serbest oksijen radikalleri enerji üretim basamakları sırasında yan ürün olarak oluşan, yüksek düzeyde reaktif ve potansiyel olarak zararlı olan moleküllerdir. Serbest oksijen radikalleri endojen ve eksojen antioksidanlar ile nötralize edilmektedir. Serbest oksijen radikallerinin oluşması ve bunların antioksidanlarla nötralize edilmesi arasında denge bulunur. Bu dengenin serbest oksijen radikallerinin oluşması yönünde bozulması durumunda oksidatif stres adı verilen durum ortaya çıkmaktadır. Endotel disfonksiyon

durumunda oksidatif stres, trombosit agregasyonu, vazokonstriksiyon, lökosit adhezyonu ve düz kas hücre proliferasyonu gelişir ve bu durum ateroskleroza arttırmaktadır. Klinik çalışmalar endotel disfonksiyonun artmış oksidatif stresle ilişkili olduğunu göstermiştir. Koroner kollateral dolaşım gelişiminde rol oynayan arteriyogenez ve anjiyogenez mekanizmalarında endotel kilit rol oynamaktadır. Bundan dolayı endotel disfonksiyonu KKD'yi olumsuz etkiler. Demirbağ ve arkadaşları koroner KTO'su bulunan 170 erkek hastada toplam antioksidan kapasitenin plazma peroksit konsantrasyonuna bölünmesi ile oluşan oksidatif stres indeksi (OSİ) ile KKD ilişkisi incelenmiştir. Çalışmada iyi gelişmiş kollaterallere sahip hastalarda plazma peroksit konsantrasyonlarının ve OSİ değerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (103). Oksidatif stres altında yarılanma ömrü azalan NO, süperoksit anyonları ile birleşerek peroksinitriti oluşturmakta ve bu peroksinitrit lipid peroksidasyonuna neden olmaktadır. Peroksinitrit ADMA miktarında artışa ve dolaylı olarak NO düzeylerinde azalmaya neden olur (104). ADMA düzeyindeki artış endotel disfonksiyonun derecesi ile korelasyon gösterir (105).

2.3.3. Koroner Kollateral Dolaşımın Önemi

Son yıllarda KKD'de lümen çapından ziyade kan akım kapasitesinin ve fonksiyonel öneminin daha önemli olduğu düşünceleri oluşmuştur. Birçok çalışmada anjiyografik olarak görüntülenen KKD ile kollateraller tarafından beslenen segmentin perfüzyonu arasında ilişki incelenmiş ve iyi gelişmiş KKD'lerde kollaterallerin beslediği darlık sonrası segmentte kan akımının düşük olduğu saptanmıştır (106). Bu sonuç KKD için fonksiyonel damarsal durumun önemini ortaya koymaktadır. Koroner iskemi sırasında mevcut olan veya akım stresi etkisi ile ilk etapta meydana gelen kollateraller daha zayıf olup, kronik dönemde iskemik cevabın artması ile birlikte subendokardiyal kollaterallerin gelişmesine zemin oluşturmaktadır. Tam gelişmiş kollateraller düz kas hücre yapısında, kalın duvarlı ve dar lümenlidir. Bu olgunlaşmış kollaterallerin vazomotor fonksiyonları bulunmaktadır. Koroner kollateral damarların vazomotor fonksiyonları trombosit ürünleri, endojen hormonlar ve vazoaktif ilaçlardan etkilenmektedir. Koroner kollateral dolaşımı iskemiye engellemesinin yanında infarktüs alanının azalmasına, ventrikül anevrizma oluşumunun engellenmesine, infarktüs sonrası sol ventrikül fonksiyonlarının iyileşmesine ve mortalitenin azalmasına katkı sağlamaktadır. Ne yazık ki, hemodinamik olarak kritik darlığı bulunan koroner arterlerin yalnızca 1/3'ünde miyokart iskemisini engelleyebilecek KKD gelişebilmektedir. Total koroner darlık öncesi

koroner akım yetersizliği kollaterallerin gelişmesine sebep olur. Cohen ve Rentrop PCI ile kontrol altında koroner darlık oluşturdıkları bir çalışmada koroner kollateral dolaşımı olan arterde lümendeki balonun şişirilmesiyle koroner kollaterallerin açıldığı ve kan akımlarının arttığı görülmüştür (81). İyi gelişmiş KKD'si olan bireylerde infarktüsden evvel anjinaların daha sık, kalp yetersizliğinin daha az olduğu ve kardiyojenik şoka bağlı mortalitenin de daha az olduğu görülmüştür (92). Spain ve arkadaşları daha önce çeşitli semptomlar ile başvuran ve tedavi gören hastalarda KKD'nin daha iyi olduğunu, daha önce KAH tanısı konmamış ve ani kardiyak ölüm gelişen hastalarda KKD'nin kötü olduğunu göstermiştir (107).

KTO'su olan ve koroner kollateralleri gelişmiş olan hastalarda, KTO'su olupta koroner kollateralleri yeterince gelişmemiş olan hastalara göre sol ventrikül fonksiyonları daha iyidir. Yapılan bir çalışmada yeterli KKD'si olan hastalarda iskemik alandaki duvar hareket kusurunun daha az, sol ventrikül diyastol sonu basıncının daha düşük, kardiyak indeksin ve ejeksiyon fraksiyonunun daha yüksek olduğu gösterilmiştir (108). Akut miyokart infarktüs sonrası global sol ventrikül fonksiyonları ve infarktüs alanındaki duvar hareketleri rezidüel akımın derecesine bağlıdır. İyi gelişmiş KKD, akut miyokart infarktüs sırasında fibrozisin subendokardiyumdan subepikardiyuma yayılmasını önleyerek fibrozis oranının azalmasını, miyokart dokusunda canlılığın korunması, ventrikül kontraktıl fonksiyonlarının devam ettirilmesi ve sol ventrikül anevrizma gelişiminin engellenmesini sağlamaktadır (109,110). Buna rağmen bazı görüşlerde kollateral dolaşımın sol ventrikül fonksiyonuna fayda sağlamadığını söyleyen görüşler de mevcuttur. Helfant ve arkadaşları kollateral akım yoğunluğu ile sol ventrikül fonksiyonları arasında ilişki olmadığını belirtmiştir (89). Blanke ve arkadaşları ise kollateral kan akım yoğunluğunun sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunu düşürdüğünü ifade etmişlerdir (111). İyi gelişmiş KKD'nin aritmilere karşı koruyucu gösterilmiştir. Garza ve arkadaşları iyi gelişmiş KKD'si bulunan köpeklerde koroner tıkanma sonrası görülen ventriküler fibrilasyon eşiğinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir (112). İyi gelişmiş KKD'ye sahip hastalar daha iyi prognozludur. Webster ve arkadaşları koroner kalp hastalığı olan ve iyi gelişmiş KKD'si olan hastalarda, KKD'si kötü olan hastalara göre mortalitenin daha düşük olduğunu saptamışlardır (113). Antoniucci ve arkadaşları akut miyokart infarktüs geçiren hastalarda işlem öncesi KKD varlığı anjiyografik olarak değerlendirmişler ve iyi gelişmiş KKD'si olan hastaların, KKD'si az gelişen hastalara oranda mortalite oranlarının daha düşük olduğunu göstermişlerdir (114).

2.3.4. Koroner Kollateral Dolaşımın Saptanması ve Değerlendirilmesi

Kollateral damarlar genel olarak subendokardiyal alanda bulunmasının yanında, yeni yapılan çalışmalarda bazı kollateral damarların intramural yerleşimli olduğu görülmüştür. Perkütan koroner anjiyoplastinin yaygınlaşması ve hemodinamik çalışmaların yaygınlaşması ile kollateral damarların değerlendirilmesi konusunda önemli adımlar atılmıştır. Kollateral damarlar koroner arterin %90 ve üzeri darlıklarda koroner anjiyografi ile görünür hale gelirler.

Koroner kollateral dolaşımın tespit edilmesinde altın standart görüntüleme yöntemi koroner anjiyografidir. Kollateral dolaşımı göstermek için sık kullanılmasına rağmen koroner anjiyografinin kısıtlılıkları mevcuttur. Kollateral damarlar 100 mikrometreye ulaştıklarında ancak koroner anjiyografide görünür hale gelirler (7). İnsanlarda kollateral damarların çoğu subendokardiyal yerleşimlidir ve bu bölgelerdeki kollateraller koroner anjiyografi ile görüntülenemezler. Bundan nedenle koroner anjiyografide kollateral damar görülmemesi, kollateral damar olmadığı anlamına gelmeyebilir. Koroner kollateral damarları sınıflandırmak ve anjiyografik olarak belirtmek için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Koroner akım indeksi ile karşılaştırıldığında KKD'yi değerlendirmede en uygun anjiyografik sınıflandırmanın Rentrop sınıflaması olduğu belirtilmiştir (115). Rentrop ve arkadaşları ciddi darlık olan vakalarda çift katater kullanarak balon anjiyoplasti işlemi sırasında lezyon olan bölgede balonu şişirerek akut tıkanma oluşturmuş ve çift taraflı koroner anjiyografi ile KKD'yi sınıflandırmıştır. Ayrıca, yeni gelişmiş kollateral yollar bağlantı yaptıkları anatomik yerleşimlere göre değerlendirilebilirler. Bunlar; septal, atriyal-epikardiyal, bridging ve distal interatriyal olmak üzere dört sınıfta değerlendirilebilir. Atriyalden epikardiyale doğru uzanım gösteren kollateral damarlar diğerlerine göre daha yüksek akış kapasitesine sahip olduğu gösterilmiştir (116).

Kullanılan başka bir yöntemde yıkanma kollaterometrisidir (104). Bu metotta balon şişirilmeden hemen evvel kontrast madde kollateral alan damarın distaline enjekte edilir. Daha sonra kontrast maddenin kaç kalp döngüsü boyunca yıkandığı hesaplanır. Kontrast madde verilen ancak iyi gelişmiş KKD'si olanlarda ortamdaki uzaklaştırılabilmektedir. Yıkanma siklusunun 11 ya da daha az olması KKD'nin yeterli olduğunu düşündürmektedir (104).

