T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

FFR (FRAKSİYONEL AKIM REZERVİ) YAPILAN HASTALARDA KORONER ATEROSKLEROTİK PLAK MORFOLOJİSİNİN AIP (ATEROJENİK PLAZMA İNDEKSİ) İLE İLİŞKİSİ

Dr. Yunus GEYİK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Muhammet Hakan TAŞ

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : Yunus GEYİK	**Sınav tarihi:** 19/ 02 / 2025
Anabilim Dalı : Kardiyoloji	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi:	

Tezin Konusu ve Başlığı : FFR (Fraksiyonel Akım Rezervi) Yapılan Hastalarda Koroner Aterosklerotik Plak Morfolojisinin AIP (Aterojenik Plazma İndeksi) İle İlişkisi
Belirlenme Tarihi :28.04.2023

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☒ Klinik Çalışmalar ( ) Prospektif (x) Retrospektif ( ) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr.Muhammed Hakan TAŞ	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr.Yavuzer KOZA	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Dr.Öğr.Üyesi Sidar Şiyar AYDIN	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi	

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Yunus GEYİK' in '' FFR (Fraksiyonel Akım Rezervi) Yapılan Hastalarda Koroner Aterosklerotik Plak Morfolojisinin AIP (Aterojenik Plazma İndeksi) İle İlişkisi'' adlı çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 01.06.2023 tarih, 4 nolu toplantı ve 60 nolu kararı ile tez çalışması olarak uygun görülmüş olup onaylanmıştır.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **ix**
ÖZET ..... **x**
ABSTRACT ..... **xi**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **1**
2.1. Ateroskleroz 1
2.1.1. Tanım 1
2.1.2. Aterosklerozun Histopatolojisi 2
2.1.3. Ateroskleroz Gelişimi ve Koroner Arter Hastalığında Genel Risk Faktörleri 6
2.1.5. Kardiyometabolik Risk ve Metabolik Sendrom 9
2.1.6. Trigliseridler ve Lipidlerin Kardiyovasküler Hastalık Riski 11
2.1.6.1. Lipit Metabolizması 11
2.1.6.1.1. Plazma Lipoproteinleri 11
2.1.6.1.2. Ekzojen Lipoprotein Metabolizması 12
2.1.6.1.3. Endojen Lipoprotein Metabolizması 12
2.1.6.1.4. Kolesterolün Ters Taşınması 14
2.2. Koroner Arter Hastalığı 18
2.2.1. Koroner Arter Hastalığı ile İlgili Genel Bilgiler 18
2.3. Koroner Kan Akımı Fizyolojisi 20
2.3.1. Koroner Kan Akımının Otoregülasyonu 22
3.3.1.1 Koroner Otoregülatuar Rezistans Faktörleri 23
2.4. Koroner Arter Hastalığı Tipleri 24
2.4.1. Kararlı Koroner Arter Hastalığı 24
2.5. Klinik Tanı ve Koroner Arter Hastalığının Ciddiyetinin Belirlenmesi 28

2.5.1. Egzersiz Stres Testi 29
2.5.2. Nükleer Görüntüleme 30
2.5.3. Pozitron Emisyon Tomografisi 30
2.5.4. Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi 30
2.5.5. Magnetik Rezonans Görüntüleme 31
2.5.6. Koroner Anjiyografi 31
2.5.6.1. Fraksiyonel Akım Rezervi 31
2.5.6.2. Fraksiyonel Akım Rezervi Ölçümü 34
2.5.6.3. FFR Yönteminin Sınırlılıkları 37
2.5.6.5. Koroner Akım Rezervi ve Koroner Arter Basınç-Akım İlişkileri: 39
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 42
3.1. Çalışmanın Türü 42
3.2. Hasta Seçimi 42
3.3. Materyal Metot 44
3.3.1. Verilerin Hazırlanması ve Tanımlamalar 44
3.3.2. Koroner Anjiografi ve FFR Değerlendirilmesi 44
3.3.3. Klinik Sonlanımlar 45
3.4. İstatistiksel Analiz 45
3.5. İstatistiksel Yöntem 46
4. BULGULAR 47
5. TARTIŞMA 53
6. SONUÇ 57
KAYNAKLAR 59

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Aterosklerotik Risk Faktörleri 7
Tablo 2. Kanada Kardiyovaskuler Derneği'nin anjina sınıflaması 27
Tablo 3. Kişilerin demografik ve klinik özelliklerine göre dağılımları..... 47
Tablo 4. FFR non kritik ve kritik hastaların demografik ve labaratuvar verileri 48
Tablo 5. Kişilerin FFR ölçümler ile yaş, AIP, LDL, Ht ve Dm ölçümleri arasındaki ilişkiler 49
Tablo 6. Kişilerin demografik ve klinik özelliklerine göre FFR ölçümlerinin dağılımları ve karşılaştırılması 50
Tablo 7. Kişilerin cinsiyet, Ht ve Dm durumların için FFR ölçümler ile AIP ve LDL ölçümleri arasındaki ilişkiler 50
Tablo 8. FFR ve AIP ölçümlerinin kritik ve non kritik karşılaştırılması 51
Tablo 9. AIP ROC eğrisi analizi 52

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Normal Arter Duvarı Histolojik Görünümü 2
Şekil 2. Ateroskleroz nedeni ile arterde daralma 3
Şekil 3. Aterosklerozun Histopatolojik İncelenmesi 4
Şekil 4. Aterosklerozun evreleri 5
Şekil 5. Subendokardiyal ve subepikardiyal otoregülasyon sınırlarının farklılıkları 23
Şekil 6. FFR: Qs/Qn=Pd-PV/Pa-Pv=Pd/Pv 34
Şekil 7. Epikardiyal darlık derecesi ve koroner akım ilişkisi 40
Şekil 8. FFR, MR(mikrovasküler rezistans) ve KAR karşılaştırması..... 41
Şekil 9. Kişilerin FFR ölçümlerine ait histogram grafiği 48
Şekil 10. AIP ve FFR arasındaki anlamlı korelasyonu gösteren dağılım grafiği. 49
Şekil 11. AIP ve FFR histogramı 51
Şekil 12. AIP değişkeninin ROC eğrisi 52

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AB : Arteriyel Basınç veya Antibiyotik

ACIST : Koroner Anjiyografi ve Kardiyak Görüntüleme Derneği (Association of Cardiovascular Imaging and State-of-the-Art Techniques)

ACT : Aktive Pıhtılaşma Süresi (Activated Clotting Time)

AH : Arteriyel Hipertansiyon

AIP : Aterojenik Plazma İndeks (Atherogenic Index of Plasma)

AKS : Akut Koroner Sendrom

AKŞ : Açlık Kan Şekeri

AMİ : Akut Miyokard İnfarktüsü

ASA : Asetilsalisilik Asit (Aspirin)

ASCVD : Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık (Atherosclerotic Cardiovascular Disease)

ATP : Adenozin Trifosfat

BMI : Beden Kitle İndeksi (Body Mass Index)

BT : Bilgisayarlı Tomografi

CABG : Koroner Arter Bypass Grefti (Coronary Artery Bypass Grafting)

CMR : Kardiyak Manyetik Rezonans (Cardiac Magnetic Resonance)

CRI : Castelli Risk İndeksi

CRP : C-Reaktif Protein

CX : Sirkumfleks Arter (Circumflex Artery)

DM : Diyabetes Mellitus (Şeker Hastalığı)

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu (Ejection Fraction)

EKG : Elektrokardiyografi

EKO : Ekokardiyografi

ESC : Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology)

FAT : Yağ (Fat)

FFR : Fraksiyonel Akım Rezervi (Fractional Flow Reserve)

FRS : Framingham Risk Skoru

HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (High-Density Lipoprotein)

HR : Kalp Hızı (Heart Rate)

HT : Hipertansiyon

IBM : Uluslararası İşletme Makineleri (International Business Machines) veya Klinik bağlamda Body Mass Index'e atıfta bulunabilir.

IDL : Ara Yoğunluklu Lipoprotein (Intermediate-Density Lipoprotein)

ILRF : Bireysel Lipid Risk Faktörleri

INF : İnterferon

IV : İntravenöz (Damar İçi)

KAG : Koroner Anjiyografi

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KAR : Koroner Akım Rezervi

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KKS : Kronik Koroner Sendromlar

KVH : Kardiyovasküler Hastalık

KVS : Kardiyovasküler Sistem

LAD : Sol Anterior İnterventriküler Arter (Left Anterior Descending Artery)

LBBB : Sol Dal Bloğu (Left Bundle Branch Block)

LCAT : Lesitin Kolesterol Açiltransferaz

LDL : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (Low-Density Lipoprotein)

LH : Hepatik Lipaz

LMCA : Sol Ana Koroner Arter (Left Main Coronary Artery)

LPL : Lipoprotein Lipaz

LV : Sol Ventrikül (Left Ventricle)

LVH : Sol Ventrikül Hipertrofisi (Left Ventricular Hypertrophy)

MDCT : Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi (Multi-Detector Computed Tomography)

MI : Miyokard İnfarktüsü (Myocardial Infarction)

MPS : Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi (Myocardial Perfusion Scintigraphy)

MRG : Manyetik Rezonans Görüntüleme (Magnetic Resonance Imaging)

MTP : Metalloproteinazlar

NCEP : Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (National Cholesterol Education Program)

NO : Nitrik Oksit (Nitric Oxide)

OMT : Optimal Medikal Tedavi

PCI : Perkütan Koroner Girişim (Percutaneous Coronary Intervention)

PDA : Patent Duktus Arteriozus (Patent Ductus Arteriosus)

PET : Pozitron Emisyon Tomografisi (Positron Emission Tomography)

PKG : Perkütan Girişim (Percutaneous Intervention)

QT : Kalp Elektrokardiyografisinde QT Aralığı (QT Interval)

RBBB : Sağ Dal Bloğu (Right Bundle Branch Block)

RCA : Sağ Koroner Arter (Right Coronary Artery)

RV : Sağ Ventrikül (Right Ventricle)

sdLDL **:** küçük yoğun LDL

Sİ : Sistolik İndeks

SREBP : Sterol Düzenleyici Element Bağlayıcı Protein (Sterol Regulatory Element-Binding Protein)

ST : Segment ST (EKG'de) veya Sinüs Taşikardisi

STE : ST Segmenti Elevasyonu (ST Segment Elevation)

STEMI : ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (ST-Elevation Myocardial Infarction)

STEMİ : ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (aynı anlam, Türkçe yazılışı)

TG : Trigliserid (Triglycerides)

TİA : Geçici İskemik Atak (Transient Ischemic Attack)

TK : Total Kolesterol (Total Cholesterol)

TNF : Tümör Nekroz Faktörü (Tumor Necrosis Factor)

UFH : Standart Heparin (Unfracsional Heparin)

USAP : Stabil Olmayan Angina Pektoris (Unstable Angina Pectoris)

WHO : Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi birikimleri ve çalışma prensibleriyle yol gösteren değerli hocalarım; Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK, Prof. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU, Prof. Dr. Serdar SEVİMLİ, Prof. Dr. Ednan BAYRAM, Doç. Dr. Gökhan CEYHUN, Doç Dr Oktay GÜLCÜ, Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan BİRDAL, Dr. Öğr. Üyesi Sidar Şiyar AYDIN ve Dr. Öğr. Üyesi İbrahim SARAÇ'a teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimimin yanında bu tez çalışmasında büyük emeği geçen değerli Prof. Dr. Muhammet Hakan TAŞ ve Doç. Dr. Yavuzer KOZA hocama gösterdikleri destek, anlayış ve sabırları için özel olarak teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitim sürecimde güzel zamanlar geçirdiğim, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, kardiyoloji kliniği hemşire ve personeline, tezimin çeşitli aşamalarında yardım ve katkılarından dolayı değerli Dr. Onur ALTINKAYA, Dr. Nourullah HAMDARD, Dr. Rauf MACİT, Dr. Ferih ÖZCANLI, Dr. M. Cüneyt ŞEKER, Dr. Abuzer OCAK, Dr. Medet AKÇAY, Dr. Younus ATAE, Dr. Kadir CANTAŞ, Dr. Birkan BEDİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Bütün yaşamım ve eğitimim boyunca yanımda olan, bu günlere gelmemde bana her konuda destek olan değerli anneme ve babama, kardeşlerime, hayat arkadaşım sevgili eşim Esra GEYİK ve kıymetli oğlum Said Eymen GEYİK' e sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yunus GEYİK

ÖZET

FFR (Fraksiyonel Akım Rezervi) Yapılan Hastalarda Koroner Aterosklerotik Plak Morfolojisinin AIP (Aterojenik Plazma İndeksi) İle İlişkisi

Amaç: Bu çalışma, FFR (Fraksiyonel Akım Rezervi) ölçümü yapılan hastalarda aterosklerotik plaklar ile ortaya çıkan koroner darlıkların Aterojenik Plazma İndeksi (AIP) ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

Yöntem: Retrospektif olarak tasarladığımız bu çalışmaya, 2014-2019 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine başvurup KAG(koroner anjiyografi) yapıldıktan sonra koronerlerinde orta derecede darlık görüldüğü için FFR yapılan 594 hasta alındı. KAG ve FFR kullanılarak koroner arter hastalığı tanısı konulan bu hastalardan çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayanlar retrospektif olarak incelenmiştir. Koroner arterlerdeki aterosklerotik lezyonların darlık düzeyleri fonksiyonel olarak FFR ile değerlendirildikten sonra bu hastaların AIP düzeyleri laboratuvar verileri kullanılarak hesaplanmıştır. Çalışmamızda, plakların yol açtığı iskemik darlıkların FFR değerleri ile hastaların AIP değerleri arasındaki olası ilişkiyi analiz etmek için istatistiksel yöntemler kullanılmıştır. Çalışmanın temel hedefi, AIP'nin fonksiyonel olarak önemli koroner darlıklara yol açabilen aterosklerotik plakların bu kardiyovasküler risklerini öngörmede bir biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirmektir.

Bulgular: Analizler; temelinde aterosklerotik plakların rol aldığı kritik koroner darlıkların FFR değerleri ile hastaların AIP değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Yüksek AIP değerlerinin, obstriktif koroner arter hastalıklarında görülmesi kardiyovasküler riskte artış ile ilişkili olduğu ortaya koymuştur. Ancak FFR yapılan DM ve HT risk grubları ile FFR değerleri arasında anlamlı ilşki bulunamamıştır.

Sonuç: AIP, aterosklerotik plakların neden olduğu koroner darlıkların değerlendirilmesinde kullanılabilecek değerli bir biyobelirteç olabilir. Bu sonuçlar, koroner arter hastalığının daha etkili yönetimi için yeni yaklaşımlar geliştirilmesini sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: FFR, Aterojenik Plazma İndeksi, Koroner Arter Hastalığı, Kardiyovasküler Risk

ABSTRACT

Correlation of Coronary Atherosclerotic Plaque Morphology with AIP (Atherogenic Plasma Index) in Patients Undergoing FFR (Fractional Flow Reserve)

Objective: This study aims to evaluate the relationship between coronary atherosclerotic plaques causing stenosis and the Atherogenic Plasma Index (AIP) in patients undergoing Fractional Flow Reserve (FFR) measurements.

Methods: This retrospective study included 594 patients who presented to the Cardiology Clinic of Atatürk University Faculty of Medicine between 2014 and 2019 and underwent coronary angiography (CAG). Patients with moderate coronary stenosis detected via CAG were further evaluated with FFR. Among these patients diagnosed with coronary artery disease using CAG and FFR, those meeting the inclusion criteria were retrospectively analyzed. The functional severity of atherosclerotic plaques in coronary arteries was assessed using FFR, and the AIP levels of these patients were calculated using laboratory data. Statistical methods were applied to analyze the potential relationship between ischemic stenoses caused by plaques, as indicated by FFR values, and AIP. The primary aim of this study was to determine whether AIP could serve as a biomarker for predicting cardiovascular risks associated with plaques that lead to functionally significant coronary stenoses.

Results: The analyses demonstrated a significant relationship between FFR values of functionally critical stenoses caused by coronary atherosclerotic plaques and AIP levels. High AIP values were found to be associated with an increased cardiovascular risk in obstructive coronary artery diseases. However, no significant relationship was observed between FFR and the presence of diabetes mellitus (DM) or hypertension (HT) as risk groups.

Conclusion: AIP may be a valuable biomarker for evaluating coronary stenoses caused by atherosclerotic plaques. These findings could contribute to the development of new approaches for more effective management of coronary artery disease.

Keywords: FFR, Atherogenic Plasma Index, Coronary Artery Disease, Cardiovascular Risk

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), gelişmiş ülkelerde morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biridir. Koroner arter hastalığında yeni tedavi yöntemleri gibi önemli gelişmeler kaydedilmesine rağmen hem dünya genelinde hem de ülkemizde en sık ölüm nedenidir. KAH, aterosklerotik plakların neden olduğu %50 ve üzeri darlıkları ifade eder. Bu darlık oranı %90 ve üzerinde olduğunda revaskülarizasyon, %50-70 arasında olduğunda ise iskemi fonksiyonelite değerlendirilmesi önerilmektedir.

Fonksiyonelite değerlendirilmesinde invaziv ve invaziv olmayan çeşitli tetkikler kullanılmaktadır. İnvaziv yöntemlerden olan Fraksiyonel Akım Rezervi (FFR), kardiyovasküler sonlanımların belirlenmesinde önemli bir role sahiptir. Günümüzde FFR değerinin ≤0,80 olması, hemodinamik olarak anlamlı kabul edilmekte ve revaskülarizasyon kararının verilmesinde bir kriter olarak kullanılmaktadır.

Önceki çalışmalarda, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların çoğunun önlenebileceği veya geciktirilebileceği gösterilmiştir. Risk faktörlerinin kontrol altına alınmasıyla KAH insidansı azaltılabilir. Özellikle değitirilebilir risk faktörü olan hiperlipideminin kontrolü ve lipid parametrelerinde hedef değerlere ulaşılması, KAH'ın primer ve sekonder korunmasında büyük önem taşımaktadır. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ile KAH arasındaki nedensel ilişki iyi bilinmekle birlikte, trigliserit (TG) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) arasındaki ilişkinin önemi hâlâ belirsizliğini korumaktadır.

Aterojenik İndeks Plazma (AİP), log10 [TG / HDL-c] formülüyle hesaplanmakta olup obezite, hipertansiyon, diyabet ve kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu belirtilmektedir. AİP'nin, diğer geleneksel pro-aterojenik lipid profillerine kıyasla KAH'ın daha iyi bir prediktörü olabileceği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, bildiğimiz kadarıyla, koroner arter anjiyografisi ile tespit edilen koroner stenoz düzeyinin belirlenmesinde AIP ile ilişkili bir değerlendirme yoktur. Bu bağlamda, AIP'yi koruyucu tedavileri başlatma veya yoğunlaştırma kararı verirken

koroner arter tutulumunun ciddiyetini değerlendirmek için kullanılan bir biyobelirteç olabileceğini araştıracağız.

Bu çalışmada, kardiyoloji kliniğimize başvuran ve FFR yapılan KAH hastalarında, AİP değerleri hesaplanarak FFR değerleri ile arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışmanın amacı, AİP'nin KAH hastalarında bir belirteç olarak tanı ve prognozda kullanılabilirliğini değerlendirmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

2.1.1. Tanım

Ateroskleroz, sistemik arterlerin intima tabakasından kaynaklanarak aterojenik lipoprotein birikimi ile başlayıp fibroproliferatif ve inflamatuar yanıtla devam eden süreçte ateromatöz plakların gelişimini ifade eder. Sistemik arterleri ve özellikle de koroner arterler dışında aortu, karotis arterleri ve iliofemoral arteri tutar. Ateroskleroz bu damarların, tipik olarak intima tabakasının subendotelyal ve endotelyal bölgelerinde lipid birikimi ile başlar, sonrasında inflamatuar hücrelerin infiltrasyonu sonucu fibrozise kadar ilerler. Bunun sonucunda plakda büyüme, çatlama ve trombüse neden olur (1). Damar tutulumu fokal ve düzensiz iken plak evreleri arasında içerik dağılımı ise heterojendir.

Ateroskleroz, yıllar içerisinde nispeten yavaş ilerlediği için genellikle yaşlılıkta ortaya çıkan dejeneratif bir hastalıktır. Başlıca dört grupda değerlendirilebilir:

1) Aterosklerotik koroner arter hastalığı (anjina pektoris, miyokard enfarktları (MI), , kalp yetersizliği, ani kardiyak ölüm)
2) Serebrovasküler olaylar (inme ve geçici iskemik ataklar (TİA))
3) Periferik arter hastalıkları
4) Aort tutulumu (torasik veya abdominal aort anevrizması)

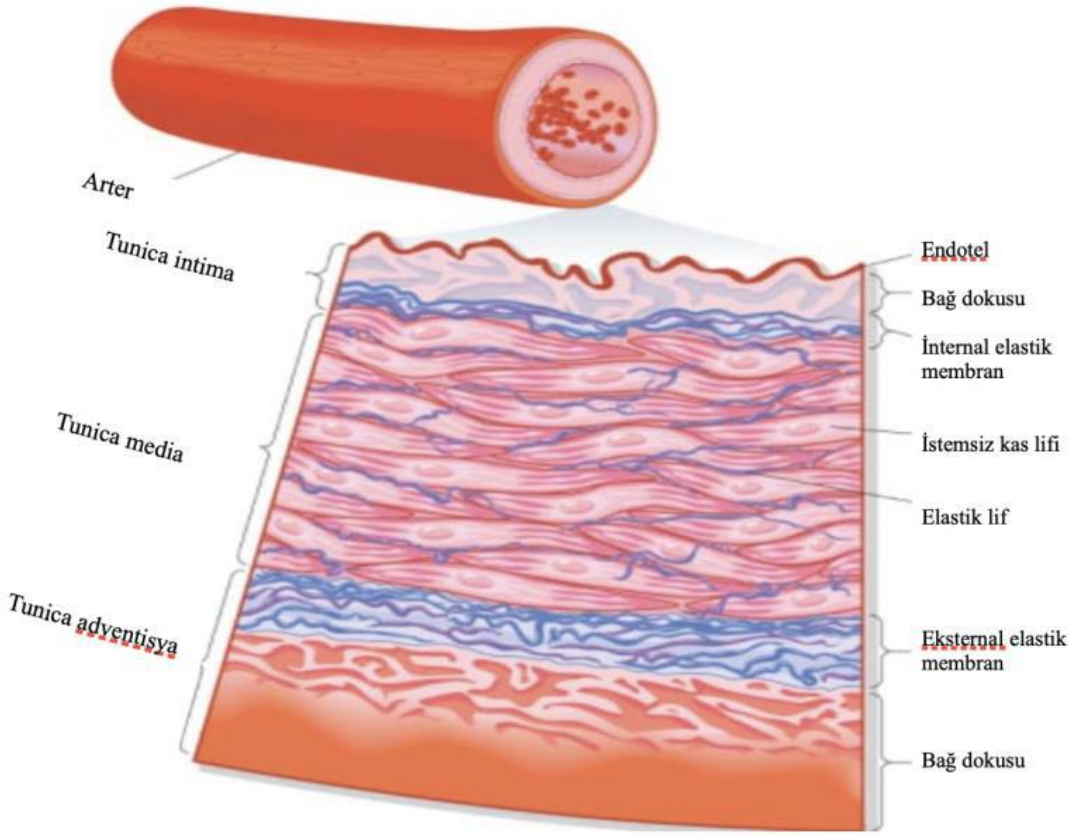
Bu aterosklerotik hastalıklardan herhangi birinin olması, diğerleri için de artmış risk olup görülme sıklığını arttırır. (2).

Ateroskleroz genellikle onlarca yıllık gecikme sonrası semptom vermeye başlar, karakteristik olarak kadınlarda daha ileri yaşlarda ortaya çıkar. Bu yavaş ilerleyen ve uzun süre asemptomatik kalan aterom plakların önemli komplikasyonları (MI ve inme) genellikle öncesinde bir bulgu olmadan ani olarak ortaya çıkar .

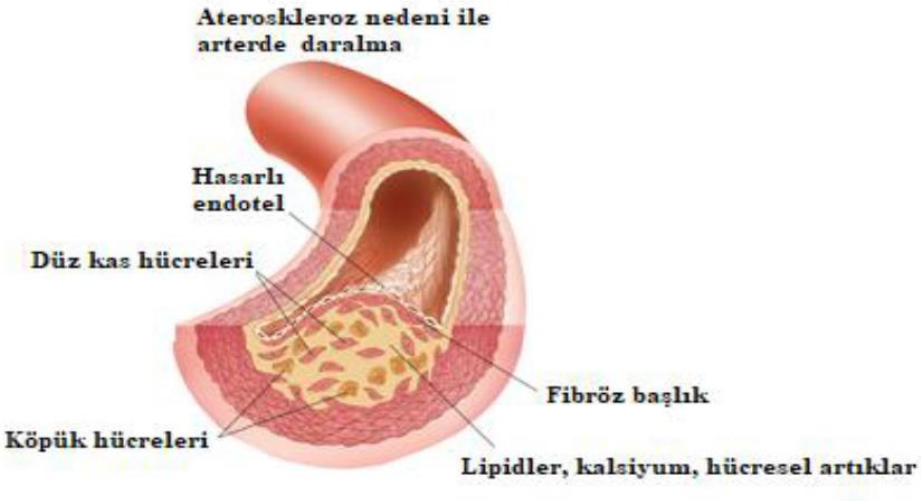
Aterosklerozun karışık bir özelliği de genelde arterlerde ciddi daralma veya stenoza neden olması yanında bazı arterlerde ise ektazik genişlemelere yol açabilmesidir. Bu açıdan koroner arterlerde ateroskleroz ile daha çok stenoz görülmekte iken abdominal aortada ise anevrizmaya yol açar. Koroner arterlerdeki ateroskleroz, KAH'ın en sık nedenidir ve KAH'da iskemik kalp hastalıklarına yol açan en önemli sebeptir. (3).

2.1.2. Aterosklerozun Histopatolojisi

Arter duvarları intima, medya ve adventisya olmak üzere üç tabakadan oluşur. İntima tabakası lümen yüzeyindeki tek sıralı endotel hücrelerinden ve alttaki subendotelyal matriks ile bazal membrandan oluşur. Subendotelyal matriks bazal membran üzerinde bulunup tip IV kolajen, fibronektin, laminin içerir. Yaşlanma ile birlikte intima tabakasında fibriller kollajenler ve arteriyel düz kas hücreleri görülebilir.



Şekil 1. Normal Arter Duvarı Histolojik Görünümü

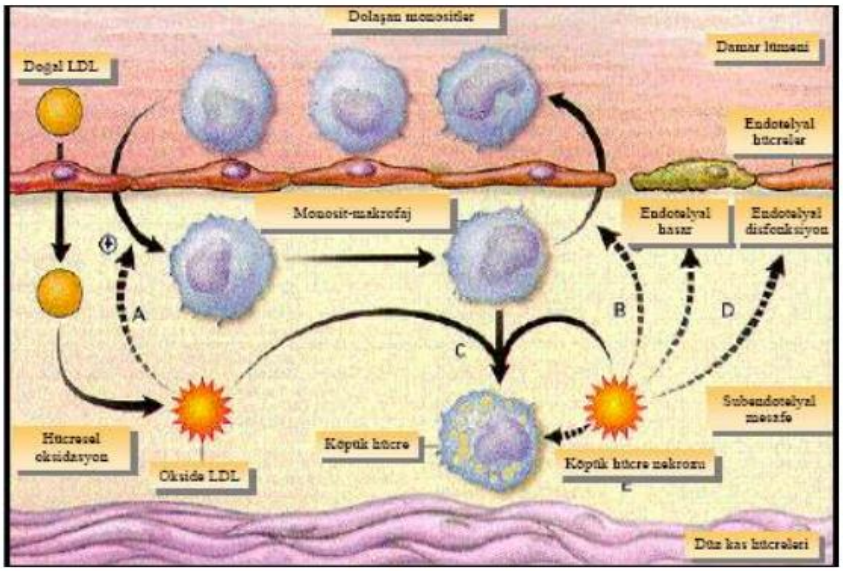


Şekil 2. Ateroskleroz nedeni ile arterde daralma

Medya tabakası ortada ki en kalın tabakadır. Kollajen lifler, elastin ve glikozaminoglikanlardan zengin matriks içinde konsantrik dizilimli düz kas hücreleri burada bulunur. Bu tabakada bulunan düz kas hücreleri fibroblast benzeri hücrelere dönüşerek bir kısım mediatörler aracılığı ile damar tonusuna katkıda bulunur. Medya tabakası, internal elastik lamina ile altındaki intimadan ayrılırken eksternal elastik lamina ile dış adventisya tabakasından ayrılır (4).

Adventisya tabakası, vasa vasorum ve komşuluğunda mast hücreleri ile fibroblastları içerir. Vasa vasorum, arter duvarında dış katmanların beslenmesini sağlamak için özellikle büyük arterlerin adventisyal tabakasından kaynaklanan bir kapiller ağ oluşturur.

İntima tabakasındaki tek sıra epitel doku mezodermden köken alır ve birçok fizyopatolojik süreçte görev alır. Epitel tabakadaki endotelyal sistem; koagülasyon aktivasyonunu ve trombosit agregasyonunu inhibe eden pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturarak koruyucu görev üstlenir. Dislipidemi, DM ve HT gibi major risk faktörleri özellikle endotelin koruyucu fonksiyonunun bozulmasına neden olarak aterosklerozu oluşturur (1)



Şekil 3. Aterosklerozun Histopatolojik İncelenmesi

Endotelyal sistemin doku ile dolaşım arasındaki madde alışverişi yanında vasküler tonusu ayarlamak, lökosit ve trombosit adhezyonunun düzenlemek gibi fizyolojik görevleri de vardır.

Amerikan Kalp Derneği tarafından aterosklerotik plak gelişimini aşamalara bölen sınıflama ile komplike plaklar belirlenmeye çalışılır. Bu sınıflandırma:

- Evre I: Aterojenik lipoproteinleri içeren intima tabakasına geçmiş monositler ve lipid dolu makrofajlar (köpük hücreleri) bu evrede görülür.
- Evre II: Köpük hücreleri sağlam endotel altında sıralanarak yağlı çizgilenmeler yapar. Ayrıca lipid dolu düz kas hücreleri oluşur.
- Evre III: Evre II ve IV arasında yer alıp lipid yüklü hücreler ile birlikte bu evrede artık ekstrasellüler lipid kümeleri görülmeye başlanır.
- Evre IV: İntimal taabakada ekstraselüler lipid birikimi artar ve “lipid çekirdek" adını alır. Bu evrede plaklara ise "aterom" denir. Bu ateromların yüzeyleri düzgündür, herhangi bir defekt ve trombüs görülmez.
- Evre V: Fibröz evredir ve lipid çekirdek etrafında düzensiz ince fibröz doku gelişirek çok tabakalı fibroaterom veya kalsifik aterom plaklara dönüşür.

- Evre VI: Komplike plaklardır ve genellikle tip IV ve V lezyonlarda yüzey çatlama, hematom-hemoraji veya trombüs gelişmesi ile oluşur. Bu komplike plaklar morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. (4)



Şekil 4. Aterosklerozun evreleri

Ateroskleroz Patologlar tarafından ise yağlı çizgilenmeler, fibröz plaklar ve komplike plaklar şeklinde üç evrede tarif edilmiştir.

Yağlı çizgiler: Sağlam endotel içinde gelişen inflamasyon ile başlayarak köpük hücreleri, monositler ve T lenfositleri içeren süreçte oluşur. Çok sayıda köpük hücresi intimada ve özellikle matrikste birikimi ile başlar. Aterosklerozun ilk evresinde görülen yağlı çizgiler kan akımını etkilemediği için belirti vermez. Bu evre çocukluk yaşlarından başlar. Damar lümeninde kan akımı yönünde makroskopik olarak sarı çizgilenmeler şeklinde görülürler. İlerleyen dönemlerde lezyonun intimasında düz kas hücreleri artar. Lezyonda apoptoza uğrayan hücreler arttıkca daha fazla makrofaj birikerek kalsifikasyona sebep olur. Böylece süreç yağlı çizgilerden aterosklerotik plaklara geçiş yapar (5)

Fibroz (stabil) plak: Yağlı çizgilerde, düz kas hücrelerinin proliferasyonu iyice artar ve bu duruma fibroblast hücrelerinin migrasyonuda eşlik ederek aterosklerotik fibröz plak oluşur. Makroskopik görünümü lümene doğru uzanan beyaz lezyonlardır. Mikroskopik olarak ise içerde çekirdek ve etrafında fibröz bir başlıktan oluşur. Lipidler dışında diğer inflamatuvar hücreler (makrofajlar, mast hücreleri, T ve B lenfosit) çekirdek kısmında yoğun bulunurken, düz kas hücreleri ile matriks ise çekirdeği saran fibröz bir başlık oluşturur. Böylece fibröz başlık sayesinde aterojenik çekirdeğin kan ile teması engellenerek trombüs oluşumu önlenir. Fibroz plaklar

büyüdükce, lümendeki daralmayı artırak özellikle anjinal belirtiler başlayabilir. Fibröz plağın çekirdeğindeki lipid ve inflamatuvar hücre sayısı artar ve bu plağın stabilitesi azaltarak fibroz başlığın yırtılma ihtimalini artırır. Bu plaklar artık hassas plak olarak adlandırılırlar (1)

Komplike plak (stabil olmayan plak): Nekrotik lipid ve inflamatuvar hücre açısından zengin çekirdek kalsifiye bölgeler içerirken, yüzeylerinde hemorajik ya da tromboze görünümü olan plaklardır. Plakların çekirdek oranları %40' ı geçtiğinde komplike plaklardan bahsedilir. Koroner ateroskleroza neden olan bu plaklar aslında mortalite ve morbiditenin esas sorumlusudur(6). Normalde fibröz plakda yapım ve yıkım dengesi vardır. Plak çekirdeğinde başlayan kronik inflamatuvar süreç ile plak içindeki makrofajlardan metalloproteinazlar (MTP) salgılanır ve fibröz başlığı zayıflatır. Ayrıca aktive makrofajların ürettiği IL-1β, TNF-α ile T lenfositlerin salgıladığı INF-γ gibi medyatörler düz kas hücrelerinin ölümüne ve ekstrasellüler matriksin yıkılmasına neden olur. Bu sürecde yıkımın artarak devam etmesi yanında yapımın azalması ile fibröz başlık iyice zayıflar ve en sonunda çatlayarak plağın bütünlüğü bozulur. Ortaya çıkan endotelyal disfonksiyonu sonucu kan ile subendotelyal dokunun teması olur. Subendotelyal doku, trombojenik olduğu için burada oluşabilecek trombüs koronerlerde damar duvarını tam veya kısmi biçimde tıkayarak AKS' lere sebep olur (1). Özellikle dislipidemi, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT), yaşlanma ve sigara kullanımı gibi büyük risk faktörleri, endotel disfonksiyonuna neden olduğu için koroner arter hastalığına yol açarak iskemik kalp hastalıkları için riski artırır.