RENTROP SINIFLAMASI

Rentrop 0: Kollateral dolaşım yok

Rentrop 1: Kollateral dolaşım alıcı arterin yan dalı ile sınırlı

Rentrop 2: Kollateral dolaşım alıcı epikardiyal koroner arteri kısmen dolduruyor

Rentrop 3: Kollateral dolaşım alıcı epikardiyal koroner arteri tamamen dolduruyor

Koroner kollateral dolaşım konusunda daha iyi veriler elde etmek amacıyla koroner akım rezervi ve fraksiyonel akım rezervi ölçümleri kullanılmakta ve KKD'nin hemodinamik değişkenlerinin değerlendirilmesi yapılabilmektedir (117). Basınç veya doppler tabanlı kollateral ölçümleri klinik olarak koroner kollateral akımların değerlendirilmesinde referans metottur. Bu metotların en önemlisi balon tıkanması veya tam tıkanma esnasında aortik akım ile distal koroner akımın sistematik venöz basınç ile farklarını oranlayan basınçlı fraksiyonel kollateral kan akım indeksidir (118). Koroner içindeki basınç veya kan akım hızlarının ölçümdeki mantık, tıkalı bir arterin distalinden saptanan perfüzyon basınçlarının veya hız sinyallerinin kollateralden oluşabileceği düşüncesidir. Kollateral akım indeksini (KAI) hesaplayabilmek için, eş zamanlı ölçülen ortalama aortik basınç (Pao), ortalama distal koroner tıkayıcı basınç (Ptıkayıcı) ve santral venöz basıncın (SVB) elde edilmesi gerekir. Kollateral akım indeksi $KAI = (Ptıkayıcı - SVB) / (Pao - SVB)$ formülü ile hesaplanır (98). KAI değerinin 0.24'ten fazla olması kollateral akımın yeterli olduğunu göstermektedir. Koroner kollateral dolaşım gelişimini değerlendirmek için noninvaziv tanı yöntemleri de kullanılmaktadır. Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile bölgesel miyokart kan akımının, akım rezervinin ve kollateral kan akım potansiyelinin niceliksel olarak ölçülebildiği gösterilmiştir (119). Miyokardiyal kontrast ekokardiyografinin miyokart canlılığını tespit etmede, kollateral kan akımını ve koroner revers akımı birlikte değerlendirmede yüksek duyarlılığa sahip olduğu gösterilmiştir (92). Koroner kollateral dolaşımı belirlemek için manyetik rezonans görüntüleme ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi de kullanılabilir. Akut dönemde elektrokardiyografide (EKG) q dalgasının olmaması kollateral dolaşımı öngören noninvaziv parametre olarak sayılabilir. Akut miyokart infarktüsü sonrasında EKG'de q dalgası kaybolan hastalarda yüksek oranda rekanalizasyon ve iyi gelişmiş kollateral dolaşımının olduğu saptanmıştır (120).

Sonuç olarak; Çoğu zaman önemsenmemesine rağmen, KKD miyokart canlılığının sürdürülmesinde büyük bir öneme sahiptir. İyi gelişmiş KKD miyokart iskemisini ve infarktüs alanını sınırlandırarak miyokart canlılığının sürdürülmesini sağlar ve prognoz üzerine olumlu etki gösterir. KKD gelişimi iyi olan hastalara daha az semptomatik olmaktadır. Birçok biyokimyasal ve fizyopatolojik belirteçlerin KKD gelişimi üzerinde etkisi mevcuttur.

2.4. Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi (EKG), kardiyovasküler değerlendirmenin temel bir parçasıdır ve aritmileri tanımlamak için önemli bir araçtır. Kalp kasının kasılması ve gevşemesi miyokard hücresinde meydana gelen bir takım elektriksel değişikliklerle sağlanmaktadır, bu değişiklik miyokard hücrelerinin depolarize ve repolarize olmasıdır. Ekstremitelere ve göğüs duvarına yerleştirilen elektrotlar, miyokardın uyarılmasının neden olduğu elektrik potansiyelindeki değişiklikleri saptar, böylece dalga biçimlerinin amplitüdünün ve süresinin ölçülmesi hesaplanabilir. Elektrik potansiyelinde meydana gelen değişiklikler bir elektrokardiyogram üretmek için grafik kağıdına kopyalanır. Standardize edilmiş EKG grafik kağıdı, yatay ekseninde saniye veya milisaniye cinsinden ölçülen bir zaman kaydı üretir. Grafik, her büyük kutuda 5'i yatay ekseninde ve 5'i dikey ekseninde olmak üzere 25 küçük kutu bulunan kutulara bölünmüştür. Yatay ekseninde, her küçük kutu 0,04 saniye ve her büyük kutu 0,20 saniyedir. Dikey ekseninde ise bir milivoltluk (mV) voltaj 10 mm sapmaya eşit olacak şekilde belirlenmiştir. Standart 12 derivasyonlu EKG, 10 yüzey elektrotu ile 12 farklı yönden miyokardın elektriksel aktivitesinin grafik üzerinde sunumunu sağlar. Standart ekstremiter derivasyonları DI, DII ve DIII derivasyonları olarak bilinir, toraksın frontal düzlemi üzerinde elektriksel aktiviteyi kaydeder ve kalbin elektriksel aktivitesinin merkezinden yaklaşık olarak eşit uzaklıkta bulunur. bipolar derivasyonlar olarak adlandırılan bu derivasyonlar 2 elektrot arasındaki elektrik potansiyelini kaydederler. Bu 3 bipolar ekstremiter lead'i kalp merkezinde Einthoven üçgeni olarak adlandırılan eşkenar bir üçgen oluşturur. Öndeki küçük 'a' harfi ile ifade edilen augmented yani güçlendirilmiş derivasyonlar olarak adlandırılan; artırılmış sağ vektör (aVR), artırılmış sol vektör (aVL) ve artırılmış ayak vektörü (aVF), klinisyenlere ek bilgi sağlamak için bilgisayardan türetilen unipolar derivasyonlardır. Artırılmış terimi, bu derivasyonlardaki sinyalin %50 oranında artan genliğini ifade eder. Augmented derivasyonlar gibi unipolar olan göğüs derivasyonları olarak adlandırılan V1 den V6 ya kadar olan derivasyonlar göğüs derivasyonlarıdır,

kalbin horizontal düzlem üzerindeki elektriksel aktivitesinin kaydedilmesini sağlar (121).

2.4.1. EKG Dalgaları

Normal elektrokardiyogram P dalgası, QRS kompleksi, T dalgası ve bazen U dalgasından oluşmaktadır.

P Dalgası: izoelektrik hattın ilk küçük sapma, sağ ve sol atriumların kasılması olarak tanımlanan atriyal depolarizasyonu temsil eden P dalgasıdır. Çoğu derivasyonda pozitif bir sapma olarak görülür, diğer dalgalardan daha küçük bir genliğe sahiptir çünkü atriyal kas kütlesi ventriküllere kıyasla daha küçüktür. Yüksekliği 2,5 mm'yi geçmez; genişliği 0,08-0,11 saniye arasındadır

PR Aralığı: Atriyal depolarizasyonun başlangıcından (P dalgası) ventriküler depolarizasyonun başlangıcına kadar (QRS kompleksi) geçen süredir. Normal erişkinde 0,12- 0,20 saniye arasındadır.

QRS Kompleksi: Genellikle voltaj genliği bakımından en büyük olan, P dalgasını takip eden dalga, ventriküler depolarizasyonu temsil eden QRS kompleksidir. Erişkinlerde normal olarak QRS kompleksinin süresi 0,07 ile 0,10 saniye arasındadır (52). Ventriküler depolarizasyon aksiyon potansiyelleri ventriküler septumun her iki tarafında sol ve sağ dal dallarına doğru yayıldıkça başlar. Septumun sol tarafı önce depolarize olur ve bu nedenle septal depolarizasyon septumun solundan sağına doğru yayılır. Bu aktivite derivasyon II tarafından kaydedilirken, septal depolarizasyon küçük bir negatif sapma gösterebilir. Bu dalga ventrikül depolarizasyonunu temsil eden kompleksin ilk negatif dalgası olan Q dalgası olarak kaydedilir. Septal depolarizasyonu takiben, depolarizasyon kalbin apeksine yayılır. Anlık ortalama elektrik vektörünün yönü DII elektroduna doğru ilerler ve bu da R dalgası denen büyük bir pozitif voltaj ile sonuçlanır. Birkaç milisaniye sonra, sol ventrikülün çoğu ve sağ ventrikülün tamamı depolarize olur. Bu sırada S dalgası olarak adlandırılan küçük bir negatif voltaj kaydedilir.

T Dalgası: Ventrikül miyokardının repolarizasyonunu gösterir, ventriküllerin dinlenme fazını temsil etmektedir. EKG yorumlama kurallarına dayanarak, ilk depolarize olan hücrelerin ilk repolarize olması gerektiği için T dalgasının negatif olması gerektiği düşünülebilir, Ancak T dalgası çoğu derivasyonda normal olarak pozitifdir. Bunun

nedeni, depolarize olan son hücrelerin repolarize olan ilk hücreler olmasıdır. Normal bir EKG’de T dalgasının süresi 0,15 saniyedir.

U Dalgası: T dalgasını takip eden normal bir varyant olan U dalgası varsa, yavaş kalp hızlarıyla (<65 atım/dakika) ilişkilidir ve diyastolün başlangıcında bir repolarizasyon sonrası fenomeni temsil edebilir (39, 40).

2.4.2. QT İntervali

1950’de Wolff Q-T aralığını tanımlamıştır. QRS kompleksinin başlangıcından T dalgasının sonuna kadar ölçüldüğünü, ancak bu değeri belirlemenin çoğu zaman gerekli olmadığını belirtmiştir. O zaman, uzamış bir QT aralığı ağırlıklı olarak miyokard enfarktüsünün sekelleri sırasında fark edildi (41).

Ancak, sadece birkaç yıl sonra, 1957’de Jervell ve Lange-Nielsen, 6 çocuktan 4’ünün sağırılık ile birlikte tuhaf bir kalp hastalığına sahip olduğu bir aileyi tanımladılar (42). Bu çocuklarda yapısal kalp hastalığı bulgusu bulunamadı, ancak elektrokardiyogramları incelenen tüm vakalarda QT aralığının uzadığını gösterildi. Ayrıca bu çocuklar bayılma nöbetleri geçirmiş ve çocuklardan üçü 4, 5 ve 9 yaşlarında aniden ölmüştür.

Bir erkek çocuğu olan en büyükleri, efor sırasında bayılma atakları ile biliniyordu ve bu ataklar için tüm tıbbi muayeneler, uzamış QT aralığı dışında normaldi. Jervell ve Lange-Nielsen, dinlenme durumuna kıyasla neredeyse benzer RR aralıklarına rağmen koşma, deri altı adrenalin ve kinidin sonrası QT’nin daha da uzadığını kaydetti. Ancak taburcu olduktan sadece bir hafta sonra çocuk aniden öldü. Makroskopik ve mikroskopik otopsi normal kalp anatomisini ortaya çıkardı ve başka hastalık yoktu.

Sonraki yıllarda yine sağırılığın eşlik ettiği veya etmediği bazı benzer vakalar bildirildi. Jervell-Lange-Nielsen sendromunun (sağırılıkla birlikte uzun QT sendromu) ve Romano-Ward sendromunun (sağırılığın olmadığı Uzun QT sendromu) genetik temeli nihayet ortaya çıkana kadar birkaç on yıl sürdü (43, 44). 2000 yılına kadar tanımı yapılamayan kısa QT sendromu ventriküler taşikardilerle ilişkilendirilebilen bir başka ani kardiyak ölüm sebebi olarak bildirildi (45). Şu anda, QT aralığının değişmesinin olası dramatik etkilerinin farkında olan FDA, tüm yeni ilaçların QT aralığı üzerine etkisi açısından test edilmesini önermektedir (46).

QT ve Aksiyon Potansiyeli

QT aralığı miyokard hücrelerinin depolarizasyon ve repolarizasyon sürelerinin toplamına eşittir. Erişkinlerde 0.35 ile 0.44 saniye aralığındadır. Bu sürenin uzaması veya kısalması farklı önemli klinik sonuçlarla ilişkilidir.