2.1.3. Ateroskleroz Gelişimi ve Koroner Arter Hastalığında Genel Risk Faktörleri

Ateroskleroz gelişimi için öne sürülen en önemli hipotez endotel fonksiyon bozukluğunun aterosklerozu başlatmasıdır. Ardından aterosklerozun gelişim aşamalarına incelendiğinde, yapısal ve fonksiyonel olarak dejenerasyona uğramış endotel hücre kümesi içinde lipid birikimi, düz kas hücrelerinin çoğalması, monosit ve inflamatuvar lenfositlerin infiltrasyonu ile düz kas hücrelerinin fibroblastlara dönüşerek hiperkontraktilite gibi olaylar vardır. Ayrıca inflamatuvar sitokinler,

süperoksit radikalleri ve okside olmuş LDL-K moleküllerinin artarak nitrik oksit (NO) sentezin fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemesi ile vazodilatör/vazokonstriktör düzenin bozulması buna katkı sağlar. Kronik maruziyet yanında dislipidemi, DM ve HT' de bu yol ile endotele bağımlı gevşeme fonksiyonlarını bozarak endotelyal fonksiyon bozukluğuoluşturduğu tespit edilmiştir. (2)

Ateroskleroz, KAH' ın en sık nedenidir. Ayrıca aterosklerozun yol açtığı KAH da dünyada tüm nedenlere bağlı ölümlerin başında gelmektedir (7). Yapılan araştırmalarda KAH için birçok risk tanımlanmıştır. KAH için risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez diye iki kısımda ele alınır. **(Tablo 1).**

Tablo 1. Aterosklerotik Risk Faktörleri

Değiştirilebilir Risk Faktörleri	Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Yeni Risk Faktörleri
Dislipidemi *Hiperkolesterolemi *HDL kolesterol düşüklüğü *Hipertrigliseridemi	Yaş	Koagülasyon eğilimini artıran faktörler: *Lipoprotein A yüksekliği *Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) *Hiperhomosisteinemi *Fibrinojen *F-vII, F-vIII, v-WF yüksekliği
Hipertansiyon	Cinsiyet	Enflamasyon belirteçleri (CRP, TNF-a, Fibrinojen, Fe, IL6)
Diyabetes Mellitus	Genetik	
Sıgara		
Obezite		

Genel popülasyondaki kişilerin çoğunda KAH için bir ya da daha çok risk faktörü olduğu için KAH %90' dan fazla oranla en az bir risk faktörü taşıyan bireylerde görülür . Bu major risk faktörlerinin yokluğunda KAH görülme sıklığı çok daha düşük olduğu gibi hiperlipidemi, DM, obezite, HT ve sigara gibi değiştirilebilir risk faktörlerinin varlığı aynı zamanda kardiyovasküler ölümlerin yarısından fazlasına neden olur.(8).

KAH' ın prevalansı ve insidansı yaş ile artarak 40 ile 60 yaş arasında AKS insidansı 5 kat artar. Ayrıca erkeklerde 45 üstü, kadınlarda ise 55 üstü yaş, ve erkek cinsiyet KAH' da değiştirilemez major bir risk faktörleridir (9)

Dislipidemi; total kolesterol, TG, LDL-c, veya lipoprotein (a) düzeylerinin 90. Persentil üzerinde olması ya da HDL-c ile apo A-1 düzeyinin 10. persentilin altında olmasıdır. Dislipidemi koroner arter hastalarında % 85' e kadar görülürken, KAH olmayan kişilerde yaşla eşleştirilmiş kontrollerde %40-47 arasında görülmektedir(9).

2.1.4. Yeni Risk Faktörleri

Geleneksel risk faktörleri yanında yapılan çalışmalarda KVH'da yeni biyobelirteçler olabileceği düşünülmüştür. Bu risk faktörleri inflamatuar, trombotik ve organ spesifik belirteçler diye sınıflandırılır. İnflamatuar belirteç olarak tanımlanan yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hs-CRP), miyeloperoksidaz ve fibrinojenin KVH riskini artırdığını çalışmalar göstermiştir. (10). Trombotik belirteçler olarak fosfolipaz A2, homosistein, doku plazminojen aktivatatörü, lipoprotein (a), küçük dansiteli LDL olarak tanımlanmıştır. (11). Organ spesifik biyobelirteçlerden karotis arter intima-media kalınlığı, kardiyak olarak koroner arter kalsiyum skoru ve ekokardiyografik bulgular risk değerlendirmesinde yer alır. Bu belirteçler çeşitli çalışmalarda tespit edilmiş olsa da rutin olarak kullanılmaktadır. Artmış CRP gibi inflamatuvar belirteçler (IL-6, IL-18, TNF-a), vucuttaki inflamasyon olaylarda artarak ateroskleroz ile ilişkisi olabilir. Özellikle artan CRP ile aterosklerotik plaklarda kompleman sistem aktive olur ve böylece lipoprotein birikimine yol açar.

Homosistein ise arteriyel ve venöz trombozlar ile ilişkili olduğu gibi koagülasyon sistemini uyararak trombin oluşumunu artırmaktadır. Plazmada metabolize olan homosistein, reaktif oksijen ürünlerini açığa çıkararak endotel hasarlarına, intima tabakasındaki düz kas hücrelerinin çoğalmasına ve lipid birikimine neden olduğu için intimal kalınlaşmaya yol açmaktadır. (12).

Ayrıca uyku apnesi, stresli yaşam ve psikososyal bozukluklar da risk faktörleri arasında düşünülmektedir. Özellikle stresli hayat KVH için morbidite ve mortalite yönüyle risk teşkil etmektedir.

2.1.5. Kardiyometabolik Risk ve Metabolik Sendrom

"Kardiyometabolik risk" (CMR), aterojenik dislipidemi, santral obezite, hipertansiyon, bozulmuş glukoz metebolizması, protrombik ve proinflamatuvar durum gibi çeşitli risk faktörlerini kapsayan bir şemsiye terimdir (13). Metabolik sendrom (MetS) ise CMR faktörlerinin bir kombinasyonu olarak Tip 2 diabetes mellitus (T2DM) ve kardiyovasküler hastalığa (KVH) yol açar (14). CMR faktörlerinin her biri, metabolik sendromda sıklıkla gözlendiği gibi, sadece marjinal olarak tek bir risk faktörünün varlığı bile KVH riskini artıracaktır. Bunlar arasındaki aterojenik dislipidemi, artmış serum trigliseriti ve artmış küçük moleküllü LDL partikülleri ile azalmış HDL-C seviyesi dahil olmak üzere lipoprotein anormalliklerinin bir araya gelmesinden oluşur. Ayrıca yapılan birçok çalışma ise LDL fraksiyonundaki en küçük parçacıkların en büyük aterojeniteyi taşıdığını göstermektedir (15). Lipoprotein kalıntılarının ve küçük moleküllü LDL'nin aterojenik potansiyeli, dolaşımdaki toplam apoB içeren lipoprotein düzeyi ile ölçülür (16).

Metabolik sendrom terimi en yaygın kardiyovasküler alanda kullanılır. Metabolik sendrom birbiri ile ilişkisiz risk faktörlerinden oluşan bir kümeden oluşabileceği gibi altta yatan ortak mekanizmalarla bağlantılı risk faktörlerinin birlikte bulunmasına kadar değişebilir. Klinik açıdan, metabolik sendromun varlığı, ASCVD ve/veya tip 2 diabetes mellitus için yüksek risk taşıyan bir kişiyi tanımlar. 2001 yılında metabolik sendromu tanımlamak için, Ulusal Kolesterol Eğitim Programının (NCEP) Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III) ile alternatif klinik kriterler getirilmiştir. Bunu yaparken, ATP III'ün amacı, ASCVD için uzun vadeli risk altında olan kişileri belirlemek ve yaşam tarzı müdahalesi ile riski azaltmaktır. ATP III kriterleri arasında insülin direncinin gösterilmesi ve glukoz tolerans testleri gibi daha düşük spesifik ölçümler rutin olarak kullanılmamaktadır. ATP III paneli, metabolik risk faktörlerinin kümelenmesi olgusunu tanımasına rağmen, mekanik patogenez hakkında bir sonuca

varmadı. Bu nedenle tanı için ATP III kriterleri tek faktör ile yapılamadı, bunun yerine 5 faktörden 3'ünün varlığını tanının kurulması için temel oluşturdu:

1. Abdominal (santral) obezite, bel çevresinin erkeklerde ≥102 cm ve kadınlarda ≥88 cm olmasıdır.
2. TG seviyesinin ≥ 150 mg/ dl olması veya yüksek TG tedavisi için ilaç alması
3. HDL seviyesinin erkekler için <40 mg / dL, kadınlar için <50 mg / dL olması veya düşük HDL seviyesi için ilaç alması
4. Kan basınçları ≥ 130/85 mmHg ya da hipertansiyon tedavisi için ilaç alması
5. AKŞ ≥ 100 mg/dL veya yüksek kan şekeri yüzünden ilaç almak

Sonuç olarak, sendromun spesifik nedenlerinin daha iyi anlaşılması, ASCVD veya tip 2 diabetes mellitus gelişme riskinin daha iyi bir tahminini sağlayabilir. Ayrıca metebolik sendromun varlığı, bu koşullarda yüksek riskin daha genel bir göstergesidir. Yapılan birçok meta-analizde, MetS' in KVH nedenli mortaliteyi arttırdığı görülmüştür (17). Artan risk, direk obezite ile ilgili değil, MetS' le ilişkili diğer risk faktörlerinin bir araya gelmesinden kaynaklanmaktadır. Framingham popülasyonu için yapılan bir çalışmada, MetS olmadan sadece obez kişilerde diyabet ve KVH riski önemli bir düzeyde artmamıştır. Ancak ATP III'ün metabolik sendrom kriterlerini karşılayan ve normal kilosu olan kişilerde obezite olmadığı halde KVH riski üç kat diyabet riski ise dört kat ve daha fazla bulunmuştur (18).

MetS' li kişilerde altta bir subklinik KVH (EKG, holter, ekokardiyografi, karotis ultrason ile saptanan) kliniği olabilir. Framingham Offspring çalışmasında 581 MetS' li bireyin %51' inde altta yatan subklinik KVH mevcuttu. Bu bireylerde görülen KVH riski, subklinik KVH' ı bulunmayan metabolik sendromlu kişilerden daha yüksektir(19).

Yüksek TG ve düşük HDL seviyeleri METs ile ilgili olduğu gibi, anjiyografik olarak belirlenmiş koroner arter hastalarında yapılan çalışmada vasküler olaylar için güçlü bir öngörücü olduğu ortaya koyuldu (20).

2.1.6. Trigliseridler ve Lipidlerin Kardiyovasküler Hastalık Riski

Yüksek TG seviyeleri, ateroskleroz süreci ile KVH patogenezinde rol almıştır. Anormal TG metabolizması ile ortaya çıkan hipertrigliserideminin ateroskleroz sürecindeki etkisi, koroner olaylardaki insidansı ve TG içeren lipoproteinlerin aterosklerozun ilerlemesine katkısı KVH riski ile ilgilidir. Artmış TG düzeyleri, koroner arter hastalarında artmış mortalite ile de ilişkilidir (21). İki büyük çalışma ile artmış tokluk TG seviyelerinin iskemik inme riski ile doğru orantılı olduğu görülmüştür (22).

2.1.6.1. Lipit Metabolizması

Kolesterol ve fosfolipitler, tüm hücre zarlarında temel bileşenlerdir ve hücrelerin işlevselliğinin sürdürülmesi için gereklidir. Ayrıca steroid hormonlarının ve kolesterol safra asitlerinin sentezinde temel taşıdır. Öte yandan, trigliseritler (TG) ise vücudumuz için enerji malzemesi olan yağ asitlerini içerir ve yağ dokusunda uzun süreli aclık dönemleri için gerekli olan enerji rezervinin ana bileşenidir. Bu durumun diğer tarafı ise, lipid metabolizmasındaki bir değişikllik sonucu aşırı kolesterolün, aterosklerotik lezyonlar oluşturarak dünya çapında ve özellikle gelişmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedenini temsil eden aterosklerotik hastalıklara yol açmasıdır (23).

Hem kolesterol hem de TG, suda (kanda) çözünmezler ve bu nedenle taşınmaları için apolipoproteinler (apo) adı verilen farklı proteinlere bağlanarak lipoprotein adı verilen karmaşık yapılar oluştururlar. Lipoproteinlerin çekirdeğinde esterlenmiş kolesterol ve TG bulunurken serbest kolesterol, fosfolipitler ve apolipoproteinler dış tabakada sulu ortam ile karışabilir halde bulunur. Apolipoproteinler; lipoproteinlerin hücresel reseptörlere tutunmasında ve lipoprotein metabolize olmasında rol oynayan protein bileşenleridir.

2.1.6.1.1. Plazma Lipoproteinleri

Başlıca lipoproteinler şunlardır: şilomikronlar (ŞM) ve kalıntıları (ŞMR), çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) ve kalıntıları (VLDLR), düşük yoğunluklu

lipoproteinler (LDL), orta yoğunluklu lipoproteinler (IDL), yüksek yoğunluklu lipoproteinler (HDL) ve lipoprotein (a) [Lp(a)]. Bu lipoproteinlerin metabolizması 2 başlıkta incelenir.

2.1.6.1.2. Ekzojen Lipoprotein Metabolizması

Trigliseridler; VLDL ve şilomikronların temel lipit molekülleridir. Trigliseridler karaciğer ve ince bağırsakda sentezlenir. Plazmada, şilomikronlar ve VLDL ile taşınan trigliserid moleküllerinin çoğu, hepatik lipaz ve lipoprotein lipaz enzimleri ile hidrolize olur.

Diyet TG'leri ise bağırsak lümeni içindeki pankreas lipazları tarafından hidrolize edilir ve spesifik bir FAT / CD36 taşıyıcısı aracılığıyla bağırsak hücreleri tarafından alınarak miçelleri oluşturmak için safra asitleri ile emülsifiye edilir. Enterositlere alınan kolesterol, bir yağ asidine bağlanarak esterleştirilir. Bağırsak hücresinde sentezlenen TG'lerle birlikte, mikrozomal transfer proteininin (MTP) aracılığıyla apoB48'e bağlanırlar ve önce bağırsak lenflerine daha sonra genel dolaşıma verilirler. Daha sonra birçok dokunun (adipoz, myokard, çizgili kas, ve makrofajlar) vasküler endotelyumunda bulunan lipoprotein-lipazın (LPL) etkisine bağlı olarak ŞM'lerin içindeki TG'ler, serbest yağ asitlerine hidrolize edilir(24). Oluşan yağ asitleri, enerji kaynağı olması dışında tekrar trigliserid yapımında rol alabilir.

2.1.6.1.3. Endojen Lipoprotein Metabolizması

Karaciğer, endojen lipoproteinlerin metabolizmasında anahtar rolündedir. Endojen yol, karaciğerde VLDL'nin sentezi ve salgılanması ile başlarken; plazmada da VLDLR, IDL ve LDL'ye dönüşümü ile devam eder. VLDL, karaciğerde sentezlenen ve ŞM'lere benzer şekilde, apoB100 ve TG açısından zengin içerikli parçacıklardır. VLDL üretilirken kullanılan TG'ler uzun zincir yağ asitlerinin hepatik esterifikasyonu ile türetilir. VLDL yapısında , hepatik TG'ler, kolesterol esterleri, serbest kolesteroller, fosfolipitler bulunur. Daha sonra VLDL’ ye ŞM oluşumuna benzer olarak mikrozomal taşıma protein (MTP) denilen enzimin etkisi ile ApoB100 eklenir. Ayrıca bu yolla VLDL’ler apoE ve farklı C grubu apolipoproteinler de kazanırlar. Bu partikün

bileşimini %10-15 oranında protein ve %85-90 oranında lipid kısım oluşturur. VLDL'nin asıl fonksiyonu, karaciğerde üretilen trigiliseridleri periferik dokulara taşımak olduğu için VLDL tipleri aterojenik kabul edilir (25).

Plazmaya salındıktan sonra, VLDL, esas olarak kas ve yağ dokusunun vasküler endotelyumunda, yine ŞM'nin hidrolizine benzer bir mekanizma ile LPL ile hidrolize edilir. VLDL'nin hidrolizi TG'nin salınmasına neden olur, bu TG ise yağ asitleri şeklinde periferik dokulara, özellikle yağ ve kas dokusuna gider. TG kaybı olan VLDL'ler HDL ile bir değişim kurarak modifiye edilip, kolesterol ve apoE açısından daha zengin bir hale gelir. Bu aşamadan sonra VLDL, yüksek miktarda kolesterol ve TG içeren rezidüel VLDL (VLDLR) ve IDL'ye dönmüştür. VLDLR ve IDL'nin %40 ile %60 kadarı, apoE'ye ve TG açısından zengin lipoproteinleri yakalayan diğer reseptörlere bağlanma yoluyla LDL reseptör aracılı endositoz yoluyla karaciğer tarafından alınır. Kalan IDL, LDL oluşturmak için öncüldür; LPL ve hepatik lipazın etkisiyle yeniden şekillenir(26). Bu işlem sırasında, partiküldeki TG'nin çoğu hidrolize edilir ve apoB100 dışındaki tüm apolipoproteinler diğer lipoproteinlere iletilir, geriye kalan kolesterol açısından çok zengin ve apolipoprotein olarak sadece apoB100 içeren bir lipoprotein partikülü LDL'dir. Plazma LDL-K düzeyleri bu yolla başlıca karaciğer tarafından düzenlenir (25).

LDL; plazma kolesterolünü büyük kısmını taşıyan en aterojenik lipoproteindir. Yani yaklaşık olarak plazmada toplam kolesterolün %60-70'ini LDL taşır. Yapısında kabaca %75 oranında lipit yanında %25 oranında protein içermektedir. Plazmada LDL'nin yaklaşık% 70'i, apoB'nin rol aldığı LDL reseptörüne (LDL-R) bağlanmak yoluyla karaciğer tarafından yakalanır; geri kalanı (% 30), karaciğere benzer şekilde LDL-R yoluyla periferik hücrelerce alınır. Bu LDL reseptörü (periferik ve hepatik) doyurulabilir olduğu için plazmadaki fazla LDL ile doyurulduğunda, dolaşımdaki LDL'yi yakalama durdurulur veya daha az yoğunlukta yakalanır. Bu mekanizma, hücre kolesterol içeriğini arttırdığında meydana gelen LDL-R üretimindeki azalmayı sağlayan ve sterol tarafından düzenlenen membrana bağlı transkripsiyon proteinler (SREBP'ler) ile ayarlanır (27).

Kandaki LDL düzeyleri arttığı zaman yani spesifik reseptörler tarafından yakalanmayan LDL fazlalığı durumunda, plazmada kalan LDL ve diğer 70 nm'den daha küçük boyutlara sahip lipid partiküller, özellikle VLDLR ve IDL ile beraber, endotel duvarı geçebilir ve sonra subendotelyal boşluğun proteoglikanları tarafından tutulabilir. Ayrıca bu subendotelyal alandaki makrofajlar ile fagozitlenerek aterosklerozda temel lezyon sayılan köpük hücrelerini yaparlar ve ilerleyen süreçte yağlı çizgilenmelere neden olurlar (28).

2.1.6.1.4. Kolesterolün Ters Taşınması

Hücrelerde veya arter duvarında biriken kolesterolün yıkımını sağlayan herhangi bir enzimimiz yoktur. Kolesterolü ortadan kaldırmanın tek mekanizması HDL'dir: ve işlevi, serbest kolesterolü alıp esterleştirdikten sonra kullanılmak veya safra yoluyla atılmak üzere karaciğere taşımaktadır. Bu olay ters kolesterol taşınması diye bilinir. HDL partikülleri bağırsak, karaciğer tarafından veya doğrudan ŞM'lerden plazmada sentezlenirler. Yeni oluşan ve diskoidal bir yapıya sahip HDL partikülleri apoAI ile fosfolipidler içerir. HDL hücre zarı yoluyla periferik dokulardaki esterleşmemiş kolesterol ve fosfolipidleri toplar. Böylece HDL; kolesterolün hücre dışına taşınması ve aterosklerozun evriminde hayati önem taşır (29)

Kolesterolün lesitin-kolesterol asiltransferaz (*LCAT)* tarafından esterleştirilirek HDL partikülüne dahil edilmesinden sonra HDL küresel hale gelir. HDL, dolaşımda VLDL ve ŞM ile alış-veriş yoluyla lipitler ve çeşitli apolipoproteinler (A, C, E) açısından zenginleştirilir. Kolesterol ve apolipoproteinler açısından zenginleştirilmiş bu HDL, hepatositler tarafından dolaylı ve doğrudan SR-BI membran reseptörü yoluyla alınır (30).

Son olarak, HDL'nin alımı yoluyla karaciğere gelen kolesterol, VLDL'nin sentezi için yeniden kullanılacak ve geri kalan kısmını safra asitleri veya kolesterol olarak safra yolu yoluyla hepatositlerden atılacaktır. HDL'nin kanıtlanmış bir başka etkisi, kolesterolü hormon üreten bezlere (adrenal, testis ve yumurtalık hücrelerine) taşımaktır (31).

HDL, bu kolesterol ekstraksiyon mekanizması nedeniyle, uzun yıllar boyunca "iyi" kolesterol olarak kabul edildi ve kardiyovasküler hastalıkların korunması için faydalıdır. Ayrıca, HDL'nin anti-enflamatuar, antioksidan, anti-apoptotik, endotel bakımı, antidiyabetik etki vb. dahil olmak üzere başka önemli işlevleri de vardır. Böylece LDL'nin okside olmasını engelleyerek ateroskleroza ve KAH'a karşı koruyucu özellik göstermektedir. (32).

Lipoprotein(a): Lipid-protein yapısı açısından LDL'ye benzer bir lipoproteindir. Ayrıca apolipoprotein(a) denilen ve yapısı plazminojene benzeyen özgün bir protein içermektedir. Karaciğerde sentezlenen Apo (a) disülfid bağı ile apoB100'e bağlıdır. Lipoprotein(a)'nın dolaşımdan çekilme mekanizması açık değildir. Bununla birlikte endotel bariyerini geçerek ateroskleroza neden olduğu bilindiği için çoğu araştırmada ek bir bağımsız risk faktörü şeklinde tanımlanmıştır (33). Ayrıca Lp(a); aterosklerotik vasküler hastalıklar ve aort darlığının patofizyolojisinde rol alır. (34). Plazma Lp(a) düzeyi genellikle kalıtsal faktörlere bağlıdır. Bu yüzden Plazma Lp(a) ölçümü kardiyovasküler risk taramasında genel popülasyon için önerilmez iken erken yaşlarda ortaya çıkan ve aile hikayesi ile ilişkili aterotrombotik hastalığı olan kişilerde Lp(a) düzeyleri ölçülmelidir. Eğer Lp(a) düzeyi 50 mg/dL'den yüksek ise risk önemli ölçüde artmıştır diyebiliriz (34).

KAH ve AIP: Plazma LDL-C düzeyleri, KAH için artık doğrulanmış bir risk faktörü olduğu için her zaman tedavi hedefi haline gelmiştir. Apo B ile karaciğerden dokulara doğru kolesterol taşıyan lipoproteinlerin yaklaşık %90 kadarı LDL partiküllerinden oluşur. Genellikle hesaplanan LDL-K ile LDL partikül sayısı birbirine benzer olduğu için birçok araştırma kardiyovasküler risk ve tedaviyi LDL-K düzeyi ile değerlendirir. (35). Ancak metabolik sendrom (hipertrigliseridemi) veya Tip 2 DM'de LDL partikülleri daha yoğun ve küçük olduğu için LDL-K ölçümleri LDL düzeylerini doğru şekilde yansıtmaz.(36). Ayrıca KAH' da statinlerin yaygın kullanımı ile önerilen LDL-K seviyesine düşüldüğü halde bazı hastalarda KAH'ın devam etmesi bu düşünceyi desteklemektedir. (37).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), KAH ile mücadelenin en iyi yolunun önleyici sağlık hizmetleri olduğunu kabul etmişti. Bu nedenle kardiyovasküler hastalık riskini

değerlendirmek ve koruyucu ilaçları başlatmak için çeşitli indeksler önerilmiştir. Özellikle yüksek riskli vakaları belirlemek için düşük maliyetli, hızlı, spesifik, invaziv olmayan ve öngörücü araçlar tanımlanmıştır. Bu yüzden, bireysel lipid risk faktörleri (ILRF) (TG, TK, LDL-K, ve HDL-C) kardiyovasküler riskin tahmininde değerli araçlar olarak önerilmiştir. Ancak daha sonra, lipid profiline dayalı olarak oluşturulan indekslerin KVH için daha iyi öngörücüler olduğu ortaya çıktı.

Aterojenik plazma indeksi (AIP), TG/HDL'nin logaritması olarak hesaplanan bu indekslerden biridir. Yani AIP şu şekilde hesaplanır: log10 (TG/HDLC) (38).

Özellikle TG/HDL-K oranı, Framingham risk skoru (FRS), aterojenik plazma indeksi (AIP), Castelli risk indeksi (CRI) gibi bireysel lipoprotein kolesterol konsantrasyonlarına dayalı indeksler, KVH olaylarının ILFR'den daha iyi belirleyicileri olduğu anlaşıldı (39). Framingham risk skoru (FRS), 10 yıl içinde bir kişinin kardiyovasküler bir olay geçirme olasılığının belirlemek için geliştirilmiştir Benzer olarak Castelli'nin risk indeksi (CRI), KVH riskindeki bir artışla ilişkilendirilmiştir. Ayrıca Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Anketi'nden (1999-2006; 1341 yaşlı yetişkin; 65-85 yaş) elde edilen verileri içeren son araştırmalar, TG / HDL-C ve AIP indekslerinin kardiyovasküler riskin ILRF'den daha güçlü belirleyicileri olabileceğini ortaya koymuştur (39).

Epidemiyolojik çalışmalar, AIP' nin obezite, esansiyel hipertansiyon, DM gibi KAH'ın diğer risk faktörleri ile önemli düzeyde ilgili olduğunu göstermiştir. Ayrıca güçlü kanıtlar AIP' nin tüm nedenlere bağlı kardiyovasküler mortaliteyi tahmin etmek için diğer indekslerinden daha üstün bir belirteç olduğunu göstermiştir. (40).

AIP parametrelerinden HDL-C, periferik kolesterolün karaciğere taşınmasında görev alması yanında paraoksonaz gibi antioksidan enzimler içeren bir parçacıktır. (41) HDL-C, ağırlık, BMI, bel veya kalça çevresinin antropometrik ölçümler, glisemik durum ve trigliseritler dahil olmak üzere metabolik indekslerle ilişkilidir. Ayrıca, inflamatuar ve otoimmün hastalıklarda bozulmuş HDL-C işlevselliği bildirilmiştir. (42). Gözlemsel verilerde, HDL kolesterolde her 1 mg/dl artış ile özellikle koroner hadiseler başta olmak üzere toplam kardiyovasküler hastalık riskini yaklaşık olarak

%2-3 azalttığını görmekteyiz. Ancak yapılan son çalışmalarda HDL kolesterolü daha fazla yükseltilmesine rağmen kardiyovasküler olaylarda beklenilen düzeylerde düşüş görülmedi. (43). Bu nedenle HDL olmayan kolesterol düzeyleri, kardiyovasküler riski belirlemede en güçlü lipid bazlı öngörücü olmuştur. Güncel kılavuzlar ile HDL olmayan kolesterol, tedavi planlamalarında önemli bir hedefi halini almıştır.

AIP'de yer alan diğer partikül, LDL-C'nin serum seviyeleri ile doğrudan ilişkili olan TG'dir. (44). Bu bağlamda 2000 yılında Dobiasova ve Frohlich tarafından önerilen basit bir aterojenik indeks olan AIP (dolaşımdaki trigliseritlerin ve HDL-C konsantrasyonlarının molar oranının logaritması); LDL partiküllerinin boyutları ile ters orantılıdır (45).

Daha önce belirtildiği gibi yapılan çalışmalar, diğer LDL alt fraksiyonları ile karşılaştırıldığında, küçük yoğun LDL (sdLDL) partikülleri daha fazla aterojeniktir. Çünkü küçük yoğun LDL (sdLDL) oksidatif strese daha duyarlıdırlar ve küçük çapları nedeniyle subendotel boşluğundan daha kolay geçebilirler. Ayrıca LDL reseptörleri için daha az afiniteye sahip oldukları için dolaşımda daha uzun süre kalabilirler (46). Bu konuda yaklaşık 21 çalışmayı inceleyen bir meta-analiz, sdLDL miktarının KAH'ın insidansı ile bağımsız ilişkisi olduğunu göstermiştir (47). Ayrıca Prospektif Framingham Offspring Çalışması ile sdLDL, LDL-C ve lipoprotein (a)'dan çok daha fazla aterojenik bir lipoprotein belirteç olarak tanımlanmıştır. (48). Bununla birlikte daha önce belirtildiği üzere, metabolik sendrom(hipertrigliseridemi) veya Tip 2 DM gibi klinik durumlarda LDL partikülleri küçük ve yoğun olur. Ancak sdLDL ölçme teknikleri karmaşıktır ve yüksek maliyetli olduğu için klinik uygulumalarda rutin olarak kullanılamaz. (49) Küçük yoğun LDL (sdLDL) oluşumu ile ilgili Berneis; TG'den zengin lipoproteinlerin hepatik lipaz ve lipoprotein lipaz enzimleri tarafından delipidasyondan sonra küçük yoğun LDL' ye dönüştürüldüğünü ortaya koydu. Framingham Kalp Çalışması, küçük yoğun LDL seviyesinin serum TG seviyesi ile doğrudan ilişkili olduğunu ve serum HDL-C seviyesi ile ters orantılı olduğunu göstermiştir (50). AIP, sonuç olarak LDL partikül boyutu ile ters orantılı olduğu için Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nda kardiyovasküler olayları tahmin etmek için sağlam bir risk faktörü olarak önerilmiştir (51). Böylece ölçümü kolay ve maliyeti

ucuz bir yöntem olan AIP'nin formülünde; ApoB içeren lipoproteinlerden TG kullanılması nedeniyle, dolaylı olarak ApoB miktarı hakkında da bilgi verebilir.

Klinik çalışmalar; AIP'nin karotis arterlerin intima-media kalınlığı, arteriyel sertlik ve koroner arter kalsifikasyonu ile arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstererek bu teorik bulguları doğrulamıştır. (52) Trigliseridden zengin lipoproteinlerin; LDL-C partiküllerine göre, media-intima kalınlığını ve endotel disfonksiyonunu bağımsız olarak daha iyi öngören bir lipoprotein olduğunu anlaşılmıştır. (53). Bu nedenle, AIP'deki bir artış, oksidasyona, plak ve köpüklü hücre oluşumuna ve ardından plaklarda yırtılmaya önemli ölçüde eşlik eder. (54)

Ayrıca Onat A, tarafından geliştirilen prospektif bir çalışmada erişkin Türk bireylerinde AİP ile kardiyometabolik bozukluklar arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Sonuçlar, AIP'nin her iki cinsiyette de koroner arter hastalığını öngördüğünü göstermiştir. Burda elde edilen veriler AIP'nin KVH' yi tahmin etmede güvenilir bir gösterge olduğunu ortaya koymuştur.(55).

2.2. Koroner Arter Hastalığı

2.2.1. Koroner Arter Hastalığı ile İlgili Genel Bilgiler

Koroner arter hastalığı, genellikle aterosklerotik lezyonların epikardiyal koroner arterlerin lumenini daraltması ile miyokartta koroner kan akımının azalması sonucu ortaya çıkan klinik bir sendromdur. Aterosklerozun yanında konjenital anomaliler, spazm ve emboli de bu duruma sebep olabilir (56)

Gelişmiş ülkelerde KâH onemli bir mortalite ve morbidite sebebidir. Tum dunyada son yıllarda KAH'a bağlı ölumler azalmış olsa da KAH hala 35 yaş ustu mortalitenin ucte birinden sorumludur (57). Avrupa'da yılda yaklaşık 4 milyon kişi KAH nedeniyle ölmektedir. Bu ölumlerin kadınlarda %55, erkeklerde yaklaşık %45 olarak hesaplanmıştır. Avrupa'da ise 65 yaş altı populasyonda KVH yuzunden yıllık yaklaşık 490.000 erkek, 195.000 kadın hayatını kaybediyor. (58)

Framingham calışmasından elde edilen verilere gore 40 yaşından itibaren tüm yaşam boyunca semptomatik KAH gelişmesi riski erkeklerde ise %49 iken kadınlarda ise %32'dir. Turk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktorleri (TEKHARF) calışmasına gore Turkiye'de kalp hastalığı prevalansı tüm toplumda %6,7 iken bunlar içinde KAH'ın prevalansı ise %3,8 olduğu belirlenmiştir. Turkiye'deki ölümlerin %42,5'ini aterosklerotik kardiyovaskuler hastalıklar meydana getirmektedir. TEKHARF çalışmasının sonuclarına gore, kardiyovaskuler hastalıklara bağlı olumlerin arttığı ve Avrupa ülkeleri ile karşılaştırıldığında Turkiye'de KAH'a bağlı ölümlerin her iki cinsiyet icin de daha yuksek olduğu saptanmıştır. (59)

Koroner arter hastalığı yol açtığı klinik tablolara göre sınıflandırılır. Bunlar; Akut koroner sendrom (AKS), Stabil (kronik-kararlı) Koroner arter hastalığı, Mikrovaskuler Anjina, Vazospastik Anjina olarak adlandırılır.

2.2.2. Koroner Arter Anatomisi

Koroner arterler, aortanın verdiği ilk dallardır. Sağ koroner arter (RCA), aort kökündeki sağ koroner sinüsten çıkıp atriyoventriküler oluktan geçerek epikardium içinde seyreder. Çoğu zaman bu sağ koroner sinüste iki çıkış olur, ikinci çıkışdan en sık konal arter ve bazende sinüs nod arteri çıkar. RCA epikard içinde sağ ventrikül, pulmoner konus ve sağ apendiks arasında bulunan kendi sulkusunda ilerlerken verdiği sol ve sağ ventrikül dalları ile ventriküllerin dıyafragmatik yüzeyleri kanlandırır. RCA, sağ atriyoventriküler olukta iken akut marjinal arteri verir. RCA, daha sonra triküspit kapağın çevreleyip kardiyak düğüme uzanır. Ayrıca RCA, atriyoventriküler nodal arteri ve posterior desenden arteri (alt interventriküler arteri) verir. Alt interventriküler arter, diğer adı ile PDA, popülasyonun %90'nında RCA'dan çıkar ve buna RCA hakimiyeti denilirken PDA %10 kadar CX'den (sirkumfleks arterden) köken almaktadır.