Kardiyak depolarizasyon, α -alt biriminin SCN5A geni tarafından kodlandığı kardiyak sodyum kanalları yoluyla hızlı içe doğru sodyum akımına bağlıdır. Kardiyak repolarizasyon, devam eden içe doğru sodyum akımı, yavaş içe doğru kalsiyum akımı ve dışa doğru potasyum akımları arasındaki etkileşim tarafından belirlenir. CACNA1c, kalsiyum kanalının α -alt birimini kodlarken, dört farklı potasyum kanalı α -alt birimi, sırasıyla KCND3, KCNH2, KCNQ1 ve KCNJ2 genleri tarafından kodlanır. Bu kanalların fonksiyonlarındaki değişiklikler kardiyak aksiyon potansiyelini, depolarizasyon veya repolarizasyon süresini ve dolayısıyla QT süresini etkiler. Örneğin, KCNH2 genindeki bir fonksiyon kaybı mutasyonu, repolarizasyon gecikmesi ile sonuçlanacak ve böylece daha uzun bir aksiyon potansiyeli ve daha uzun bir QT aralığı ile sonuçlanacaktır.

QT Ölçümü

QT aralığı farklı derivasyonlarda farklıdır. 1920'de QT aralıkları için Bazett'in yaptığı gibi tarihsel olarak, P QRS-T aralıklarının ölçümü tercihen derivasyon II'de yapılır (47). Bu geleneğin birkaç nedeni vardır; ilk olarak, EKG'nin ilk yıllarında prekordiyal derivasyonlar yoktu ve bu nedenle derivasyon seçimi ekstremitelerle sınırlıydı. Ayrıca, P, QRS ve TU dalgasının vektör eksenini ağırlıklı olarak inferolateral olarak derivasyon II yönündedir ve bu da dalgaların derivasyon II'de kolaylıkla tanınabilmesini sağlar.

Bazen, II. derivasyonda T dalgası kolayca ölçülemez ve alternatif olarak V5, V6 veya I derivasyonu kullanılabilir. QT aralığı ölçümünde çeşitli sorunlarla karşılaşılabilir. QT aralığının bilgisayarlı analizi ve yorumlanması yaygın olarak mevcut olmasına rağmen, bunlar QT aralığını olduğundan fazla veya eksik tahmin edebilir ve bu nedenle gereksiz tedaviye neden olabilir veya uygun önlemlerin alınmasını engelleyebilir. Bu, özellikle zor T dalgası morfolojilerinde ve teknik olarak optimal olmayan EKG'lerde belirgindir (48). Olası bir anormal QT aralığı durumunda ilk öneri EKG'nin tekrarlanmasıdır. Özellikle zor TU morfolojilerinin varlığında teğet yönteminin kullanılması faydalı olabilir.

Normal kardiyak repolarizasyon, kalp hızına uyum sağlar, bu özellik artan kalp hızı ile miyokardın sürekli olarak uyarılabilir kalmasını sağlar, yani bir sonraki depolarizasyon dalgası girmeden önce ventriküllerin tamamen repolarize olmasını sağlar.

Uzun QT sendromunda kalp hızındaki değişikliklere kardiyak adaptasyon bozulur, ventrikül tamamen repolarize olmadan yeniden uyarı gelir ve bu da aritmileri teşvik eder.

Standart bir kalp atış hızı düzeltme formülü elde etmek için en erken çabalardan biri 1920'de Bazett tarafından yapıldı. Formüle göre düzeltilmiş QT mesafesi (QTc), QT süresinin RR süresinin kareköküne bölünmesi ile elde edilir ve bu formül o zamandan beri aynı şekilde kullanılmaya devam etmektedir (49). Bu yöntem, farklı kalp hızlarında QT aralıklarının karşılaştırılmasını sağlamıştır fakat en iyi dakikada 60 ila 100 atım arasında çalıştığı ve hem daha yavaş hem de daha hızlı kalp atış hızlarında hatalı sonuçlar verebildiği savunulmuştur (50).

Fridericia tarafından geliştirilen bir diğer yönteme göre QT mesafesinin RR mesafesinin küp köküne bölünmesi ile elde edilen değerin yüksek kalp hızlarında daha doğru sonuçlar verebileceği düşünülmüştür (51). Sık kullanılan bir diğer düzeltme yöntemi ise lineer Framingham yöntemidir ($QTc = QT + 0.154(1-RR)$), bu da daha geniş bir kalp hızı aralığında daha düzgün hız düzeltmesi sağlayabilir.

Kalp hızına göre düzeltme sağlayan çeşitli yöntemler olmasına rağmen Bazett'in düzeltmesi en yaygın olarak kullanılan yöntemdir. Mevcut popülasyon çalışmaları, erkekler için normal QTc değerlerinin 350 ile 450 ms arasında, kadınlar için ise 360 ile 460 ms arasında olduğunu göstermektedir.

$$QTc = \frac{QT(ms)}{\sqrt{R - R(sn)}}$$

Bazett formülü

2.5. Kardiyak Elektrofizyolojik Denge İndeksi

Son zamanlarda yeni non-invaziv bir marker olarak, QRS süresine bölünmüş QT intervali olarak formüle edilen KEFDİ, ventriküler aritmileri öngörmek için yeni bir proaritmojenik risk indeksi olarak tanımlanmıştır. KEFDİ'nin Hayvan deneylerinde ilaçla indüklenen aritminin öngörülmesini sağlamada güçlü bir belirleyici olduğu

gösterilmiştir. Bu parametrenin gerekçesi QT aralığı bölü QRS süresi olarak ölçülen KEFDİ'nin, aritmojenizde önemli bir rol oynayan kardiyak dalga boyu λ 'nın EKG tabanlı bir türevi işlevi görmesidir. Kardiyak dalga boyu λ , fonksiyonel refrakter periyot sırasında depolarizasyon dalgasının kat ettiği mesafedir. Dalga boyunu belirgin arttıran ilaçlar TdP'ye dejenere olan VT veya VF riskini arttırma eğilimindedir. Dalga boyunu belirgin azaltan ajanlar TdP olmayan VT veya VF riskini arttırma eğilimindedir. QRS süresi aksiyon potansiyelinin ventrikül içerisinde iletilme hızıyla ters orantılıdır. KEFDİ'deki önemli değişiklikler depolarizasyon ve repolarizasyon arasındaki dengesizliği ortaya koyabilir ve ventriküler aritmilerin öngörülmesinde kullanılabilir (16).

2.6. Pan-immun inflamatuvar değer

Tam kan sayımından elde edilen basit kan bazlı biyobelirteçler, kolayca bulunabilen ve ucuz belirteçlerdir (122). Pan-immün-inflamasyon değeri (PIV), periferik kan sayımındaki tüm immün-inflamatuvar hücreleri (nötrofil sayısı $\times$ trombosit sayısı $\times$ monosit sayısı)/lenfosit sayısı) içeren yakın zamanda önerilen bir skorum sistemidir (123). PIV'nin kolon ve meme kanserleri gibi bazı malignite türlerinde yararlı bir prognostik biyobelirteç olduğu kanıtlanmıştır (123–126).

Önceki çalışmalar immünoinflamatuvar yanıtın miyokard enfarktüsünün (MI) patogeneğinde önemli bir rol oynadığını ve klinik prognozla da yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (15–17,127). Lenfositler, nötrofiller, monositler ve trombositler gibi serum inflamatuvar belirteçleri aterosklerotik lezyonlara sızarak koroner lezyonların başlamasına ve ilerlemesine yol açan sitokin kaskat reaksiyonlarını başlatır (2,18). Giderek artan sayıda çalışma, sistemik immün-inflamasyon indeksi (SII), sistemik inflamatuvar yanıt indeksi (SIRI) ve pan-immün-inflamasyon değeri (PIV) dahil olmak üzere serum immün-inflamatuvar belirteçlerinin, akut koroner sendrom veya STEMI hastalarında perkütan koroner girişim (PCI) sonrası uzun vadeli olumsuz kardiyovasküler olaylar için iyi bir öngörü değerine sahip olduğunu doğrulamıştır (19). Ancak önceki çalışmalar, bu belirteçlerin farklı zaman noktalarında veya farklı zaman noktaları arasındaki dinamik dalgalanmalarından ziyade, yalnızca bu belirteçlerin acil başvuru sırasındaki tek değerinin öngörücü etkinliğine odaklanmıştır.

Biz bu çalışmamızda kronik kollateral dolaşıma sahip olan hastalarda immuno inflamatuvar yanıtın aterosklerotik koroner arter hastalığındaki ortaya çıkan inflamasyonun kronik sürecindeki ön gördürücü değerine odaklanmaya çalıştık.



3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Yapmış olduğumuz bu çalışma retrospektif tek merkezli bir çalışmadır.

3.2. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Bu çalışma için Ocak 2020 ve Haziran 2023 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne stabil anjina pektoris tanısıyla yatışı yapılan ve koroner anjiyografi yapılan toplam 3582 hasta taranmış olup çalışma dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun, kronik total oklüzyon saptanan erkek (n = 97) ve kadın (n = 44) toplamda 141 hasta grubu ile kontrol grubu olarak koroner anjiyografisinde normal koroner arter saptanan ardışık erkek (n = 89) ve kadın (n = 52) toplam 141 hasta incelenmiştir. Çalışma retrospektif bir çalışmadır. Çalışma protokolü İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi etik komite tarafından gözden geçirilmiş ve onaylanmıştır (Ek 1).

3.3. Örneklem ve Evren

Çalışmamıza dahil edilme kriterlerini karşılayan 30-80 yaş arasındaki hastalar ile koroner anjiyografisinde normal koroner arterlere sahip 30-80 yaş aralığındaki bireyler dahil edilmiştir.

Akut koroner sendrom hastaları, malignite, kemoterapi öyküsü, radyoterapi öyküsü, konnektif doku hastalıkları, karaciğer yetmezliği, Elektrolit bozukluğu, QT süresini uzatan ilaç kullanan, Antiaritmik ilaç kullanan, Mevcut EKG'sinde atriyal fibrilasyonu olan hastalar, QRS süresi 120 msn'den yüksek olan (Dal blokları, pil ritmi vs.) , Evre III-IV Kronik böbrek hastalığı olanlar ile Kronik böbrek yetmezliği CABG ve cerrahi kapak değişimi öyküsü, Aktif enfeksiyöz rahatsızlıklar dahil herhangi bir kronik enflamatuvar veya otoimmün hastalık varlığı, hematolojik hastalıklar, koagülopati, hipertrofik kardiyomiyopati, non iskemik kardiyomiyopati ve konjenital kalp hastalık öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Olağan kardiyovasküler risk faktörleri ve tedaviler dahil olmak üzere hastaların demografik ve klinik detaylarına ilişkin bilgileri içeren bilgiler sistem üzerinden retrospektif olarak dolduruldu. Hastaların boy ve kilo bilgileri sistemden alındı.