Sol ana koroner arter (LMCA) aortik sinotubüler kısmın biraz altından sol koroner sinüsten çıkıp sol atriyal apendiks ile pulmoner trunkus arasına konumlanır. LMCA' nın uzunluğu ortalama 1-2 cm, çapı da yaklaşık 4-6 mm arasındadır. LMCA ön interventriküler sulkusda LAD (sol ön inen) arteri ve dallarını oluştururken sol

atriyoventriküler sulkusda CX (sirkumfleks) arteri verir. Sol sistem koronerlerinden çıkan dallar, miyokardiuma girerek intertrabeküler boşlukta anastomozlar oluşturur.

LAD diagonal arter denilen yan dalları vererek apekse ilerler, hatta apeksin etrafını kuşatarak hem sol hem de sağ ventrikülün apikal kısımlarını kanlandırır. LAD' nin diagonal dalları, sol ventrikülün sternokostal(anterolateral) yüzeyini beslemek üzere keskin açılarla çıkar. LAD miyokardın çok büyük bölümünü beslediği gibi interventriküler septumu ve burdaki atriyoventriküler ileti sistemini septal arterler ile besler.

LMCA'nın CX dalı sol atriyal apendiks altından sol atriyoventriküler oluk boyunca seyreder. Genelde sol atriyoventriküler olukta kısa bir seyir sonrası marjinal dalları verir. Ayrıca toplumda onda bir oranında CX, posterior desendan arteri vererek atriyoventriküler nodu verir ve RV'nin diyafragmatik yüzünü besler. Buna sol koroner sistem hakimiyeti denir. Daha sonra CX, LV'nin yan ve arka yüzünü beslerken verdiği ventriküller dallar ise mitral kapağın papiller kaslarını besler.

LAD, sol ventrikülün önemli bölümünü yani anterolateral bölgesini, apeksini ve septumun 2/3'ünü besler. Ayrıca CxLV'nin lateral yüzünü, RCA ise LV'nin inferior bölgesini, atriyoventriküler nodu ve RV'yi besler.

Koroner arterlerin anatomisinde büyük varyasyonlar olabilir ve kişilerde sol veya sağ koroner arter dalları daha çok gelişmiş olabilir.

2.3. Koroner Kan Akımı Fizyolojisi

Koroner sistem, kardiyak fonksiyonların devamlılığı için kalbi besler ve sistemik gereksinimleri karşılar. Koroner dolaşım miyokardial oksijen arz-talep dengesiyle kontrol edilir. Kalp, aerobik bir organ olduğu için metabolik aktivitesini değerlendirmek için miyokardiyal oksijen tüketimini (MVO2) kullanabiliriz. Başka bir ifade ile MVO2, koroner akıma bağımlı olduğu için MVO2'deki değişimler koroner kan akımı ile paralellik gösterir. MVO2'yi ise LV kontraktilitesi, kalp hızı ve sistolik kan basıncı belirler. Ancak miyokardal oksijen tüketimi her zaman maksimum olduğu

için koroner arterler diğer vaskuler sistemlerden farklı olarak istirahat halinde de oksijen ekstraksiyonu yüksek olmuştur. Miyokard oksijen ihtiyacı arttığı zaman bu sadece koroner akım arttırılarak karşılanabilir. Bu koroner dolaşım fizyolojisi ile gereksinim durumunda, koroner akım 5-6 katına çıkabilir. Koroner vasküler rezerv denilen bu kapasite ile miyokarda ek kanlanma sağlar. (60).

Fakat bu sağlanamaz ise iskemi, infarktüs, aritmi, disfonksiyon ve ölüme sebep olabilir. Koroner sistemin farklı bölgelerdeki kan akış mekaniklerinin anlaşılması, miyokard iskemisinin etkilerini açıklamamızı sağlayabilir.

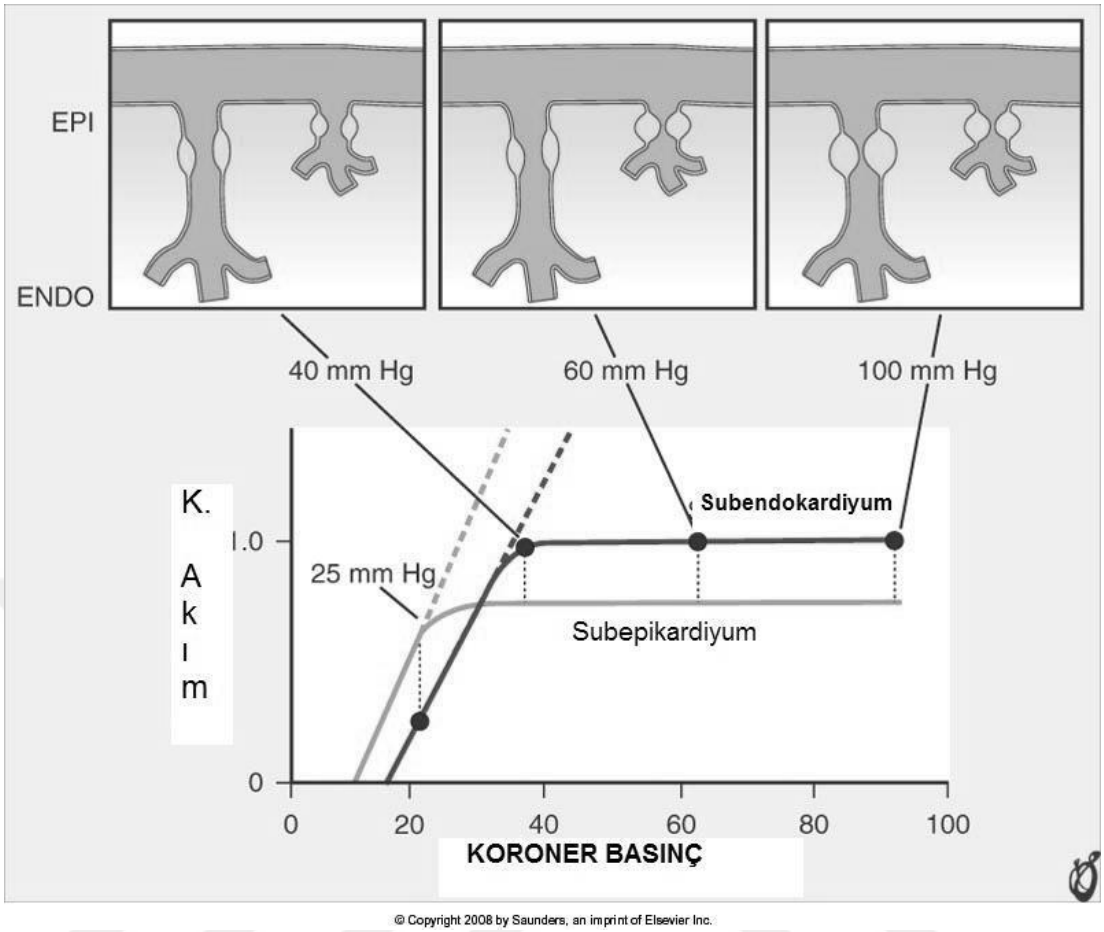
Koroner arter dolaşımının işlevsel olarak farklı üç kısmı vardır (61). Proksimal kısım, kapasitans ve iletken işlevlere sahip olan ve normalde kan akışına ihmal edilebilir direnç gösteren büyük epikardiyal koroner arterlerden (çapı 500 μm ila 5 mm) oluşur. Aort basıncı normalde önemli bir basınç kaybı olmadan epikardiyal arterler boyunca iletilir. Ancak, aterosklerotik plak nedeniyle bir tıkanıklık mevcut olduğunda basınç kaybı önemli olabilir. İkinci olarak ara kısım; uzunlukları boyunca orta düzeyde bir basınç düşüşü gösteren ve bu nedenle sınırlı da olsa koroner vasküler dirence katkıda bulunan prearteriollerden (çapı 100μm ila 500 μm) oluşur. Prearterioller, ekstramiyokardiyal yerleşimleri nedeniyle vazoaktif metabolitlerin etkisi altında değildir. Başlıca işlevleri, koroner perfüzyon basıncı ve kan akışındaki değişiklikler karşısında arteriollerin kökenindeki basıncı dar bir aralıkta tutmaktır. Bu, miyojenik kontrol mekanizması olarak bilinir. Üçüncü olarak en distal bölüm, basınçtaki en önemli düşüşün yeri olan ve bu nedenle "direnç damarları" olarak adlandırılan intramural arteriollerden (çapı <100 μm) oluşur. Arterioller normalde yüksek bir dinlenme tonusuna ve önemli bir dilatör rezervine sahiptir. Bu damarlar, miyokard tarafından üretilen vazoaktif metabolitlere, yani lokal metabolik kontrole ve vazoaktif ilaçların etkilerine karşı oldukça duyarlıdır (61). En önemli kabul ettiğimiz metabolik faktörler içinde prostaglandinler, adenozin ve endoteliyal faktörleri sayabiliriz. Otonomik sinir sistemi sempatik ve parasempatik yol ile koroner akımı sistolik kontraktilite ve diyastolik doluşa bağlı kısmen zayıf da olsa etki eder. Ama koroner akımı belirleyen en önemli güç olarak kabul gören mekanik faktörler miyokardın kontraskiyonu sonucu oluşur ve subendokardiyuma daha fazla etki ederek intramiyokardiyal kapiler ağa yayılan kompresyon etkisi yapar. Yani miyokard

kontraksiyonu sonrası intramiyokardiyal basınç artacağı için intramiyokardiyal alandaki kapiller ağda kompresyona sebep olarak koroner akımının diyastol fazda gerçekleşmesine neden olur. Ancak sağ ventrikülde sistol esnasında yüksek basınç oluşmadığı için sağ koronerin distal dallarında sistolik kompresyonunun etkisi daha az olacak dolayısıyla sağ koroner arter akımı sistol ve diyastolde eşit görülecektir. Ancak pulmoner hipertansiyon yüzünden sağ koroner arterin sistolik kan akımı bozulacaktır(61).

2.3.1. Koroner Kan Akımının Otoregülasyonu

Koroner otoregülasyon; perfüzyon basıncı değişse bile koroner kan akımının sabit tutabilen bir intrensek mekanizmadır. Otoregülatuar mekanizmalar ile koroner arterlerin basıncı aort basıncının altına düşse bile MVO2 sabit olmak şartıyla koroner kan akımı belli bir aralıkta sabit tutulabilir. Özellikle en distaldeki koroner arteriollerin belli bir dilatör rezervi olup perfüzyon basıncı düşse de koroner kan akışını sağlar.

Otoregülasyon için alt basınç sınırı subendokardiyumda 40 mmHg iken, subepikardiyumda 25 mmHg'dir. Yani subendokardiyal kompresif etki daha fazladır ve ortalama 60 mmHg'lik koroner arter basıncı varken kasılı olan prearteriyoler sfinkterler; basınç 40 mmHg'ye düştüğü zaman maksimum dilate olur. Subepikardiyal bölgede ise koronerlerin ortalama basıncı 25 mmHg'nin altına inmedikçe arteriyollerde tam dilatasyon görülmez. (Şekil 5) Subendokardiyal bölgenin metabolik ihtiyacı daha fazla olduğu için otoregülatuar rezistans sayesinde subendokardiyal kan akım oranı daha yüksektir. Ancak otoregülatör rezerv kısmi olarak tükendiğinde, ekstravasküler kompresyonun kan akımı üzerindeki etkisi koroner darlıkta belirginleşeceği için subendokardiyal akım iskemiye daha çok duyarlıdır.(62). Bunun için nitrogliserinin miyokardiyal kan akımındaki yararlı etkisi özellikle eksravasküler kompresyonu azaltmasına bağlıdır.



Şekil 5. Subendokardiyal ve subepikardiyal otoregülasyon sınırlarının farklılıkları

3.3.1.1 Koroner Otoregülatuar Rezistans Faktörleri

Koroner otoregülasyonu sağlayan otoregülatuar rezistansı kontrol eden faktörler şu başlıklar altında toplanabilir:

- Miyojenik kontrol (intraluminal basınç artışı durumunda arteriolarde düz kas hücrelerinin kontraksiyonu olup koronerlerde sınırlı etkisi vardır)
- Nörohumoral faktörler (otonomik sinir sisteminin sempatik ve parasempatik uyarıları).
- Metabolik faktörler (pO2, pCO2, pH, laktik asidoz, adenozin)
- Endotelial faktörler (endotelden salınan başta NO olmak üzere vazoaktif ajanlar) (62).

Koronerlerdeki miyojenik kontrol diğer vasküler yataklara göre daha etkisizdir. Benzer şekilde kalpdeki nöral kontrol de sınırlı olup belirlenmesi zordur. Çünkü çeşitli reseptör tipleri LV duvarlarına homojen yayılmamıştır. Sempatik ve parasempatik(vagal) uyarıların etkileri koroner arterler, rezistans arterioller ve kollateraller üzerinde farklı olabilir. Ayrıca kalp sinirsel ve hormonal dış kontrol mekanizmalarından ayrılsa bile, metabolik ihtiyaçları sağlayan lokal metabolik faktörler regülasyonun en önemli mekanizmasıdır. Bu metabolik faktörler; oksijen, karbondioksit, asidoz(hidrojen), elektrolitler (potasyum ve kalsiyum) ve en güçlü dilatatörlerden adenozindir. (63). Azalmış koroner perfüzyonda adenozin üretimi artarak miyositlerden intertisiyel bölgeye hızlıca salınır. Miyokardiyal oksijen tüketimi (MVO2) ile adenozin salımı arasında korelasyon tespit edilmiştir (64)

Koroner kan akımı, diyastol sırasında sağlandığı için kontraktilitenin artışı, sistolik kan basıncının yükselmesi, LV hipertrofisi, kalp hızının artması gibi durumlarda azalır. (62). Kalp hızı ve sol ventikülün basıncındaki artış, subendokardiyal tabakaların perfüzyonunu belirgin olarak engeller.

Koroner endotelin vazomotor tonus üzerinde önemli rolü vardır. Normal şartlarda nitrik oksit gibi birkaç vazoaktif ajan endotel hücrelerden sürekli salınır. Artmış LV duvar gerilimi, oksijen basıncının düşmesi, trombosit ürünleri gibi çeşitli uyarıcı faktörler vazoaktif ajanların salınımını arttırarak düz kas hücrelerinin gevşemesini ve vasküler tonusun azalmasını sağlar. Bunlardan özellikle nitrik oksitin koroner arter darlığında veya egzersiz anında miyokardiyal kan akımını arttırdığı gösterilmiştir (65).

2.4. Koroner Arter Hastalığı Tipleri

2.4.1. Kararlı Koroner Arter Hastalığı

Kararlı anjina pektoris, iki ay veya daha uzun süreden beri olan ancak şiddetinde ve görülme sıklığında bir değişiklik olmayan göğüs ağrısı veya rahatsızlık hissi olarak tanımlanır. Kararlı anjinanın belirli bir egzersiz seviyesi ile ortaya çıkan

ve bu şekilde tekrarlayabilen ama istirahat veya nitrogliserin ile azalan göğüs ağrısı şeklinde tanımı da vardır. (66)

Kararlı koroner arter hastalığı, genelde egzersiz ve stresle tetiklenen veya kendiliğinden ortaya cıkan, tekrarlayabilen, geri dönüşümlü, iskemi veya hipoksi ile ilişkili, miyokardın ihtiyaç ve sunum dengesizlik tablosudur. Anjina pektoris veya anjina eşdeğerleri ile ortaya cıkabilir.

Stabil koroner arter hasta grupları içinde kararlı anjina pektoris dışında bilinen KAH nedeniyle tedavi görüp asemptomatik hale gelen ancak yeniden yakınmalarını görülen ve kronik hale geldiği düşünülen hastalarda vardır. (67)

Stabil koroner arter hastalığının etyolojisinde bircok neden vardır. Bunlardan en sık bilineni epikardiyal koroner arterin aterosklerozudur. Ancak hastaların yaklaşık ücte birinde belirgin epikardiyal hastalık görülmez ve bu hastalarda altta yatan sebebin mikrovaskuler hastalık olduğu saptanmıştır (68).

Kararlı anjina pektorisin klinik önemi, tedavi edilmediğinde ortaya çıkabilecek myokard enfarktüsü, sol ventrikülün fonksiyon bozukluğu ve ani kardiyak ölümlerdir. Bu yüzden kararlı anjina pektorisin tedavi amacı semptomları azaltmanın yanında özellikle koroner arter hastalığını kontrol altına alarak morbidite ve mortaliteyi sınırlamaktadır.

Mikrovaskuler Anjina Egzersiz ile tipik göğüs ağrısı olduğu için istenilen invaziv olmayan testlerde iskemik kanıtları görülen hatta efor veya stres ile ekokardiyografide bölgesel duvar hareket bozuklukları bile tespit edilen ancak epikardiyal damarlarda iskemi yapacak kadar tıkanıklık görülmeyen durumlarda mikrovaskuler anjina akla gelmektedir. (69)

Vazospastik Anjina Egzersiz toleransı yanında daha cok istirahat halinde ortaya çıkan göğus ağrısı durumunda vazospastik anjina akla gelmelidir. Oluşan bu goğus ağrısı özellikle gece ve sabahın erken saatlerinde görülür. ST elevasyonlu

miyokard enfaktusu şeklinde gelebilir. Koroner içi nitrogliserin tedavisine cok iyi yanıt verir (70)

Anjina Pektoris Koroner arter hastalarında ortaya çıkan en sık bulgudur. Hastanın göğüs ağrısına KAH açısından tipik diyebilmek icin detaylı anamnez önemlidir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, DM, sigara kullanımı, aile öyküsü ve ileri yaş gibi risk faktörlerinin olması tanıda KAH lehine düşünülür.

Tipik goğus ağrısının ozellikleri 4 alt başlıkta incelenebilir;

Yerleşim yeri: Sternum arkasından başlayarak boyna, kollara, omuza veya epigastrik bolgeye yayılım gosterebilir. Halsizlik, dispne, bulantı, kusma ve senkop görülebilir.

Tetikleyici faktörler: Efor, stres, sigara, soğuk, ağır yemek olabilir.

Karakter: Baskı tarzında sıkıştırıcı veya yanma gibi ceşitli şekillerde olabildiği gibi bazende belirsiz bir goğus ağrısı görülebilir.

Sure: Akut koroner sendromda ağrı 30 dakikadan uzun sürerken kararlı anjina ise tipik olarak 3-5 dakika surer. Ancak 1 dakikadan az süren ağrılarda KAH ön planda duşünülmez.

Bu üc kriterden iki tanesini iceriyorsa tipik goğus ağrısı, içermiyorsa kalp dışı ağrı şeklinde değerlendirilir. (71).

Anjinası olan hastaların anjina prognozunu belirlemek amacıyla en sık Kanada Kardiyovaskuler Derneği (The Canadian Cardiovascular Society) Sınıflaması kıllanılır.

Tablo 2. Kanada Kardiyovaskuler Derneği'nin anjina sınıflaması

Sınıf I	Olağan fiziksel aktivitelerde anjına olmaz; sadece yorucu, hızlı veya uzun sureli efor sonrası anjina olur
Sınıf II	Olağan fiziksel aktivitede hafif kısıtlılık görülürken hızla veya yokuş yukarı yürurken, hızla merdiven cıkarken, yemeklerden sonra, soğuk havalarda, duygusal stres durumunda veya sadece uyandıktan sonraki ilk birkac saat icinde anjina olması
Sınıf III	Olağan fiziksel aktivitelerde belirgin bir kısıtlılık ile birlikte 100-200 metre yürürken veya normal şartlarda normal tempo ile 1 kat merdiven çıkmada anjina olur
Sınıf IV	Hiçbir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık olmadan yapamama ve istirahat ya da minimal aktivite ile anjina ortaya çıkması

2.4.2. Kronik Koroner Sendromlar

Koroner arterlerde bulunan atersklerotik plaklar ile koroner arter hastalığı sürecine girilir. Bu süreç, koroner arter hastalıklarının risk faktörlerinin tanımlanması ile başlayıp gerekli tedavilerle stabilizasyonuna uzanırken yaşam tarzı değişiklikleri ve/veya invaziv tedavi seçeneklerini kapsar. Hastalık yıllarca stabil kalabileceği gibi plak rüptürü nedeniyle akut trombotik bir olayla kararsız duruma geçebilir. KKS' de klinik durumlar şunlardır (72);

Koroner arter hastalığı şüphesi bulunan, stabil anjinası veya dispnesi olan hastalar,

Anjinası olup aynı zamanda daha önce şüpheli vazospastik veya mikrovaskuler hastalığı tespit edilen hastalar,

Yeni tanı kalp yetersizliği (sol ventrikul disfonksiyonu) tanısı alıp KAH'dan şüphe duyulan hastalar,

1 yıldan az süre içerisinde geçirilmiş AKS hadisesi sonrası semptomatik ve asemptomatik olan hastalar,

1 yıldan daha uzun süre önce revaskülarizasyon olan, semptomatik ve asemptomatik hastalar ve

Tarama esnasında tesadüfen KAH saptanan tamamen asemptomatik hastalardır.

Kronik koroner sendrom olarak kabul edilen bu hastaların klinik seyirleri değişebilir.

2.5. Klinik Tanı ve Koroner Arter Hastalığının Ciddiyetinin Belirlenmesi

Bireysel hasta karakteristiklerini ve hastalık durumunu belirlemek için yapılan test sonucları, terapotik yaklaşımı etkilemektedir. Belirli tedaviler ile semptomları kontrol altına tutulabilen duşuk-orta risk sınıfındaki hastalara ilk aşamada herhangi bir müdahale yapılmadan takip edilir. Ancak tedavilere direncli semptomları olan yuksek risk sınıfındaki hastalara, koroner anjiografi (KAG) ve hatta gerek görülürse PKG veya CABG uygulanır.

Koroner arter hastalığının ciddiyeti ve derecesi koroner anjiografi, kardiyak goruntuleme ve en sık stres testleri ile değerlendirilebilir. Şupheli veya bilinen bir KAH tanısı olan hastalarda, kesin tanı koymanın yanında hastalığın ciddiyetini ve prognozunu belirlemek icin stres testleri kullanılmaktadır. Ancak stres testi olarak Egzersiz elektrokardiyogram (EKG) ve miyokard perfuzyon goruntuleme (farmakolojik ya da egzersiz testi ile) gibi testlerden hangisinin ilk seçileceğine karar verirken hem hastanın kliniğine, EKG'sine, fiziksel performansına, hemde sağlık personelinin tecrübesine ve sağlık kuruluşunun olanaklarına bakılarak karar verilir.

Egzersiz veya farmakolojik stres testlerine uygun olmayan hastalar için kardiyak goruntuleme (koroner bilgisayarlı tomografi (BT)) kullanılabilir. Hastalarda tibbi tedavi seçilirken girişimsel veya cerrahi tedavi kararı verilmesi ve hastaların

takibinde sol ventrikulün sistolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi çok önemlidir. EKG' sinde iskemik bulgular, aritmiler saptanan veya fizik muayenesinde patolojik kalp yetersizliği bulgusu olan hastaların değerlendirilmesinde EKO önerilmektedir. Bu amaçla kullandığımız Ekokardiyografi (EKO) ile hastanın geçmişte oluşan sessiz iskemileri ve kapak fonksiyonları da değerlendirilir. Hastalar klinik özellikleri ve noninvaziv test sonuclarına gore, koroner anjiyografiden yarar görmesi muhtemel hastalar olarak tanımlanır ve buna uygun lezyonlar için revaskularizasyon planlanır. Stabil koroner arter hastalığı varsa invaziv testler başlıca iki endikasyon ile uygulanır. Bunların ilki, maksimum medikal tedavi verildiği halde hastanın anjinasının olması, diğer endikasyon ise uygulanan invaziv olmayan testler ile iskemik kalp hastalığı ve yuksek olay riskinin gosterilmesidir. Ayrıca, invaziv olmayan testlerde orta riskli olarak değerlendirilen hastaların sol ventrikul fonksiyon bozukluğu varsa (ejeksiyon fraksiyonu (EF) <%50) invaziv olarak KAG uygulanabilir.

2.5.1. Egzersiz Stres Testi

Egzersiz Stres Testi, kardiyovasküler hastalıkların belirlenmesinde ve kalp fonksiyonunlarının değerlendirilmesinde en çok kullanılan fizyolojik bir testdir. Bu test ile istirahatte görülmeyen kardiyovasküler olaylar tetiklenebileceği için KAH olasılığını ve prognozunu belirlemek mümkün olacaktır (73). Egzersiz EKG'nin özgüllüğü %77 iken duyarlılığı daha düşük veyaklaşık %68 kadardır. Bu durum testin değerlendirilme aşamasındaki bazı sınırlamalardan kaynaklanmakta olup özellikle invaziv anjiyografi için karar verilecek hastalarda koroner arter hastalığının ayırıcı tanısında kullanılır.

Stres Ekokardiyografi ile kardiyovasküler stres sırasında ve stres sonrasında ortaya çıkan ekokardiyografik bulguların değerlendirilmesi amaçlanır. Bu test ile istirahatte ki miyokard duvar hareketleri değerlendirildikten sonra stres altında miyokardial performansı ile karşılaştırılır. Koroner arterlerin segmentlerine işaret edecek iskemi bulguları belirlenir. Fiziksel egzersizleri yapamayan fonksiyonel kapasitesi düşük hastalar için ise dobutamin stres testi uygulanabilir. Egzersiz ekokardiyografi ile KAH tanısı koymanın yanında MI geçiren hastaların prognozu belirlenebilir ve perkütan girişim sonuçları takip edilir. Egzersiz ekokardiyografide

duyarlılık %80-85 ve özgüllük %84-86 olarak rapor edilmiştir. Ancak, özellikle optimal görüntülerin elde edilememesi yüzünden deneyimli laboratuvarlarda bile yaklaşık %5 düzeyinde başarısızlık görülebilmektedir. (74)

2.5.2. Nükleer Görüntüleme

Nükleer görüntüleme ile invaziv olmayan yaklaşımla hem KAH'ın tespiti, hemde miyokardial canlılık değerlendirilir. Standart egzersiz testlerine kıyasla, nükleer kardiyolojinin daha iyi bir duyarlılık ve özgüllük sağladığı görülmektedir. Bu görütüleme yönteminde, birçok radyofarmasötik ajan (örneğin, teknesyum 99m, talyum 201,) ve çeşitli stres protokollerinin (egzersiz, farmakolojik stres) kullanılır (75). Özellikle, teknesyum 99m kullanıldığında yapılan MPS'de özgüllük ise %74 şeklinde rapor edilse de ortalama duyarlılık %90'a kadar çıkmaktadır.

2.5.3. Pozitron Emisyon Tomografisi

PET (Pozitron Emisyon Tomografisi), miyokard perfüzyonunu görüntülemede MPS' ye üstün olduğu için KAH tanısında yüksek bir öneme sahiptir. KAH'ın tespiti ile ilgili yapılan çalışmalar ve meta-analizlerde, PET'in %92 duyarlılığı ve %85 özgüllüğü olduğu raporlanmıştır. (76)

2.5.4. Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografi

KAH' ı belirlemek için yapılan çeşitli çalışmalar ve meta-analizlerde Çok Kesitli Bilgisayarlı Tomografinin (ÇKBT), pozitif prediktif değerleri yeterince iyi olmasada yüksek negatif prediktif değerler gösterir. Bu sebeple ciddi koroner darlıkların varlığını elemek için mükemmel bir yöntem olduğu düşünülmektedir. Ancak ÇKBT ile önemli darlık şeklinde raporlanan lezyonların yaklaşık yarısı iskemi ile ilişkili olabileceği görülmüştür. (77).

2.5.5. Magnetik Rezonans Görüntüleme

Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG), yapılan çalışmalara göre koroner darlıkların tespitinde ÇKBT'ye göre daha düşük bir başarı gösterdiği görülmüştür.

2.5.6. Koroner Anjiyografi

Koroner Anjiyografi (KAG), KAH tanısında halen altın standartdır. KAG, koroner anatomiyi belirlemenin yanında yanında var olan darlıkların ciddiyetini, tedavi seçeneklerini ve prognozu belirleyebilmektedir. Ayrıca KAG ile distal damar yataklarının özelliklerini ve kollateral damarları belirlemek mümkündür. Ancak KAG'da damarların yetersiz opasifikasyonu ve arter görüntülerinin birbirinin üstüne binmesi veya bazı ekzantrik darlıklar yüzünden yeterince görüntü elde edilemez. (78) Ayrıca yorumlamadaki bazı hatalar yanlış tedavi stratejilerine sebep olabilir. KAG laboratuvarlarında rutin olarak kullanılan yöntem arter segmentinin darlık derecesini yüzde olarak ifade etmekdir. KAH' da bu şekilde tanımlanan ara koroner darlıkların (%50-70 obstrüksiyon) revaskülarizasyonuna karar vermek önemli olup, sadece görsel tahminin yeterli olmayacağı gibi bu ara lezyonların fonksiyonel öneminin belirlenmesi şiddetle savunulmaktadır. Bir koroner stenozun fonksiyonel derecesi, istirahat halindeki akım ile vazodilatatör uyarı sonrası elde edilen maksimal koroner akımın ölçülmesi ile belirlenebilir. Bu iki akım arasındaki fark, koroner vasküler yatağın rezerv kapasitesini belirler. (78). Bu şekilde ara lezyonların fonksiyonel önemini belirlemek için kullanılan fizyolojik testler vardır.

2.5.6.1. Fraksiyonel Akım Rezervi

Fraksiyonel akım rezervi (FFR), koroner darlığın fonksiyonel önemini değerlendirmek için kalp kateterizasyon laboratuvarında kullanılan invaziv bir fizyolojik indekstir. Çok sayıda çok merkezli, randomize çalışma, kalp kateterizasyon laboratuvarlarında revaskülarizasyona ilişkin kararlara rehberlik etmek için kullanılan fraksiyonel akım rezervinin (FFR)'ın klinik sonuçları iyileştirdiğini göstermiştir. Bu verilere dayanarak, kılavuzlar artık bu ara lezyonlarda FFR'ın rutin olarak kullanımını önermektedir. Böylece FFR; bir darlığın iskemiden sorumlu olup olmadığını

belirlemede referans olarak kabul edildiği gibi günümüzde miyokard perfüzyonunu değerlendirmek için altın standart haline gelmiştir (79).

Koroner arter hastalığında hem semptomlar hem de sonuç açısından en önemli faktör, indüklenebilir iskeminin varlığı ve yaygınlığıdır. Yani belirli bir darlık derecesi indüklenebilir iskemi ile ilişkiliyse semptomlara neden olur. İskemik olmayan darlıklara PKG uygulanması ise yararlı olmadığı gibi potansiyel olarak zararlıdır (80).

Yani yapılacak revaskülarizasyonun yararı, miyokardiyal iskeminin varlığına ve yaygınlığına bağlıdır. Bu nedenle, stabil koroner arter hastalığında revaskülarizasyondan fayda elde etmek için iskemiye neden olan darlıkların dikkatli seçimi esastır. FFR kılavuzluğunda revaskülarizasyon stratejisinin, DEFER, FAME ve FAME2 gibi önemli dönüm noktası çalışmalarda daha iyi olduğu kesinlikle kanıtlanmıştır. (80) Avrupa'da, revaskülarizasyondan önce stabil koroner stenozun değerlendirilmesi için FFR sınıf IA önerisi ile kullanılmaktadır. (81)

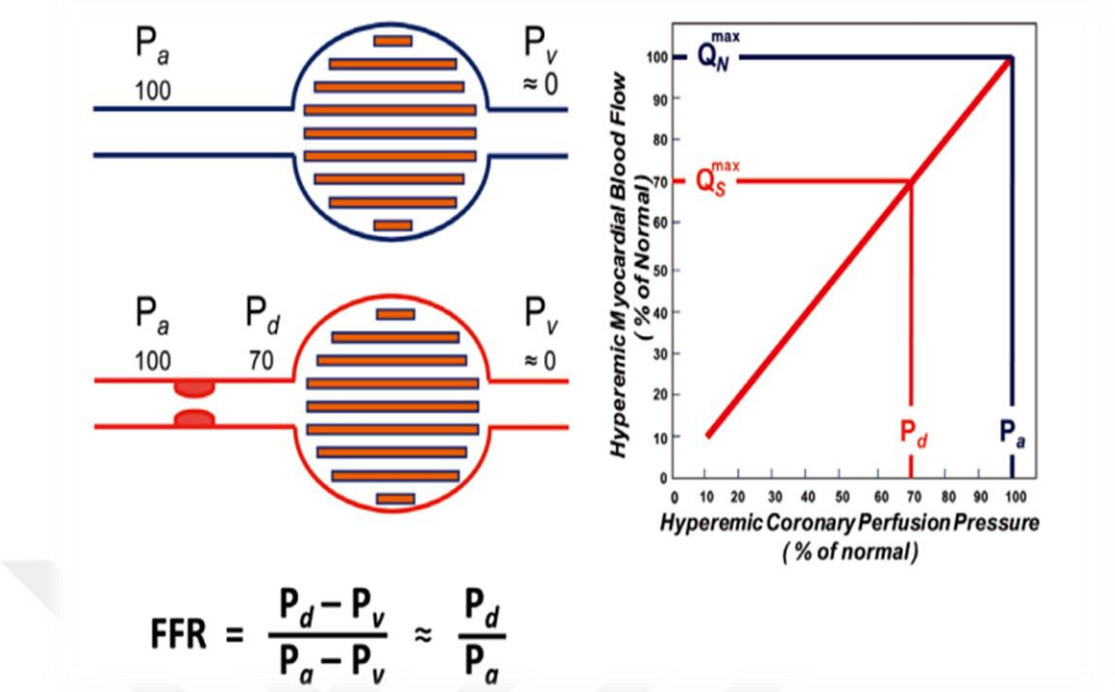
FFR, ile maksimal eforda ortaya çıkan maksimal koroner akımının darlık nedeniyle ne kadar azaldığı oransal olarak tespit edilir. Yani FFR ile bir koroner darlık yüzünden ulaşılabilen azalmış maksimum kan akımının, aynı arterde herhangi bir darlık olmadığı durumda erişilebileceği maksimum kan akımına oranıdır. Burada ulaşılabilir maksimum arteriolar vazodilatasyon sırasında, miyokard yatağının uyguladığı direnç en aza indirilir ve böylece basınç ile kan akımı orantılı hale gelir. Yani miyokardiyal bölgedeki hiperemik perfüzyon ile perfüzyon basıncı orantılıdır. FFR'ı farmakolojik ajanlar kullanılarak elde edilen maksimal hiperemi esnasındaki, darlık öncesi ve sonrası basınçların oranı şeklinde tanımlayabiliriz. Ancak doğru ve güvenilir bir FFR değeri elde etmek için maksimal arteriolar vazodilatasyonun sağlanması, kritik bir öneme sahiptir. Maksimal vazodilatasyon sağlanamazsa, bir lezyon boyunca basınç gradyanı daha küçük olacak ve FFR daha büyük ölçülecektir. İstirahatte, koroner dolaşımdaki otoregülasyonun bir sonucu olarak koroner basınçtan koroner kan akımı değerlendirmek son derece zor olmasına rağmen, maksimum hiperemi sırasında perfüzyon basıncı ile kan akımı arasında direk doğru orantılı bir ilişki vardır. Yani bir miyokardiyal bölgede maksimal vazodilatasyon ile vasküler direnç en aza iner (R min) ve oluşan hiperemik perfüzyon ile, perfüzyon basıncı

orantılı olur. (82) Böylece herhangi bir koroner lezyon varsa akımı kısıtlayacağı için akımın azalması ile birlikte orantısal olarak distaldeki basınç düşüşü maksimal olacaktır. Ancak koronerlerde obstriktif bir lezyon yoksa aorta basıncı (Pa) ile distal koroner arter basıncı (Pd) birbirine eşittir (Pa=Pd).