Hastaların anemnezleri, fizik muayeneleri, 12 leadli EKG'leri, ekokardiyografi ve koroner anjiyografi bulguları, sistemik hastalıkları ve kullandığı ilaçlar kaydedildi. Hastalardan tam kan sayımı ve serum biyokimya testi bilgileri alındı. Hemogram ve biyokimya ölçümleri en az 6-8 saat açlık sonrasında koroner anjiyografi öncesi periferik venöz kan örneklerinde yapıldı ve standart tüpler kullanıldı. Başlangıç lipit paneli açlık glukoz ve kreatin bir otoanalizör üzerinde kemilümenans ile ölçüldü. Hemogloblin değeri, beyaz kan hücreleri ve trombosit sayılarını ölçmek için örnekler EDTA ile antikoagüle edilmiş tüplere toplandı. Örnekler otomatik bir kan hücre sayacı olan Beckman Coulter analizöründe çalışıldı. Çalışmaya alınan bütün hastalara elektrotları uygun konumlarına yerleştirilerek 12 lead EKG (150 Hz filter, 25 mm/s, 10 mm/mV; Schiller, Cardiovit AT-10, Baar, Switzerland) çekildi. Hastaların EKG ölçümleri titizlikle yapıldı. Hastanın sağ femoral arterine iğne ile girildi ve bu iğne içinden tel gönderildi. Bu tel kılavuzluğundan femoral artere plastik bir kılıf yerleştirildi. Sol Judkins katater ile LMCA ostiumuna oturularak sol damarlar görüntülendi. Sağ Judkins katater ile RCA ostiumuna oturularak RCA damarı görüntülendi. Tüm hastalarda alınan LAD ve CX 'in en az dört farklı açıdan ve RCA'nın en az iki farklı açıdan alınan görüntüleri tek tek incelendi. Koroner anjiyografisinde damarı %100 tıkalı olan ve klinik olarak üç aydan daha uzun semptomu olan hastaların lezyonu kronik total oklüzyon olarak kabul edildi (128). Koroner anjiyografisinde saptanan kronik total oklüzyon olan damarın tüm görüntüleri detaylı incelenerek Rentrop Sınıflaması kullanılarak koroner kollateral dolaşımı değerlendirildi (129). Rentrop 0 ve Rentrop 1 kötü kollateral dolaşım olarak kabul edilirken, Rentrop 2 ve Rentrop 3 iyi kollateral dolaşım olarak kabul edilmiştir.

3.4. İstatiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler için SPSS versiyon 26.0 (Chicago, ABD) yazılımı kullanıldı. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu Kolmogrov Smirnov veya Shapiro-Wilk testi kullanılarak incelendi. Tanımlayıcı istatistikler normal dağılan sayısal verilerde ortalama ve standart sapma, kategorik verilerde sayı ve yüzde şeklinde ifade edildi. Nominal verilerin karşılaştırılmasında "Ki-kare analizi" kullanıldı. Korelasyon analizlerinde KEFDİ ile PIV'in korelasyonunu değerlendirmek için Pearson ve Spearman testleri kullanıldı. Korelasyon analizlerinde korelasyon katsayısı olarak ifade edilen 'r' değeri 0,05-0,25 arasında ise düşük korelasyon, 0,25-0,40 arasında ise düşük-orta korelasyon, 0,40-0,60 arasında ise orta derecede korelasyon, 0,60-0,75

arasında ise iyi derecede korelasyon 0,75-1,00 arasında ise de mükemmel korelasyon olarak kabul edildi. Kötü kollateral dolaşım prediktörlerini belirlemek için multiple logistik regresyon analizi kullanılmıştır. Regresyon analizine yaş, cinsiyet, KEFDİc, PIV, Diabetes Mellitus dahil edildi. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde $p < 0,05$ 'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

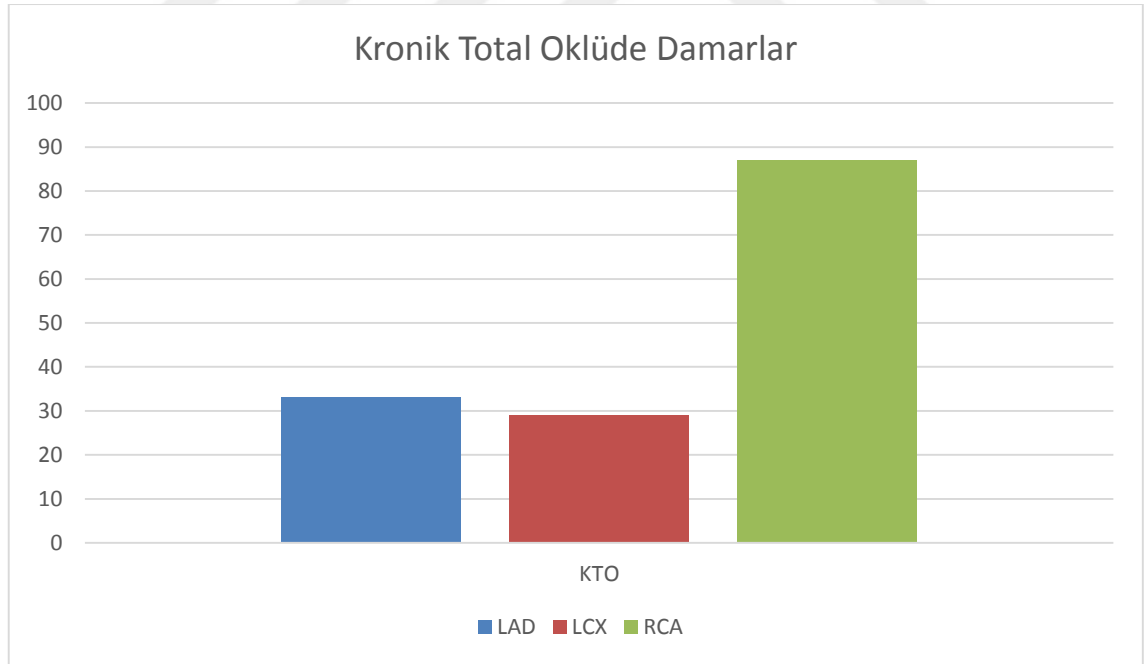


4. BULGULAR

Çalışmaya 141 kronik total oklüzyona sahip birey erkek (n = 97), kadın (n = 44) ve 141 normal koronere sahip kontrol grubu erkek (n = 89), kadın (n = 52) hasta dahil edildi. KTO'lu hastalar iyi koroner kollateral dolaşım (n = 60) ve kötü koroner kollateral dolaşım (n = 81) olarak iki alt gruba ayrıldı.

4.1. Sosyo-Demografik Özellikler ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

KTO'lu grubun yaş ortalaması 60,8 ± 9,9 iken normal koroner arter dolaşımına sahip grubun yaş ortalaması 59,5 ± 9,2'dir. Normal koroner arter dolaşımına sahip grubun %36,8'ini (n = 52) kadın cinsiyet oluştururken, KTO'lu olan grubun %31,2'sini (n = 44) kadın cinsiyet oluşturmaktadır. KTO'lu olan gruptaki hastaların %35,4'ü (n = 50) sigara içiyorken, normal koroner arter dolaşımına sahip gruptaki hastaların %28,3'ü (n = 40) sigara içmektedir. KTO'lu olan grubun kontrol grubuna kıyasla cinsiyet açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p = 0,379$).



KTO: Kronik total oklüzyon, LAD: Sol ön inen arter, LCX: Sol sirkümfleks arter, RCA: Sağ koroner arter

Şekil 4.1. Kronik Total Oklüde Damarların dağılımı

KTO'lu olan gruptaki hastaların yapılan anjiyografilerinde kronik total oklüzyonlar %61,7 (n = 87) ile en sık RCA'da saptandı. Bunu sırasıyla %23,4 (n = 33) ile LAD ve %20,5 (n = 29) ile LCX takip etti (Şekil 4.1).

Tablo 4.1. Grupların sosyo-demografik ve laboratuvar özellikleri ile analizi

	KTO (n = 141)	KONTROL (n = 141)	P
Yaş (yıl)	60,8±9,9	59,5 ±9,2	0,232
Erkek (n (%))	97 (% 68,7)	89 (% 63,1)	0,379
Kadın (n (%))	44 (% 31,3)	52 (% 36,9)	
Sigara (n (%))	50 (%35,4)	40 (%28,3)	0,250
HT (n (%))	74 (%52,4)	56 (%39,7)	0,042
DM (n (%))	43 (%30,4)	22 (%15,6)	0,004
Glukoz (mg/dl)	118,1 ± 36,9	110,4 ± 38,9	0,087
Total Kolesterol (mg/dl)	183,0 ± 55	193,9 ± 42	0,063
LDL Kolesterol (mg/dl)	107,1 ± 42	115 ± 36	0,074
HDL Kolesterol (mg/dl)	41,6 ± 10,1	48,2 ± 10,3	< 0,001
Trigliserid (mg/dl)	179,2±103,9	162,8 ± 86,5	0,150
Kreatinin (mg/dl)	0,9 ± 0,2	0,9 ± 0,1	0,123
NA (mmol/l)	138,6 ± 2,6	139,1 ± 2,7	0,094
K (mmol/l)	4,2 ± 0,4	4,3 ± 0,3	0,068
CA (mg/dl)	8,9 ± 0,5	9,0 ± 0,6	0,084
MG (mg/dl)	2,0 ± 0,2	2,0 ± 0,2	0,568
HB (g/dl)	13,9 ± 1,7	14,3 ± 1,6	0,073
CRP (mg/dl)	0,6 ± 0,7	0,4 ± 0,4	0,001
Beyaz Küre (10³/UL)	8,9 ± 2,5	7,7 ± 1,9	< 0,001
Nötrofil (10³/UL)	6,0 ± 2,2	4,6 ± 1,5	< 0,001
Lenfosit (10³/UL)	2,0 ± 0,7	2,3 ± 0,7	0,007
Nötrofil/Lenfosit	3,4 ± 2,2	2,3 ± 1,4	< 0,001
Monosit (10³/UL)	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,030
PLT (10³/UL)	242 ± 64	251 ± 60	0,220
PIV	674,9 ± 365,9	487,2 ± 192,9	< 0,001

CA: Kalsiyum, CRP: C-reaktif peptid, DM: Şeker hastalığı, HB: Hemogloblin, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, HT: Yüksek kan basıncı, K: Potasyum, KTO: Kronik total oklüzyon, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, MG: Magnezyum, NA: Sodyum, PIV: Pan inflamatuvar değer, PLT: Trombosit

Hastaların hastaneye yatışları sırasında bakılan laboratuvar değerlerinde KTO'lu olan grupta HDL kolesterol ($p < 0,001$), CRP değeri ($p = 0,001$), beyaz küre sayısı ($p < 0,001$), nötrofil sayısı ($p < 0,001$), nötrofil/lenfosit oranı ($p < 0,001$), PIV ($p < 0,001$) normal koroner dolaşımı olan gruba göre p değerine göre daha anlamlı bulundu (Tablo 4.1).

KTO grubunda DM hastaların %30,4 ünde kontrol grubunun %15,6'sında tespit edildi ($p = 0,004$). HT ise yine KTO grubunda kontrol grubuna kıyasla istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek düzeyde olduğu saptandı ($p = 0,042$) (Tablo 4.1).

4.2. Elektrokardiyografik bulguların Analizi

Tablo 4.2. Grupların elektrokardiyografik bulgularının analizi

	KTO (n = 141)	KONTROL (n = 141)	P
PR (msn)	142,4 ± 16,1	141,2 ± 17,4	0,548
QRS (msn)	86,9 ± 8,5	85,2 ± 8,1	0,080
QT (msn)	367,7 ± 23,3	362,9 ± 22,3	0,083
QTC (msn)	413,6 ± 12,6	394,3 ± 12,2	< 0,001
KEFDİ	4,2 ± 0,3	4,2 ± 0,4	0,493
KEFDİC	4,6 ± 0,5	4,4 ± 0,3	< 0,001

KEFDİ: Kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi, KEFDİC: Düzeltilmiş kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi, QTC: Düzeltilmiş QT

Elektrokardiyografik bulgulardan KTO grubunda QTC ($413,6 \pm 12,6$) ve KEFDİc ($4,6 \pm 0,5$) kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p < 0,001$).