Akım, basıncın dirence oranı olarak tanımlanabileceği için maksimal koroner kan akımı (Qmax) aorta basıncı (Pa) ile santral venöz basınç (Pv) farkının Rmin 'a oranına eşittir. (Denklem-1). Tam tersi koronerlerde obstriktif bir lezyon varlığında distal koroner arter basıncı(Pd) aorta basıncından daha düşük olacaktır ve bu basıncın santral ven basıncı (Pv) ile farkının Rmin'a oranı yeni maksimal koroner kan akımını (Denklem-2) verir. FFR, koroner arterde tıkayıcı lezyon varlığında ulaşılabilen maksimum kan akımının normal maksimum kan akımına oranıdır (Denklem-3). Eşit değerdeki Rmin denklemden düşecektir. (Denklem -4).

Santral venöz basınç ileri kalp yetersizliği yoksa ihmal edilebilecek düzeylerde olduğu için Pv=0 kabul edilerek yok sayılabilir. Böylece FFR, maksimal hiperemide ölçülen lezyon distalindeki basıcın aorta basıncına oranı olacaktır(Denklem -5) (83)

Denklem -1 Qmax, (normal) : Pa - Pv / Rmin(Pd=Pa)
Denklem-2 Qmax(darlık) : Pd - Pv / Rmin
Denklem-3 FFR : [(Pd – Pv) / Rmin] / [(Pa – Pv) / Rmin]
Denklem-4 FFR : (Pd – Pv) / (Pa – Pv)
Denklem-5 FFR : Pd / Pa



Şekil 6. FFR: Qs/Qn=Pd-PV/Pa-Pv=Pd/Pv

Ölçüm sonucu FFR değeri>0.80 ise lezyonun iskemi açısından ciddi olmadığına karar verilir. Yani girişim gerektiren FFR değeri 0.80'in altıdır. Ancak koroner arter ince ve çok önemli alanları besliyorsa, FFR 0.75-0.80 arasındaki değerlerde (gri bölge) hekimin kararı ile lezyona yapılacak girişimsel müdahale ertelenebilir. (84). FFR ile ilgili yapılan klinik çalışmalarda, FFR <0,75 değeri iskemiyi %95 doğrulukla saptamıştır (85)

2.5.6.2. Fraksiyonel Akım Rezervi Ölçümü

FFR ölçümünün güvenilirliği için deneyimli bir ekip ile uygun tekniklerin kullanılması çok önemlidir. İşleme başlamadan önce; hastaya önerilen dozlarda heparin yapılmalı, basınç sistemi yeterince yıkanmalı ve basınç transdüseri hasta kalbi ile aynı seviyede (sternumun yaklaşık 5 cm altında) olmalıdır. FFR ölçümü tanısal kateter yerine kılavuz kataterler ile yapılmalı; böylece iyi bir basınç trasesi için tel manipülasyonu daha kolay olacağı gibi darlık ciddi kabul edilirse aynı kateter ile girişimsel işleme başlanılacaktır. FFR ölçümü yapılan KAG laboratuvarlarında Volcano Pressure wire sistemi, Radiwire sistemi ve Navvus catheter-ACIST RXi

Sistemi kullanılmaktadır. Kullanılan sistemlerin basınç telleri girişim kılavuz tellerine benzer bir şekilde 0.014 inç çapındadır ama biraz daha sert olduğu için kıvrımlı damarlarda oluşacak düzeltici akordiyon etkisine karşı dikkatli olunmalı ve bunun basınç traselerini bozacağı unutulmamalıdır. Ayrıca basınç telinin ucunda 3 cm'lik basınç sensörünün olduğu radyoopak bir bölge bulunmaktadır. Uygun damara yerleşip darlığı kolay geçmek için basınç teline şekil verirken bu basınç sensörünün olduğu radyoopak bölge zarar görmemelidir. Basınç teli ve kılavuz kateter lezyonlu koronere yönlendirildiğinde, basınç sensörü henüz kateterin ostiyumunda iken normalizasyon denilen işlemle basınçlar eşitlenmeli ve böylece Pd/Pa oranının 1 olduğu belirlenmelidir. Basınç telinin ucundaki radyoopak sensör lezyonun en az 1-2 cm distaline geçmelidir.

FFR yapılırken maksimal hipereminin oluşması için ölçüme geçmeden en az 30 saniye önce bolus şeklinde 200 mikrogram nitrat (intrakoroner olarak) verilmelidir. Ancak klinikte en sık kullanılan ajan adenozin olup adenozin veya regadeonson kullanılacaksa genellikle infüzyon şeklinde intravenöz verilir ve bu durumlarda basınç teli çok yavaş geri çekilmelidir; yoksa ani basınç düşüşü olabilir. Ardışık lezyonlu koroner arterlerde basınç düşüşleri sıra ile kaydedilerek, her bir lezyonun FFR değeri ayrı ayrı ölçülüp tedavi gereken en kritik lezyon bulunabilir. Özellikle adenozin kullanılırken; büyük damarların osteal lezyonları, LMCA(sol ana koroner) lezyonları, koroner üzerinde biden çok darlık(diffuz hastalık) varsa, adenozin intravenöz infüzyonu şeklinde verilmelidir. Eğer lezyon bu özelliklerde değilse, intrakoroner uygulanan bolus adenozin ile de işlem yapılabilir. Adenozinin intravenöz infüzyon dozu 140 µgr/kg/dk olup, 1-2 dakika verilen infüzyon sonucunda maksimal hiperemiye ulaşılır. Önemli bir husus da adenozinin geniş bir santral venden(tercihen diğer kasıktan), 4 F veya 5 F'lik venöz kılıf kullanılarak verilmesidir. Adenozin infüzyonuna başladıktan hemen sonra ortaya çıkan kan basıncında geçici ve hafif yükselme adenozin etkisinin başladığını gösterir. Ardından transstenotik basınç artışı ile birlikte göğüste sıkıntı hissi tarzında angina ekivalenleri, geçici çarpıntı ve nefes darlığı gibi bulgular ortaya çıktığında ise hasta ölçüme hazır hale gelmiştir. Eğer hastada bu semptomlar görülmüyorsa, doz iki katına çıkarılabilir. Adedozin bolus şeklinde intrakoroner uygulanacaksa 60-150 µgr arası adenozin dozu önerilmektedir.

Adenozin dozunu belirlenirken; ölçüm yapılacak koronerin çapı ve beslediği alanlar önemlidir. Sağ koroner arter (RCA) için genelde 60 µgr yeterlidir; ancak 100 µgr doza çıkılabilir. Sol sistem arterleri için genellikle tek doz 100 µgr yeterli olacaktır, ancak ikinci kez doz yenilenecekse 150 µgr uygulanmalıdır. Eğer yeni bir ölçüm için intrakoroner adenozinin tekrar verilmesi gerekliyse, ölçümler arasında yaklaşık 30 sn olması yeterlidir. Burada adenozinin serum fizyolojik ile sulandırılarak (en az 10 ml olmalı), hızla koroner dolaşıma verilmesi ve hemen peşine benzer hacimli serum fizyolojik ile intrakoroner yıkama yapıldıktan sonra üç sistoli takiben ölçüm başlatılmalısı çok önemlidir.

İntrakoroner olarak papaverin de kullanılabilir ve dozları, sol koroner arterler için 15 mg ve sağ koroner arter için 10 mg önerilmektedir. Papaverinin QT uzaması yaparak çeşitli ventriküler aritmilere neden olabileceği ve uygulama sırasında noniyonik kontrastlarla kristalleşebilir. (86).

FFR ölçümünde Pd/Pa belirlendikten sonra sonra, basınç teli skopi altında kateterin ostiyumuna doğru geri çekilirken, basınç gradyanının görüldüğü darlık bölgesi tespit edilir, ayrıca basınç sıçramalarının nerede ve hangi oranda olduğu belirlenmelidir. Ancak koronerde difüz darlık varsa ani basınç sıçraması olmaz, iki eğri tedrici olarak yakınlaşır.

Tüm bu koşullarda, özellikle de en karmaşık anjiyografiye sahip koronerlerde bile basınç geri çekilme kaydının önemi göz ardı edilemez. Özetle böyle bir geri çekilme kaydı yapmak için, basınç teli koroner arterin distal kısmına konur, maksimal hiperemi indüklenir ve skopi altında basınç teli yavaşca geri çekilir, böylece arter boyunca basınç düşüşleri kaydedilir. Bu şekilde fokal darlık (ani basınç düşüşü ile) ve diffüz hastalık (kademeli basınç düşüşü ile) ayırt edilebilir. Ayrıca koroner baypas vakalarında basınç ölçümü faydalı olabilir.

Normal şartlar altında eğer koronerde ciddi bir darlık varsa Pa basınç trasesi aort basınç trasesine benzer iken (aortik çentik görülür), Pd basınc trasesi ise ventrikülarize şekilde görünür. Eğer FFR ölçümleri uzun sürerse Pa ve Pd basınc traseleri birbirine benzer olmasına rağmen aradaki basınç farkı artar. Bu olaya ’drift’

denilir ve özellikle Pd basınç trasesinde aortik çentik ortaya çıkıyorsa bu durumdan şüphelenilir. Yanlış FFR ölçümüne sebep olacağı için basınç teli kılavuz kateterin ostiyumuna geri çekilip basınçlar eşitlendikten sonra işlem tekrarlanır.

2.5.6.3. FFR Yönteminin Sınırlılıkları

FFR ölçümleri genel olarak sol ventrikül fonksiyonu ve miyokard mikrovasküler yatağı normal olan hastalarda yapılmıştır. Miyokard infarktüsünde koroner obstrüksiyon ile birlikte mikrovaskuler hastalık birlikte bulunduğu için maksimal hiperemide myokardial akım azaldığı halde distal koroner basınç tam düşmez ve bu durumda FFR değeri olduğundan daha yüksek çıkabilir. Benzer şekilde koronerlerde mikrovasküler hastalık yapan sıgara, DM, HT ve dislipidemi de FFR değeri yüksek çıkacaktır. Ayrıca LVH' da ventrikül kasının kütlesel artışına oranla daha sınırlı gelişen vasküler yataktaki büyüme yüzünden akım rezervi düşerek benzer duruma yol açar.

Şöyle ki, FFR değerindeki azalma öncelikle koroner obstruksiyonu gösterirken koroner akım rezervi (KAR) değerindeki azalma epikardiyal ve/veya mikrovaskuler hastalığı gösterir. Yani koroner obstrüksiyona eğer mikrovasküler disfonksiyon eşlik ediyorsa, hangi patolojinin akımı ne kadar etkilediğini belirlemek için FFR ile birlikte KAR ölçümleri yapılabilir. Bu amaçla hiperemik basınç ve akımı ayrı ayrı belirlemek için son dönemlerde geliştirilen sistem ile aynı tel üstünden koroner basınç ve akımın tespiti mümkündür.

Birden çok lezyon olan koroner arterlerde bu lezyonların her birinin iskemiye katkısını belirlerken bazı formüller kullanılsa da henüz yeterli çalışma yapılmamıştır. Ayrıca diffuz damar hastalığında gelişen kollateral dolaşımın varlığı FFR değerlerini bozacaktır. (87). FFR ile yapılan basınç ölçümleri ile koroner vazospazm ortaya çıkarılamaz.

FFR ölçülmündeki diğer sınırlamalar arasında işlemin yüksek maliyetli olması, zahmetliliği ve adenozinin yan etkileri (bradikardi, anjina, bronkospazm) sayılmaktadır.

Üç kritik çalışma, DEFER, FAME ve FAME II koroner arter hastalığında FFR kullanılarak fizyolojik değerlendirmenin önemini, revaskülarizasyon ihtiyacının azalması ve daha düşük mortalite ile göstermiştir. DEFER çalışması (2007), FFR'ın koroner girişimlere rehberlik etmeye uygunluğunu araştıran ilk randomize kontrollü çalışmadır. DEFER çalışması, ara koroner darlıklarda FFR ≥ 0.75 olup PCI uygulanan ve FFR' a göre revaskülarizasyonu ertelenen hastalar arasında 5 yıllık, olaysız sağ kalımda önemli ölçüde fark olmadığını belirledi. Bir diğer çalışma FAME'de FFR kılavuzluğunda yapılan PCI, standart PCI ile karşılaştırıldığında ölüm, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsünü (MI) ve 1 yılda tekrarlanan revaskülarizasyonu azalttı. (88) Ayrıca, çoklu damar hastalığında gerçekten iskemik indükleyici lezyonların tanımlanmasına ve böylece tedaviye rehberlik etmesine olanak tanır. Bu, indeks prosedürünü takiben 2 yıla kadar majör advers kardiyovasküler olayda bir azalma gösteren FAME I ve II dahil olmak üzere bir dizi çalışmada doğrulanmıştır. (89). Bunun yanı sıra, çok damarlı PKG'nin FFR ile yönlendirilmesi, daha kısa hastanede kalış süresi, daha az kontrast madde kullanımı, daha az radyasyon ile sonuçlandı ve ayrıca mutlak anlamda daha ucuzdu. Son olarak, FFR kılavuzluğunda PKG sonrası fonksiyonel iyileşme en az anjiyografik kılavuzluğunda PKG sonrası kadar iyiydi ve tüm hastaların yaklaşık %80'i 2 yıl sonra anjinal şikayetlerden tamamen kurtuldu, bu da kanıtlanmış iskemisi olan hastalarda anjinal şikayetleri hafifletmede FFR kılavuzluğunda PKG'nin üstünlüğünün altını çizdi.(90) Son yıllarda, FAME II' ye göre de FFR kılavuzluğunda PKG'nin anjinayı hafifletmede ve sonucu iyileştirmede tek başına optimal tıbbi tedaviden üstün olduğunu görülmektedir. DEFER ve FAME çalışmalarının ortak paydası, tedavi edilecek arter ve lezyonların seçiminde FFR rehberliğinde PKG'nin anjiyografi eşliğinde PKG ile karşılaştırıldığında daha üstün bir sonuç vermesi, OMT'den üstün olması ve muhtemelen 3 damar hastalığında CABG kadar etkili olmasıdır. FFR, fonksiyonel tam revaskülarizasyon kavramını destekler (yani, iskemik lezyonların stentlenmesi ve iskemik olmayanların medikal tedavisi) Bu nedenle, 3 damar hastalığında FFR kılavuzluğunda PKG ile CABG'yi karşılaştırmak için FAME III çalışması planlanmaktadır.

2.5.6.4 iFR: Koroner arter hastalıklarında hemodinamik değerlendirme amacıyla kullanılır. Maksimal hiperemiye gerek kalmadan diyastolün sonunda ölçülen darlığın distalindeki basınç ile aort basıncı oranlanarak elde edilir.(91). iFR'in ölçümü, FFR gibi kateterizasyon işlemi esnasında basınç telleri ile gerçekleştirilir.

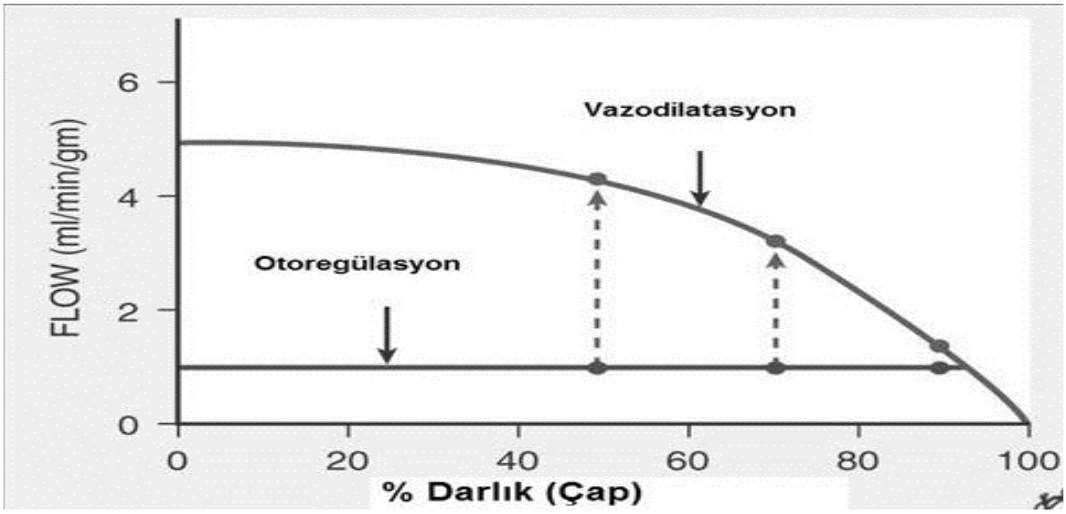
iFR değeri şu şekilde yorumlanır:

- ≥0.90 değeri, hemodinamik olarak anlamsız olduğu için tedavi gerektirmez.
- <0.90 değeri, lezyonun hemodinamik olarak önemli olduğunu ve revaskülarizasyon gerektiğini gösterir.