PR mesafesi, QRS süresi, QT aralığı ve KEFDİ değerlerinde KTO ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 4.2).

4.3. Alt Grupların Analizi

4.3.1. Alt Grupların Sosyo-Demografik Özellikler ve Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Tablo 4.3. Alt grupların sosyodemografik ve laboratuvar özellikleri ile analizi

	İYİ KKD (n = 60)	KÖTÜ KKD (n = 81)	p değeri
Yaş (yıl)	61,8 ± 9,4	60,1 ± 10,3	0,301
HT (n (%))	32 (%53,3)	42 (%51,8)	0,867
Sigara (n (%))	19 (%31,6)	31 (%38,2)	0,478
EF (%)	50,0 ± 10,3	50,6 ± 8,7	0,691
DM (n (%))	10 (%16,6)	33 (%40,7)	0,003
Glukoz (mg/dl)	111,7 ± 30,6	122,9 ± 40,4	0,075
Kreatinin	0,9 ± 0,1	0,9 ± 0,2	0,978
Total Kolesterol (mg/dl)	187,8 ± 56,3	119,4 ± 54,0	0,369
HDL (mg/dl)	42,9 ± 8,6	40,7 ± 11,0	0,196
LDL (mg/dl)	112,5 ± 47,0	103,1 ± 38,9	0,196
Trigliserid (mg/dl)	164,5 ± 75,0	190,2 ± 120,2	0,147
NA (mmol/l)	138,4 ± 2,7	138,7 ± 2,5	0,525
K (mmol/l)	4,2 ± 0,4	4,2 ± 0,4	0,902
CA (mg/dl)	8,9 ± 0,5	8,9 ± 0,5	0,806
MG (mg/dl)	2,0 ± 0,2	2,0 ± 0,2	0,375
HB (g/dl)	13,8 ± 1,8	14,0 ± 1,7	0,497
CRP (mg/dl)	0,5 ± 0,4	0,7 ± 0,9	0,283
Beyaz Küre (10 ³ /UL)	8,4 ± 2,2	9,3 ± 2,6	0,052
Nötrofil (10 ³ /UL)	5,5 ± 2,0	6,4 ± 2,2	0,029
Lenfosit (10 ³ /UL)	2,0 ± 0,8	2,0 ± 0,7	0,697
Nötrofil/Lenfosit	3,2 ± 2,4	3,5 ± 2,1	0,361
Monosit (10 ³ /UL)	0,6 ± 0,1	0,6 ± 0,2	0,043
PLT (10 ³ /UL)	232,6 ± 49,1	249,0 ± 72,6	0,131
PIV	593,8 ± 352,3	735,0 ± 366,3	0,023

CA: Kalsiyum, CRP: C-reaktif peptid, DM: Şeker hastalığı, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, HB: Hemoglobin, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, HT: Yüksek kan basıncı, K: Potasyum, KKD: Koroner kollateral dolaşım, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, MG: Magnezyum, NA: Sodyum, PIV: Pan inflamatuvar değer, PLT: Trombosit

Alt grup analizinde kronik total oklüzyona sahip bireyler rentrop sınıflamasına göre 0 ile 1 olanlar kötü koroner kollateral dolaşım (KÖTÜ KKD) (n = 81) ve rentrop 2 ile 3 olanlar iyi koroner kollateral dolaşım (İYİ KKD) (n = 60) olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. İYİ KKD grubunda diyabet ($p = 0,003$), beyaz-küre sayısı ($p = 0,052$), nötrofil sayısı ($p = 0,029$), monosit sayısı ($p = 0,043$), PIV ($p = 0,023$) KÖTÜ KKD grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü (Tablo 4.3).

4.3.2. Alt Grupların Elektrokardiyografik Bulgularının Değerlendirilmesi

Tablo 4.4. Alt grupların elektrokardiyografik bulgularının analizi

	İYİ KKD (n = 60)	KÖTÜ KKD (n = 81)	P DEĞERİ
PR (msn)	145,5 ± 16,5	140,2 ± 15,6	0,056
QRS (msn)	89,6 ± 9,5	84,9 ± 7,0	0,001
QT (msn)	369,8 ± 24,1	366,1 ± 22,7	0,361
QTC (msn)	414,5 ± 12,7	412,9 ± 12,5	0,437
KEFDİ	4,1 ± 0,4	4,3 ± 0,3	0,009
KEFDİC	4,4 ± 0,4	4,8 ± 0,4	<0,001

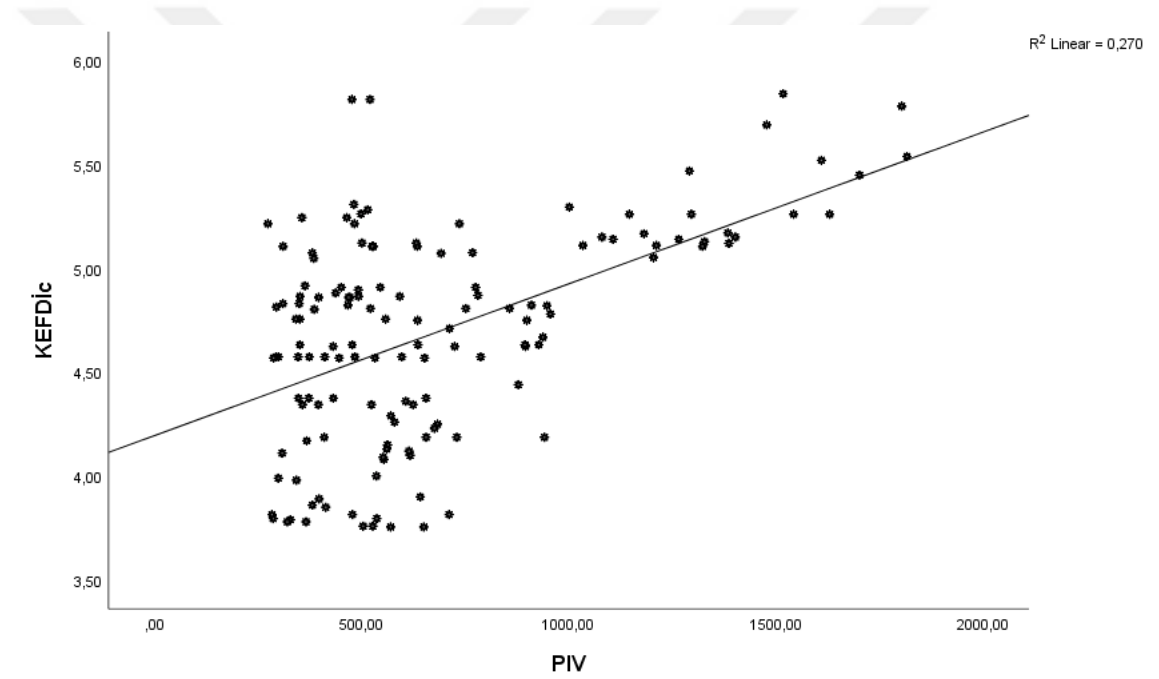
KEFDİ: Kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi, KEFDİC: Düzeltilmiş kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi, QTC: Düzeltilmiş QT

Gruplar arasında elektrokardiyografik parametrelerden QT mesafesi ($p = 0,361$) ve QTc ($p = 0,437$) açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmadı. PR mesafesi ($p = 0,056$) ve QRS süresi ($p = 0,001$) iyi KKD’de kötü KKD’ye oranla anlamlı olarak yüksek tespit edildi. KEFDİ ve KEFDİc istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo 4.4).

Tablo 4.5. Çoklu logistik regresyon analizinde KÖTÜ KKD'nin tek değişkenli analizi ve bağımsız öngörücüleri

	Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz	
	β	(%95 CI)	p	β (%95 CI)	p
Yaş	0,975	0,938-1,015	0,214		
Cinsiyet	1,091	0,484-2,461	0,833		
DM	0,304	0,123-0,747	0,009	0,304(0,123-,747)	0,009
KEFDİC	0,520	2,01-12,36	< 0,001	4,98(2,012-2,362)	0,001
PIV	0,520	0,998-1,001	< 0,001		

DM: Şeker hastalığı, KEFDİC: Düzeltilmiş kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi, PIV: Pan inflamatuvar değer



Şekil 4.2. KEFDİC ile PIV arasındaki korelasyon grafisi

Yapılan multiple logistik regresyon analizinde diyabetes mellitus varlığı ve KEFDİC'nin kötü KKD'nin bağımsız prediktörleri olduğu gözlemlendi (Tablo 4.5).

KEFDİC ile PIV, Pearson korelasyon analizine orta derecede korele bulunmuştur (r değeri 0,520, $p < 0,001$) (Şekil 4.2).

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın ana temaları; ilk olarak, kronik kollateral dolaşıma sahip bireylerde KEFDİc değerinin normal koroner dolaşıma sahip bireylere göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Yine kronik kollateral dolaşıma sahip bireylerden elde edilen PIV değeri normal koroner dolaşıma sahip bireylerde de daha yüksek olduğu gözlemlendi. KKD gelişmiş hastalarda KEFDİc ile PIV arasında önemli bir korelasyon olduğu gösterildi. Yüksek KEFDİc değeri ve DM varlığının kötü kollateral gelişiminin bağımsız ön gördürücüleri olduğu gözlemlendi.

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) önemli bir halk sağlığı sorunudur ve küresel ölüm oranına önemli katkıda bulunur (130). Koroner kollateral dolaşım (KKD) ise, kan akışının bozulduğu kritik bir lezyon ya da total tıkanıklık meydana gelmesiyle lezyonun distal kısmındaki miyokard doku perfüzyonunu ve canlılığını korumak adına iskemik miyokard dokusuna kan akışının devamlılığını sağlamak için aynı koroner arterlerin segmentleri arasında ya da farklı koroner arterlerin arasında oluşan vasküler yapılar olarak tanımlanmaktadır (68). KKD'nin patofizyolojisinde birçok faktör yer almaktadır. Kötü kollateral gelişimin EKG de çeşitli değişiklikler neden olduğu ve aritmi ile ilişkili olduğu bilinen bir durumdur. KKD'nin kötü gelişiminde birçok faktörün yer aldığı bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda İnflamasyonun da kötü KKD gelişimi ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle bizler çalışmamızda; KKD , KEFDİ, PIV arasındaki ilişkiyi değerlendirmeye amaçladık.

Öncelikle genel nüfusa odaklanan uzunlamasına araştırmalar, temel EKG anormallikleri ile KVH, iskemik kalp hastalığı ve genel ölüm oranı arasındaki ilişkileri tutarlı bir şekilde göstermiştir (131). Buna ek olarak, spesifik EKG anormallikleri, belirli önemli advers kardiyak olayların (MACE) meydana gelmesiyle ilişkilendirilmiştir (132). Örneğin, uzamış QRS süresi, QS patern ve düzensiz ST-segmenti/T-dalgası, koroner kalp hastalığı (KKH) ile ilişkilendirilmiştir (133). Artmış QRS süresi, sol QRS eksen sapması, atipik ST-segmenti/T-dalgası ve uzun R-dalgası kalp yetmezliği (KY) ile ilişkilendirilmiştir (133). Ani kardiyak arrest (SCA) ile ilgili olarak, uzamış PR süresi, uzamış QRS süresi, düzensiz T dalgası ve uzun R dalgası gibi anormallikler prognostik göstergeler olarak tanımlanmıştır (134). Kardiyak elektrofizyolojik denge indeksi ile ilgili literatürdeki çalışmalara baktığımızda Öztürk

ve arkadaşları Parkinson hastalığı üzerindeki etkilerini incelemişler ve Parkinson hastalarında KEFDİ'yi normal bireylere göre daha yüksek bulmuşlar (135). Afşin ve arkadaşları antiaritmik ilaç alan atriyal fibrilasyonlu hastalarda bu indeksi değerlendirmişler ve propafenon kullananlarda amiodaron kullananlara göre daha düşük seviyede olduğunu göstermişlerdir (136). Lin ve arkadaşları koroner arter hastalığı olan diyabetik hastalarda artmış majör kardiyovasküler olaylarda KEFDİ indeksinin ilişkili olduğunu saptamışlardır (137). KEFDİc indeksini biz çalışmamızda ilk kez kronik kollateral dolaşımı olan hastalarda analiz ettik ve normal koroner dolaşıma göre anlamlı olarak yüksek bulduk. Bu da kronik koroner dolaşıma sahip hastalarda normal koroner dolaşıma göre artmış aritmi olarak karşımıza çıkabilir. Ayrıca alt grup analizlerde iyi koroner kollateral dolaşıma sahip hastalarda kötü koroner kollateral dolaşıma göre KEFDİc 'yi anlamlı olarak yüksek tespit ettik. Bu durum koroner arterlerde kronik total oklüzyondan sonra kronik kollateral dolaşımın KEFDİc ile nasıl hareket ettiği konusunda açıklayıcı olabilir.

SİRİ, NLR, PLR gibi inflamasyon skorlarının kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğunu gösteren birçok sayıda çalışma bulunmaktadır. Jin ve arkadaşları, 85.154 kişiyi kapsayan 10 yıllık bir takip çalışmasında, yüksek SİRİ değerlerinin 60 yaş altı hastalarda daha yüksek tüm nedenlere bağlı mortalite ve akut MI insidansı ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır (138). Ha tarafından yapılan tek merkezli retrospektif bir çalışmada, sürekli veya kategorik (üçüncül) bir değişken olarak PKG öncesi SİRİ'nin, PKG sonrası akut koroner sendromlu 1724 hastada MACE'lerin (tüm nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan MI nüksü, ölümcül olmayan inme ve planlanmamış revaskülarizasyon) güçlü bir bağımsız belirleyicisi olduğu doğrulanmıştır (13).

Sistemik immün-inflamatuar durumun yeni bir göstergesi olan PIV nötrofil, monosit, lenfosit ve trombosit sayılarından oluşur; ayrıca NLR, MLR ve trombosit/lenfosit oranının (PLR) bir kombinasyonudur. Çeşitli çalışmalar trombosit sayısındaki artışın koroner kalp hastalığının gelişimi ve ilerlemesinde rol oynayabileceğini göstermiştir (139). Artan trombosit sayısı, trombositlerin toplanarak koroner arterlerin endotel hücrelerinin yüzeyine yapışması, çeşitli araçların salınımını tetiklemesi ve inflamatuvar hücreleri (monositler gibi) bünyesine katması ile sürekli bir inflamatuvar yanıtı yol açmakta, bu da inflamatuvar yanıtı daha da şiddetlendirerek akut koroner olaylara neden olmaktadır (2). Murat ve arkadaşları preoperatif PIV'in prediktif

etkinliğini analiz etmiş ve STEMI hastalarında hastane içi ve uzun dönem mortaliteyi öngörmede NLR, PLR ve SII'den daha üstün olduğunu bildirmişlerdir (140).

Yine Bayramoğlu ve arkadaşları STEMI hastalarında PIV in no-reflow ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada aynı zamanda ateroskleroz yaygınlığı ile PIV arasında ilişki olduğu gözlemlenmiş (141). Bizlerde çalışmamızda PIV'i koroner arter hastalığı ile birlikte KTO su olanlarda normal koroner arteri olan bireylere göre daha yüksek değerlerde olduğunu saptadık. Yine koroner kollateral gelişimi kötü olanların PIV değerlerini daha yüksek değerlerde olduğunu gözlemledik.

Daha önceki çalışmalarda kötü koroner kollateral gelişim ile DM varlığı arasında anlamlı ilişki olduğu gözlemlenmiş. Bizimde çalışmamızda DM'nin kötü koroner kollateral gelişiminin bağımsız prediktörü olduğu saptandı. Yine çalışmamızda KEFDİc ile PIV arasında anlamlı korelasyon olduğu izlendi.

6. SONUÇ

Çalışma popölasyonu nispeten küçüktür ve tek merkezde yürütölmüş olup retrospektiftir. Bu sebeple hastalardan eldeki verilere göre kan ve EKG tetkikleri değeriendirilmiştir. KEFDİc'si yüksek hastalarımızda herhangi bir malign kardiyak aritmi veya ani kardiyak ölüm oluşumu açısından herhangi bir takibin olmaması gibi bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Ayrıca ventriküler repolarizasyonu değıştiren kalsiyum ve magnezyum gibi elektrolit düzeylerinin, tiroit fonksiyon testleriyle birlikte değeriendirilmesi uygun olabilir. PIV içinse hastada altta yatan inflamatuvar parametrelerin bakılan zamandaki aktif enflamasyon durumu çalışmamızın retrospektif olması sebebiyle sorgulanmadığından kısıtlı olmuştur.

KEFDİc; basit, kolay erişilebilir ve kolay değeriendirilebilir bir parametredir. Bu nedenle, bu EKG parametresi ile kötü kollateral ilişkisinin ortaya konulması hekimlerin daha sıkı önlemler almalarına yardımcı olabilir. Kronik kollateral dolaşıma sahip bireylerde ise kollateral gelişimi hakkında ön gördürücü bilgiler sağlayabilir.

KAYNAKLAR

1. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42:2439-54.
2. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2005;352:1685-95.
3. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, vd. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
4. Sianos G, Barlis P, Di Mario C, Papafaklis MI, Büttner J, Galassi AR, vd. European experience with the retrograde approach for the recanalisation of coronary artery chronic total occlusions. A report on behalf of the euroKTO club. *EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol*. 2008;4:84-92.
5. Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, Every N, Caldwell JH, Kapadia SR. Effect of Chronic Total Coronary Occlusion on Treatment Strategy. *Am J Cardiol*. 2005;95:1088-91.
6. Hoebers LP, Claessen BE, Dangas GD, Råmunddal T, Mehran R, Henriques JPS. Contemporary overview and clinical perspectives of chronic total occlusions. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:458-69.
7. Newman PE. The coronary collateral circulation: determinants and functional significance in ischemic heart disease. *Am Heart J*. 1981;102:431-45.
8. Werner GS, Ferrari M, Heinke S, Kueth F, Surber R, Richartz BM, vd. Angiographic Assessment of Collateral Connections in Comparison With Invasively Determined Collateral Function in Chronic Coronary Occlusions. *Circulation*. 2003;107:1972-7.

9. Postema PG, Wilde AAM. The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev.* 2014;10:287-94.
10. Lu HR, Yan GX, Gallacher DJ. A new biomarker--index of cardiac electrophysiological balance (iCEB)--plays an important role in drug-induced cardiac arrhythmias: beyond QT-prolongation and Torsades de Pointes (TdPs). *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2013;68:250-9.
11. Robert E, Aya AG, de la Coussaye JE, Péray P, Juan JM, Brugada J, vd. Dispersion-based reentry: mechanism of initiation of ventricular tachycardia in isolated rabbit hearts. *Am J Physiol.* 1999;276:H413-23.
12. Nafakhi H, Al-Mosawi AA, Hassan MB, Hameed F, Alareedh M, Al-Shokry W. ECG changes and markers of increased risk of arrhythmia in patients with myocardial bridge. *J Electrocardiol.* 2019;56:90-3.
13. Han K, Shi D, Yang L, Wang Z, Li Y, Gao F, vd. Prognostic value of systemic inflammatory response index in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. *Ann Med.* 2022;54:1667-77.
14. Singh RB, Mengi SA, Xu YJ, Arneja AS, Dhalla NS. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. *Exp Clin Cardiol.* 2002 Spring;7:40-53.
15. Pietilä KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Pasternack AI. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J.* 1996;17:1345-9.
16. Kumar V, Prabhu SD, Bansal SS. CD4⁺ T-lymphocytes exhibit biphasic kinetics post-myocardial infarction. *Front Cardiovasc Med.* 2022;9:992653.
17. Kumar V, Rosenzweig R, Asalla S, Nehra S, Prabhu SD, Bansal SS. TNFR1 Contributes to Activation-Induced Cell Death of Pathological CD4⁺ T Lymphocytes During Ischemic Heart Failure. *JACC Basic Transl Sci.* 2022;7:1038-49.
18. Balta S, Ozturk C. The platelet-lymphocyte ratio: A simple, inexpensive and rapid prognostic marker for cardiovascular events. *Platelets.* 2015;26:680-1.

19. Öcal L, Keskin M, Cerşit S, Eren H, Özgün Çakmak E, Karagöz A, vd. Systemic immune-inflammation index predicts in-hospital and long-term outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2022;33:251-60.
20. Dodge JT Jr, Brown BG, Bolson EL, Dodge HT. Lumen diameter of normal human coronary arteries. Influence of age, sex, anatomic variation, and left ventricular hypertrophy or dilation. *Circulation.* 1992 Jul;86:232-46.
21. Abedin Z, Goldberg J. Origin and length of left main coronary artery: its relation to height, weight, sex, age, pattern of coronary distribution, and presence or absence of coronary artery disease. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1978;4:335-40.
22. Szymczyk K, Polguy M, Szymczyk E, Majos A, Grzelak P, Stefańczyk L. Prevalence of congenital coronary artery anomalies and variants in 726 consecutive patients based on 64-slice coronary computed tomography angiography. *Folia Morphol (Warsz).* 2014 Feb;73:51-7.
23. Ilia R, Rosenshtein G, Weinstein J, Cafri C, Abu-Ful A, Gueron M. Left anterior descending artery length in left and right coronary artery dominance. *Coron Artery Dis.* 2001;12:77-8.
24. Raff GL, Abidov A, Achenbach S, Berman DS, Boxt LM, Budoff MJ, vd. SCCT guidelines for the interpretation and reporting of coronary computed tomographic angiography. *J Cardiovasc Comput Tomogr.* 2009;3:122-36.
25. Knaapen M, Koch AH, Koch C, Koch KT, Li X, van Rooij PC, vd. Prevalence of left and balanced coronary arterial dominance decreases with increasing age of patients at autopsy. A postmortem coronary angiograms study. *Cardiovasc Pathol Off J Soc Cardiovasc Pathol.* 2013;22:49-53.
26. Cademartiri F, Mollet NR, Runza G, Bruining N, Hamers R, Somers P, vd. Influence of intracoronary attenuation on coronary plaque measurements using multislice computed tomography: observations in an ex vivo model of coronary computed tomography angiography. *Eur Radiol.* 2005;15:1426-31.

27. de Agustín JA, Marcos-Alberca P, Hernández-Antolín R, Vilacosta I, Pérez de Isla L, Rodríguez E, vd. Collateral circulation from the conus coronary artery to the anterior descending coronary artery: assessment using multislice coronary computed tomography. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:347-51.
28. Pejković B, Krajnc I, Anderhuber F, Kosutić D. Anatomical aspects of the arterial blood supply to the sinoatrial and atrioventricular nodes of the human heart. *J Int Med Res.* 2008;36:691-8.
29. Irving J. KTO pathophysiology: how does this affect management? *Curr Cardiol Rev.* 2014;10:99-107.
30. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation.* 2005 Jun 28;111:3481-8.
31. Sima AV, Stancu CS, Simionescu M. Vascular endothelium in atherosclerosis. *Cell Tissue Res.* 2009 ;335:191-203.
32. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation.* 1995;92:657-71.
33. Auffray C, Fogg D, Garfa M, Elain G, Join-Lambert O, Kayal S, vd. Monitoring of blood vessels and tissues by a population of monocytes with patrolling behavior. *Science.* 2007;317:666-70.
34. Moore KJ, Sheedy FJ, Fisher EA. Macrophages in atherosclerosis: a dynamic balance. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:709-21.
35. Tse K, Tse H, Sidney J, Sette A, Ley K. T cells in atherosclerosis. *Int Immunol.* 2013;25:615-22.
36. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque. Relation of characteristics to degree of stENOSis in human coronary arteries. *Circulation.* 1996;94:928-31.
37. Allen Maycock CA, Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, Bair TL, Pearson RR, vd. Statin therapy is associated with reduced mortality across all age groups of individuals with significant coronary disease, including very elderly patients. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1777-85.

38. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PHJM, Janus CL, Bendermacher PEF, vd. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2005;353:1095-104.
39. Qiao Q, Tervahauta M, Nissinen A, Tuomilehto J. Mortality from all causes and from coronary heart disease related to smoking and changes in smoking during a 35-year follow-up of middle-aged Finnish men. *Eur Heart J.*2000;21:1621-6.
40. Imamura H, Tanaka K, Hirae C, Futagami T, Yoshimura Y, Uchida K, vd. Relationship of cigarette smoking to blood pressure and serum lipids and lipoproteins in men. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1996;23:397-402.
41. Levenson J, Simon AC, Cambien FA, Beretti C. Cigarette smoking and hypertension. FaKTOrs independently associated with blood hyperviscosity and arterial rigidity. *Arterioscler Dallas Tex.* 1987;7:572-7.
42. Kritz H, Schmid P, Sinzinger H. Passive smoking and cardiovascular risk. *Arch Intern Med.* 1995;155:1942-8.
43. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA.* 2003;290:86-97.
44. Law M, Tang JL. An analysis of the effectiveness of interventions intended to help people stop smoking. *Arch Intern Med.* 1995;155:1933-41.
45. Wilson PW. High-density lipoprotein, low-density lipoprotein and coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1990;66:7A-10A.
46. Ip S, Lichtenstein AH, Chung M, Lau J, Balk EM. Systematic review: association of low-density lipoprotein subfractions with cardiovascular outcomes. *Ann Intern Med.* 2009;150:474-84.
47. Davidson MH. Apolipoprotein measurements: is more widespread use clinically indicated? *Clin Cardiol.* 2009;32:482-6.
48. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Jenner JL, McNamara JR, Ordovas JM, Davis CE, vd. Lipoprotein(a) levels and risk of coronary heart disease in men. The lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial. *JAMA.* 1994;271:999-1003.

49. Kannel WB, Vasan RS. Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights. *Curr Opin Cardiol*. 2009;24:345-50.
50. Stalenhoef AFH, de Graaf J. Association of fasting and nonfasting serum triglycerides with cardiovascular disease and the role of remnant-like lipoproteins and small dense LDL. *Curr Opin Lipidol*. 2008;19:355-61.
51. Abaci A, Oğuzhan A, Kahraman S, Eryol NK, Unal S, Arinç H, vd. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation*. 1999;99:2239-42.
52. Viles-Gonzalez JF, Anand SX, Valdiviezo C, Zafar MU, Hutter R, Sanz J, vd. Update in atherothrombotic disease. *Mt Sinai J Med N Y*. 2004;71:197-208.
53. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, vd. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ*. 2000;321:199-204.
54. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2002;347:1557-65.
55. Lee WY, Park JS, Noh SY, Rhee EJ, Sung KC, Kim BS, vd. C-reactive protein concentrations are related to insulin resistance and metabolic syndrome as defined by the ATP III report. *Int J Cardiol*. 2004;97:101-6.
56. Stone GW, Kandzari DE, Mehran R, Colombo A, Schwartz RS, Bailey S, vd. Percutaneous recanalization of chronically occluded coronary arteries: a consensus document: part I. *Circulation*. 2005;112:2364-72.
57. Fefer P, Knudtson ML, Cheema AN, Galbraith PD, Osherov AB, Yalonetsky S, vd. Current perspectives on coronary chronic total occlusions: the Canadian Multicenter Chronic Total Occlusions Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:991-7.
58. Barlis P, Kaplan S, Dimopoulos K, Tanigawa J, Schultz C, Di Mario C. An indeterminate occlusion duration predicts procedural failure in the recanalization of coronary chronic total occlusions. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv*. 2008;71:621-8.

59. Grantham JA, Marso SP, Spertus J, House J, Holmes DR, Rutherford BD. Chronic total occlusion angioplasty in the United States. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:479-86.
60. Råmunddal T, Hoebers LP, Henriques JPS, Dworeck C, Angerås O, Odenstedt J, vd. Chronic total occlusions in Sweden--a report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry (SCAAR). *PloS One.* 2014;9:e103850.
61. Srinivas VS, Brooks MM, Detre KM, King SB, Jacobs AK, Johnston J, vd. Contemporary percutaneous coronary intervention versus balloon angioplasty for multivessel coronary artery disease: a comparison of the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry and the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) study. *Circulation.* 24 2002;106:1627-33.
62. Patel VG, Brayton KM, Tamayo A, Mogabgab O, Michael TT, Lo N, vd. Angiographic success and procedural complications in patients undergoing percutaneous coronary chronic total occlusion interventions: a weighted meta-analysis of 18,061 patients from 65 studies. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6:128-36.
63. Wang JC, Normand SLT, Mauri L, Kuntz RE. Coronary artery spatial distribution of acute myocardial infarction occlusions. *Circulation.* 2004;110:278-84.
64. Tran P, Phan H, Shah SR, Latif F, Nguyen T. Applied Pathology for Interventions of Coronary Chronic Total Occlusion. *Curr Cardiol Rev.* 2015;11:273-6.
65. Katsuragawa M, Fujiwara H, Miyamae M, Sasayama S. Histologic studies in percutaneous transluminal coronary angioplasty for chronic total occlusion: comparison of tapering and abrupt types of occlusion and short and long occluded segments. *J Am Coll Cardiol.* 1993;21:604-11.
66. Szwoch M, Ambroch-Dorniak K, Sominka D, Dorniak W, Daniłowicz-Szymanowicz L, Krassowski W, vd. Comparison the effects of recanalisation of chronic total occlusion of the right and left coronary arteries on the autonomic nervous system function. *Kardiol Pol.* 2009;67:467-74.

67. Claessen BEPM, van der Schaaf RJ, Verouden NJ, Stegenga NK, Engstrom AE, Sjaauw KD, vd. Evaluation of the effect of a concurrent chronic total occlusion on long-term mortality and left ventricular function in patients after primary percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:1128-34.
68. Cohen MV. The functional value of coronary collaterals in myocardial ischemia and therapeutic approach to enhance collateral flow. *Am Heart J.* 1978;95:396-404.
69. Christofferson RD, Lehmann KG, Martin GV, Every N, Caldwell JH, Kapadia SR. Effect of chronic total coronary occlusion on treatment strategy. *Am J Cardiol.* 2005;95:1088-91.
70. Sakakura K, Nakano M, Otsuka F, Yahagi K, Kutys R, Ladich E, vd. Comparison of pathology of chronic total occlusion with and without coronary artery bypass graft. *Eur Heart J.* 2014;35:1683-93.
71. Garcia S, Alraies MC, Karatasakis A, Yannopoulos D, Karmaliotis D, Alaswad K, vd. Coronary Artery Spatial Distribution of Chronic Total Occlusions: Insights from a Large US Registry. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 2017;90:23.
72. Morino Y, Abe M, Morimoto T, Kimura T, Hayashi Y, Muramatsu T, vd. Predicting successful guidewire crossing through chronic total occlusion of native coronary lesions within 30 minutes: the J-KTO (Multicenter KTO Registry in Japan) score as a difficulty grading and time assessment tool. *JACC Cardiovasc Interv.* 2011;4:213-21.
73. Nombela-Franco L, Urena M, Jerez-Valero M, Nguyen CM, Ribeiro HB, Bataille Y, vd. Validation of the J-chronic total occlusion score for chronic total occlusion percutaneous coronary intervention in an independent contemporary cohort. *Circ Cardiovasc Interv.* 2013;6:635-43.
74. Van Royen N, Piek JJ, Schaper W, Bode C, Buschmann I. Arteriogenesis: mechanisms and modulation of collateral artery development. *J Nucl Cardiol Off Publ Am Soc Nucl Cardiol.* 2001;8:687-93.
75. Takeshita A, Koiwaya Y, Nakamura M, Yamamoto K, Torii S. Immediate appearance of coronary collaterals during ergonovine-induced arterial spasm. *Chest.* 1982;82:319-22.

76. Schaper W. Tangential wall stress as a molding force in the development of collateral vessels in the canine heart. *Experientia*. 1967;23:595-6.
77. Conway EM, Collen D, Carmeliet P. Molecular mechanisms of blood vessel growth. *Cardiovasc Res*. 2001;49:507-21.
78. Schaper W, De Brabander M, Lewi P. DNA synthesis and mitoses in coronary collateral vessels of the dog. *Circ Res*. 1971;28:671-9.
79. Schaper W, Buschmann I. Arteriogenesis, the good and bad of it. *Cardiovasc Res*. 1999;43:835-7.
80. Fujita M, Ikemoto M, Kishishita M, Otani H, Nohara R, Tanaka T, vd. Elevated basic fibroblast growth faKTO_r in pericardial fluid of patients with unstable angina. *Circulation*. 1996;94:610-3.
81. Cohen M, Rentrop KP. Limitation of myocardial ischemia by collateral circulation during sudden controlled coronary artery occlusion in human subjects: a prospective study. *Circulation*. 1986;74:469-76.
82. Baroldi G, Mantero O, Scmazzone G. The collaterals of the coronary arteries in normal and pathologic hearts. *Circ Res*. 1956;4:223-9.
83. Fulton WF. THE TIME FAKTOR IN THE ENLARGEMENT OF ANASTOMOSES IN CORONARY ARTERY DISEASE. *Scott Med J*. 1964;9:18-23.
84. Fujita M, Sasayama S, Ohno A, Nakajima H, Asanoi H. Importance of angina for development of collateral circulation. *Br Heart J*. 1987;57:139-43.
85. Waltenberger J. Impaired collateral vessel development in diabetes: potential cellular mechanisms and therapeutic implications. *Cardiovasc Res*. 2001;49:554-60.
86. Selçuk MT, Selçuk H, Temizhan A, Maden O, Ulupinar H, Baysal E, vd. [The effect of plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) level and L-arginine/ADMA ratio on the development of coronary collaterals]. *Turk Kardiyol Dernegi Arsivi Turk Kardiyol Derneginin Yayin Organidir*. 2008;36:150-5.

87. Turhan H, Yasar AS, Erbay AR, Yetkin E, Sasmaz H, Sabah I. Impaired coronary collateral vessel development in patients with metabolic syndrome. *Coron Artery Dis.* 2005;16:281-5.
88. Van Belle E, Rivard A, Chen D, Silver M, Bunting S, Ferrara N, vd. Hypercholesterolemia attenuates angiogenesis but does not preclude augmentation by angiogenic cytokines. *Circulation.* 1997;96:2667-74.
89. Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R. Functional importance of the human coronary collateral circulation. *N Engl J Med.* 1971;284:1277-81.
90. Nolewajka AJ, Kostuk WJ, Rechnitzer PA, Cunningham DA. Exercise and human collateralization: an angiographic and scintigraphic assessment. *Circulation.* 1979;60:114-21.
91. Pupita G, Mazzara D, Centanni M, Rimatori C, Ferretti GF, Dessi-Fulgheri P, vd. Ischemia in collateral-dependent myocardium: effects of nifedipine and diltiazem in man. *Am Heart J.* 1993;126:86-94.
92. Hansen JF. Coronary collateral circulation: clinical significance and influence on survival in patients with coronary artery occlusion. *Am Heart J.* 1989;117:290-5.
93. Miura SI, Nishikawa H, Zhang B, Matsuo Y, Kawamura A, Tsuchiya Y, vd. Angiotensin-converting enzyme inhibitor promotes coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2003;67:535-8.
94. Imaizumi S, Miura S ichiro, Nishikawa H, Iwata A, Zhang B, Kawamura A, vd. Angiotensin II type 1 receptor blockers do not promote coronary collateral circulation in patients with coronary artery disease. *Hypertens Res Off J Jpn Soc Hypertens.* 2006;29:135-41.
95. Dincer I, Ongun A, Turhan S, Ozdol C, Kumbasar D, Erol C. Association between the dosage and duration of statin treatment with coronary collateral development. *Coron Artery Dis.* 2006;17:561-5.
96. Altman JD, Dulas D, Pavsek T, Bache RJ. Effect of aspirin on coronary collateral blood flow. *Circulation.* 1993;87:583-9.
97. Ehrlich HP, Jung WK, Costa DE, Rajaratnam JB. Effects of heparin on vascularization of artificial skin grafts in rats. *Exp Mol Pathol.* 1988;48:244-51.

98. Ejiri M, Fujita M, Miwa K, Hirai T, Yamanishi K, Sakai O, vd. Effects of heparin treatment on collateral development and regional myocardial function in acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 1990;119:248-53.
99. Ziche M, Parenti A, Ledda F, Dell'Era P, Granger HJ, Maggi CA, vd. Nitric oxide promotes proliferation and plasminogen activator production by coronary venular endothelium through endogenous bFGF. *Circ Res.* 1997;80:845-52.
100. Lazarous DF, Scheinowitz M, Shou M, Hodge E, Rajanayagam S, Hunsberger S, vd. Effects of chronic systemic administration of basic fibroblast growth faKTO_r on collateral development in the canine heart. *Circulation.* 1995;91:145-53.
101. Randall MD. Physiological mechanisms and pharmacological regulation of acute collateral perfusion. *Gen Pharmacol.* 1993;24:797-804.
102. Leiper J, Vallance P. Biological significance of endogenous methylarginines that inhibit nitric oxide synthases. *Cardiovasc Res.* 1999;43:542-8.
103. Demirbag R, Gur M, Yilmaz R, Kunt AS, Erel O, Andac MH. Influence of oxidative stress on the development of collateral circulation in total coronary occlusions. *Int J Cardiol.* 2007;116:14-9.
104. Valkonen VP, Laaksonen R. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and acute vascular events. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* 2004;348:9-17.
105. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, Tsao PS, Chan JR, Tangphao O, vd. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk faKTO_r for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation.* 1998;98:1842-7.
106. Smith SC, Gorlin R, Herman MV, Taylor WJ, Collins JJ. Myocardial blood flow in man: effects of coronary collateral circulation and coronary artery bypass surgery. *J Clin Invest.* 1972;51:2556-65.
107. Spain DM, Bradess VA, Mohr C. Coronary atherosclerosis as a cause of unexpected and unexplained death. An autopsy study from 1949-1959. *JAMA.* 1960;174:384-8.
108. Williams DO, Amsterdam EA, Miller RR, Mason DT. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with acute myocardial infarction: relation to pump performance, cardiogenic shock and survival. *Am J Cardiol.* 1976;37:345-51.

109. Forman MB, Collins HW, Kopelman HA, Vaughn WK, Perry JM, Virmani R, vd. Determinants of left ventricular aneurysm formation after anterior myocardial infarction: a clinical and angiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1986;8:1256-62.
110. Banerjee AK, Madan Mohan SK, Ching GW, Singh SP. Functional significance of coronary collateral vessels in patients with previous “Q” wave infarction: relation to aneurysm, left ventricular end diastolic pressure and ejection fraction. *Int J Cardiol.* 1993;38:263-71.
111. Blanke H, Cohen M, Karsch KR, Fagerstrom R, Rentrop KP. Prevalence and significance of residual flow to the infarct zone during the acute phase of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:827-31.
112. Garza DA, White FC, Hall RE, Bloor CM. Effect of coronary collateral development on ventricular fibrillation threshold. *Basic Res Cardiol.* 1974;69:371-8.
113. Webster JS, Moberg C, Rincon G. Natural history of severe proximal coronary artery disease as documented by coronary cineangiography. *Am J Cardiol.* 1974;33:195-200.
114. Antoniucci D, Valenti R, Moschi G, Migliorini A, Trapani M, Santoro GM, vd. Relation between preintervention angiographic evidence of coronary collateral circulation and clinical and angiographic outcomes after primary angioplasty or stenting for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;89:121-5.
115. de Vries J, Anthonio RL, van den Heuvel AFM, Tan ES, Jessurun GA, de Smet BJGL, vd. Incidence and angiographic predictors of collateral function in patients with stable coronary artery disease scheduled for percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 2007;70:197-202.
116. Rockstroh J, Brown BG. Coronary collateral size, flow capacity, and growth: estimates from the angiogram in patients with obstructive coronary disease. *Circulation.* 2002;105:168-73.
117. Seiler C, Fleisch M, Garachemani A, Meier B. Coronary collateral quantitation in patients with coronary artery disease using intravascular flow velocity or pressure measurements. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1272-9.

118. Lee CW, Park SW, Cho GY, Hong MK, Kim JJ, Kang DH, vd. Pressure-derived fractional collateral blood flow: a primary determinant of left ventricular recovery after reperfused acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:949-55.
119. McFalls EO, Araujo LI, Lammertsma A, Rhodes CG, Bloomfield P, Pupita G, vd. Vasodilator reserve in collateral-dependent myocardium as measured by positron emission tomography. *Eur Heart J.* 1993;14:336-43.
120. Nagase K, Tamura A, Mikuriya Y, Nasu M. Significance of Q-wave regression after anterior wall acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 1998;19:742-6.
121. Davies A, Harper S, Vigo M, Jay C. Investigating the effect of clinical history before electrocardiogram interpretation on the visual behavior and interpretation accuracy of clinicians. *Sci Rep.* 2019 5;9:11300.
122. Okadome K, Baba Y, Yagi T, Kiyozumi Y, Ishimoto T, Iwatsuki M, vd. Prognostic Nutritional Index, Tumor-infiltrating Lymphocytes, and Prognosis in Patients with Esophageal Cancer. *Ann Surg.* 2020;271:693-700.
123. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C, Morano F, Moretto R, Corallo S, vd. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *Br J Cancer.* 2020;123:403-9.
124. Ligorio F, Fucà G, Zattarin E, Lobefaro R, Zambelli L, Leporati R, vd. The Pan-Immune-Inflammation-Value Predicts the Survival of Patients with Human Epidermal Growth FaKTOReceptor 2 (HER2)-Positive Advanced Breast Cancer Treated with First-Line Taxane-Trastuzumab-Pertuzumab. *Cancers.* 2021;13:1964.
125. Fucà G, Beninato T, Bini M, Mazzeo L, Di Guardo L, Cimminiello C, vd. The Pan-Immune-Inflammation Value in Patients with Metastatic Melanoma Receiving First-Line Therapy. *Target Oncol.* 2021;16:529-36.
126. Guven DC, Yildirim HC, Bilgin E, Aktepe OH, Taban H, Sahin TK, vd. PILE: a candidate prognostic score in cancer patients treated with immunotherapy. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2021;23:1630-6.
127. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:C7-12.

128. Kahn JK. Angiographic suitability for catheter revascularization of total coronary occlusions in patients from a community hospital setting. *Am Heart J.* 1993;126:561-4.
129. Rentrop KP, Thornton JC, Feit F, Buskirk MV. Determinants and protective potential of coronary arterial collaterals as assessed by an angioplasty model. *Am J Cardiol.* 1988;61:677-84.
130. Duarte Lau F, Giugliano RP. Lipoprotein(a) and its Significance in Cardiovascular Disease: A Review. *JAMA Cardiol.* 2022;7:760-9.
131. Elffers TW, de Mutsert R, Lamb HJ, Maan AC, Macfarlane PW, Willems van Dijk K, vd. Relation of Overall and Abdominal Adiposity With Electrocardiogram Parameters of Subclinical Cardiovascular Disease in Individuals Aged 45 to 65 Years (from the Netherlands Epidemiology of Obesity Study). *Am J Cardiol.* 2018;121:570-8.
132. Ekeloef S, Alamili M, Devereaux PJ, Gögenur I. Troponin elevations after non-cardiac, non-vascular surgery are predictive of major adverse cardiac events and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2016;117:559-68.
133. Lavall D, Kuprat LK, Kandels J, Stöbe S, Hagendorff A, Laufs U. Left ventricular mechanical dispersion in flow-gradient patterns of severe aortic stENOSis with narrow QRS complex. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2020;36:605-14.
134. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, vd. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023;388:1353-64.
135. Ozturk U, Ozturk O. Index of cardio-electrophysiological balance and Parkinson disease. *Medicine (Baltimore).* 2023;102:e35075.
136. Afsin A, Asoglu R, Kobat MA, Asoglu E, Suner A. Evaluation of Index of Cardio-Electrophysiological Balance in Patients With Atrial Fibrillation on Antiarrhythmic-Drug Therapy. *Cardiol Res.* 2021;12:37-46.
137. Lin Y, Zhou F, Wang X, Guo Y, Chen W. Effect of the index of cardiac electrophysiological balance on major adverse cardiovascular events in patients with diabetes complicated with coronary heart disease. *PeerJ.* 2023;11:e15969.

138. Jin Z, Wu Q, Chen S, Gao J, Li X, Zhang X, vd. The Associations of Two Novel Inflammation Indexes, SII and SIRI with the Risks for Cardiovascular Diseases and All-Cause Mortality: A Ten-Year Follow-Up Study in 85,154 Individuals. *J Inflamm Res.* 2021;14:131-40.
139. Ibrahim H, Schutt RC, Hannawi B, DeLao T, Barker CM, Kleiman NS. Association of immature platelets with adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64:2122-9.
140. Murat B, Murat S, Ozgeyik M, Bilgin M. Comparison of pan-immune-inflammation value with other inflammation markers of long-term survival after ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur J Clin Invest.* 2023;53:e13872.
141. Bayramoğlu A, Hidayet Ş. Association between pan-immune-inflammation value and no-reflow in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention. *Scand J Clin Lab Invest.* 2023;83:384-9.

EKLER

EK-1. Etik Kurul İzni