KAH' da kullanılan iFR'nin avantajları FFR'a göre daha kolay ve hızlı olması, maksimal hiperemiye ve adenozin kullanımına gerek kalmadığı için oluşabilecek yan etkilerin (örneğin anjina, çarpıntı ve nefes darlığı gibi) ortaya çıkmamasıdır. Ancak iFR henüz birçok kardiyak kateterizasyon laboratuvarında bulunmamaktadır. (92).

2.5.6.5. Koroner Akım Rezervi ve Koroner Arter Basınç-Akım İlişkileri:

Epikardiyal koronerlerde darlık rezistansının en büyük belirleyicisi stenotik bölgedeki minimum kesit alanıdır. Rezistans; stenotik kesitin karesi ile ters orantılıdır. Bu yüzden kesit alanındaki küçük bir değişiklik rezistansı ileri düzeyde arttıracakken, stenotik segmentin uzunluğu ise rezistans ile daha düşük bir ilişki içindedir. KAH'da bu formül ile lezyonunun oluşturduğu transstenotik gradient; %50 ve üzerindeki darlıklarda daha belirgin görünür. Transstenotik gradientde artış, mikrosirkülasyonun sağlayan distal koroner yatakta basıncının düşmesine yol açar. Ayrıca lezyonun ciddiyeti %50 üzerinde ise vazodilatör rezerv azalacağı için koroner otoregülasyon devreye girsede iskemiyi engelleyemez. (Şekil 7).



Şekil 7. Epikardiyal darlık derecesi ve koroner akım ilişkisi

KAR(Koroner akım rezervi) başka bir ifadeyle "koroner vazodilatör rezervi", koroner rezistans damarların vazodilatasyon kapasitesini tanımlar. KAR, kabaca "koronerin maksimum kan akımı/koronerin bazal kan akımı" oranıyla hesaplanır. Koroner kan akım hızları farmakolojik vazodilatör maddeler kullanılarak (adenozin veya papaverin) veya bazal şartlar altında koroner arter içi doppler teller kullanılarak ölçülür. Özellikle kullanılan vazodilatör ajanların (adenosin ve papaverin) koroner arterlerin çapını değiştirmeden sadece mikrosirkülasyonda vazodilatasyon yaptığı düşüncesinden hareket edilir. Normalde vazodilatör ajan verildikten sonra KAR değerinde 3 ile 5 kat artış ortaya çıkarken darlık olan koronerlerde KAR değeri bu kadar artmaz.

KAR değerleri 3 ile 5 arasında normal olarakdeğerlendirilirken, stenoz %50'yi aştığında düşmeye başlar. KAR değeri 2' nin altına düşerse artık %90'ın üstünde duyarlılık ve özgüllükle indüklenebilir iskemiyi gösterecektir. (86) Koroner darlık %90 ve üzerinde ise bazal akım hızı da düşecektir ve böylece koroner vazodilatör rezerv tamamen tüketilir.

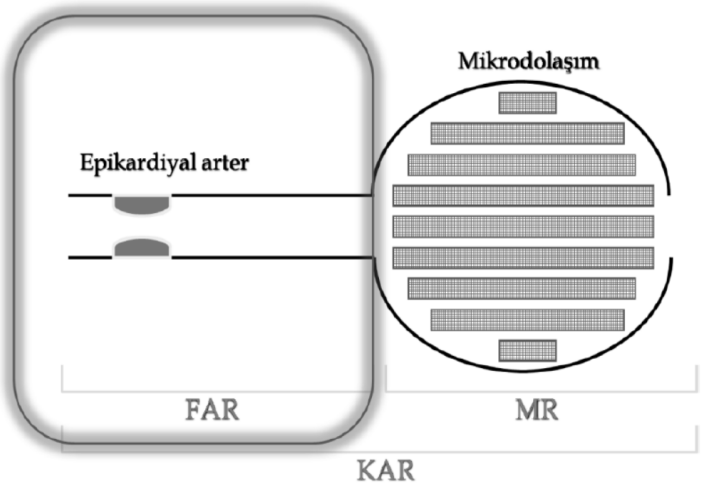
KAR; mutlak veya göreceli olarak ölçülebilir. Bunlardan Mutlak KAR (mKAR), darlık olan arterde maksimal vazodilatasyon (hiperemi) sırasında elde edilen akım hızının aynı arterin bazal akım hızına oranı iken; rölatif KAR (rKAR) ise lezyon olan arterdeki maksimum hiperemik akım hızının, aynı hastadaki normal bir koroner arterdeki maksimum hiperemik akım hızına oranıdır. Rölatif akım rezervinın normal aralığı 0.8 ile 1 arası olup rKAR bazal akımdan etkilenmediği için kardiyak iş yükünden de bağımsızdır. (86). Kullanılan bu formülde ölçüm yapılan iki koronerin bazal akım hızlarının eşit olduğu

kabul edildiği için kan akımının bozulduğu aterosklerotik KAH' da rKAR'in kullanımı pek mümkün değildir.

Ayrıca Rölatif KAR ölçülürken hasta olmayan koroner arter gerektiği için 3 damar hastalığında kullanılamaz.

KAR noninvaziv olarak, transtorasik doppler ekokardiyografi, transözofajiyal doppler ekokardiyografi ve PET gibi yöntemler ile ölçülebilir. Proksimal LAD'deki kan akımının invaziv Doppler teli kullanılarak yapılan ölçümü ile transözofajiyal ekokardiyografik ölçümü arasında korelasyon görülmüştür. (93).

KAR değerleri, aterosklerotik koroner darlıklar dışında DM, KBH, LV hipertrofisi ve hipertansif kalp hastalıklarında da düşer. KAG yapılan ve KAR ölçülen 73 kişi ile yapılmış bir çalışmada hipertansif kişilerde KAR değerinin azaldığı ve bu azalmanın LV hipertrofisi ile orantılı olduğu tespit edilmiştir. (94). Başka önemli bir çalışmada ise koronerleri normal olarak raporlandığı halde hiperlipidemi tanısı olan hastalarda (başta ailesel hiperlipidemisi olan grupta) KAR değerleri düşük bulunmuştur (95). Özellikle DM ve Sendrom X tanısı olan mikrovasküler disfonksiyonda da KAR ve böyle hastalarda KAR değerleri tek başına anlam ifade etmez. Bu yüzden KAR ölçümlerinin koroner darlık dışında bir çok olaydan etkilenmesi, invaziv bir işlem olduğu halde ölçümde yeterli doppler sinyalinin elde edilememesi, koronerlerdeki ardışık lezyonlarla ilgili yeterli çalışmanın olmaması KAR'ın klinikteki kullanımını sınırlar.



Şekil 8. FFR, MR(mikrovasküler rezistans) ve KAR karşılaştırması.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmanın Türü

Çalışmamız tek merkezli retrospektif olarak planlandı. Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi (AÜ) Kardiyoloji Kliniğinde yapılan koroner angiografi (KAG) işlemleri sırasında FFR uygulanan 775 hastanın 594'ü alınmıştır.

3.2. Hasta Seçimi

2014-2019 yılları arasında A.Ü. Kardiyoloji Kliniğine başvuran ve un-stabil angına, stabil angina pektoris tanısı konulduktan sonra efor testi, MDCT veya miyokard perfüzyon sintigrafi sonuçları ile elektif koroner anjiyografi endikasyonu konulan hastalar seçilmiştir. Bu hastaların yapılan koroner anjiyografi sonucu en az bir koroner arterde %50-70 düzeyinde darlık saptandığı için ara lezyonlu koroner arter hastalığı kararı verilip FFR yapılmıştır. Tüm hastaların cinsiyet, yaş, aile öyküsü ve eşlik eden hastalıklar gibi temel bilgileri, bazal laboratuar sonuçları ve kullandığı ilaçlar geriye dönük olarak tespit edildi. Hastaların labarotuar tetkiklerine bakılarak lipit değerlerinin ortalaması alındı. Trigliserit(TG) değerinin, HDL-c(yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterolü) değerine oranı hesaplanıp logaritması alınarak (log [TG/HDL-c]) her hasta için aterojenik plazma indeksi (AIP) değeri elde edildi.

- 18 yaş ve üstü olması,
- Koroner angiografisonucu koroner arterde % 50-70 arası darlık olması,
- Tedavi kararı verdirebilecek invaziv olmayan iskemi testinin olmaması ya da sonuçlarının şüpheli olması,
- Sistemlerde sağlıklı FFR ölçüm kayıtları olup Rutin kan tetkiklerının yapılmış olması,
- Telefonla ya da sistem üzerinden takipli hasta olması çalışmamızın gerekli kriterleridir.

Hastaların çalışmadan dışlanma kriterleri

- Herhangi bir koronerde kronik total oklüzyon olması
- Akut koroner sendromlar
- Ciddi kalp kapak hastalığı
- Kalp yetersizliği
- Herhangi bir kardiyomiyopati veya ileri düzeyde sol ventrikül hipertrofisi
- Ciddi düzeylerde anemi varlığı (Hgb <7 g/dl)
- Son dönem kronik sistemik hastalık
- İlaçsız stent ile girişim yapılmış olması
- Malignite

Çalışma popülasyonun temel demografik özellikleri aşağıda tanımlanmıştır:

Hipertansiyon: Avrupa Kardiyoloji Derneği Hipertansiyon Tanı ve Tedavi Kılavuzuna göre sistolik kan basıncının ≥140 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncının ≥90 mmHg olması ve/veya en az bir antihipertansif ajan kullanımı

Diyabetes Mellitus: Diyabet Tanı ve Tedavi Rehberine göre açlık plazma glukoz düzeyinin ≥126 mg/dl ve/veya tipik diyabet yakınmalarıyla beraber rastlantısal plazma glukoz düzeyinin ≥200 mg/dl ve/veya HbA1c değerinin ≥6.5 olması

Dislipidemi: NCEP ATP III kritelerine göre kardiyovasküler risk faktörü olmayanlarda LDL kolesterol düzeyinin >160 mg/dl, bir kardiyovasküler risk faktörü olanlarda >130 md/dl ve diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı, üç ya da daha fazla risk olması

AIP: Trigliserit(TG) değerinin,yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterole(HDL-C) oranının logaritması alınarak (log [TG/HDL-c]) her hasta için aterojenik plazma indeksi şeklinde tanımlandı.

3.3. Materyal Metot

3.3.1. Verilerin Hazırlanması ve Tanımlamalar

Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri, hastanemizin bilgi yönetim sistemi geriye doğru incelenerek elde edildi. Hastalara ait anamnez bilgileri (cinsiyet, yaş, HT, DM, sigara, aile hikayesi, kalp yetersizliği, koroner arter hastalığı,) fizik muayene bulguları (kan basıncı, kalp hızı), laboratuar sonuçları (lipid paneli, glukoz, troponin, hemoglobin, kreatinin), kullanılan ilaçların dozu ve süresi hasta dosyalarından ve hastanenin bilgi yönetim sisteminden alındı. Rutin takiplerine ait verilere hastane bilgi yönetim sistemi ile E-Nabız kullanılarak ve hastaların kendilerine veya yakınlarına telefon aracılığı ile ulaşılarak elde edildi. Hastalara ait koroner anjiyografiler Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nın katater laboratuarında izlendi.

3.3.2. Koroner Anjiografi ve FFR Değerlendirilmesi

Koroner anjiyografiler, Toshiba ve Siemens görüntüleme sistemleri kullanılarak standart Judkins tekniğiyle femoral perkütan yolla yapıldı. Koroner arterler görüntülenecek şekilde sağ ve sol oblik düzlemlerde kraniyal ve kaudal açılarla anjiyografik görüntüler kaydedildi. Tüm görüntüleme işlemlerinde iyonik olmayan ve düşük ozmolaritesi olan kontrast maddeler kullanıldı. Referans ölçümlendirme yaparken optimizasyon için klavuz kataterin çapı kullanılarak en az iki farklı ortogonel pozdan vizüel olarak koroner arterlerin darlık yüzdesi ve minimum lümen çapları hesaplanmaya çalışılmıştır. Diyagnostik anjiyografi sonrası, FFR için 6F kılavuz kateter vizüel olarak orta dereceli darlık tespit edilen koroner arter girişine selektif yerleştirildi. Sistemik intravenöz heparizasyon (ACT 250- 350 sn arası olacak şekilde 70-100 ünite/kg UFH) sonrası, basınç kaydedici sensör uçlu 0.014 inç tel (St. Jude Medical Systems AB, Sweden, Pressure- Wire Certus, Uppsala) sıfırlanıp kalibre edildi. Koroner kateter (Pa) ve basınç teli (Pd) aynı basınçları ölçüldüğünü anlamak için önce aynı seviyeye getirildi sonra basınç telinin ilk 3 cm'sinde bulunan ve basınç sensörünü taşıyan transdüser uç darlığın distaline ilerletildi. Ölçümlere geçmeden önce doğru pozisyonda olduğumuzdan emin olmak için kontrast maddeyle görüntü alındı.

Bazal ölçümler öncesinde 200 mikrogram nitrogliserin rutin olarak intrakoronere uygulandı. Bazal kalp hızı ile birlikte fazik ve ortalama aort basınçları ile birlikte darlığın distalindeki koroner akımın fazik ve ortalama basınçları kaydedildi. İstirahatteki ölçümler elde edildikten sonra maksimal hiperemiyi sağlamak için sol sisteme intrakoroner 500-1000 mcg ve sağ sisteme intrakoroner 100-200 mcg bolus adenozin uygulandı ve 10-15 sn sonra ölçümler yapıldı. Maksimal hiperemi sağlanmadığı fark edildiğinde 30 sn sonra aynı adenozin dozu tekrarlandı. Maksimum transstenotik gradiyent olarak da bilinen FFR ölçümü, maksimal hiperemi anında, lezyon distalindeki ortalama intrakoroner basıncın, ortalama aortik basınca oranı olarak hesaplandı.

FFR ölçümünde elde edilen bütün hemodinamik veriler kullandığımız bilgisayar sistemlerinde offline olarak saklandı. FFR değeri >0,80 bulunan lezyonlar kesin biçimde hemodinamik olarak anlamsız kabul edilirken, FFR değeri ≤0,80 bulunan darlıklar ise hemodinamik açıdan anlamlı kabul edildi.

3.3.3. Klinik Sonlanımlar

Çalışmamızın ortalama takip süresi 2,6±1,2 yıl idi. Çalışmamızdaki hastalar FFR değerlerine göre; FFR: ≤0,80 ve FFR: ≥0,8 olmak üzere guruplandırıldı. Majör olumsuz kardiyak olaylar MI, kardiyak ölüm, ve revaskülarizasyon gereksinimi olarak tanımlandı. Kardiyak ölümler, kardiyak olmayan bir neden ile açıklanamayan herhangi bir ölüm olarak tanımlandı.

FFR ölçümü yapıldıktan sonraki süreçte meydana gelen olaylar ile hedef koronere yapılan perkütan girişimler revaskülarizasyon gereksinimi olarak tanımlandı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada verilerin tanımlayıcı istatistikleri (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum) verilmiştir. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Normallik varsayımının karşılanmadığı durumlarda bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi

yapılmıştır. Sıralı ve sürekli ölçümler arası ilişkileri incelenmesinde Kendal's Tau Korelasyonu uygulanmıştır. Kategorik değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde Chi-square testi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan sürekli ölçümler arası ilişkileri incelenmesinde Spearman korelasyonları kullanılmıştır. FFR ve AIP arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için Spearman korelasyon katsayısı (r) kullanıldı. Anlamlı fizyolojik şiddeti belirlemek için FFR ve AIP'nin optimum kesme noktaları, eğri altında kalan alanı hesaplayan alıcı-işletim özellikleri eğrisi (ROC) analizi ile tahmin edildi. Tekrarlanan ölçümler için *post-hoc* testi ile ANOVA, ortalama FFR değerlerini (FFR ≤80, ve FFR ≥ 80) arasındaki AIP'yi karşılaştırmak için kullanıldı. FFR ≤ 80 olarak tanımlanan koroner stenoz şiddetinin bağımsız öngörücülerini belirlemek için tek değişkenli ve çok değişkenli ikili lojistik regresyon analizi kullanıldı. Tüm değişkenler için olasılık oranları (OR) ve %95 güven aralıkları (CI) tanımlandı. İki taraflı $p < .05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Analizler IBM SPSS 25 programında gerçekleştirilmiştir.

3.5. İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada verilerin tanımlayıcı istatistikleri (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, minimum ve maksimum) verilmiştir. Normal dağılım varsayımı Shapiro Wilk testi ile kontrol edilmiştir. Normallik varsayımının karşılanmadığı durumlarda bağımsız iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi yapılmıştır. Normal dağılıma uygun olmayan sürekli ölçümler arası ilişkileri incelenmesinde Spearman korelasyonları kullanılmıştır. Sıralı ve sürekli ölçümler arası ilişkileri incelenmesinde Kendal's Tau Korelasyonu uygulanmıştır. Kategorik değişkenler arası ilişkilerin incelenmesinde Chi-square testi kullanılmıştır. Analizler IBM SPSS 25 programında gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya hiperemik FFR yapılan 775 hastanın 594'ü dahil edildi. . Hastaların %77,1 (n=458) erkek olup yaş ortalaması 61,77 ± 9,78; %22,9 (n=136) kadın olup yaş ortalaması 63,57±9,78 ve toplam yaş ortalaması 62,56 ± 9,86 yıl olarak bulundu. Hasta popülasyonun % 55,1 inde hipertansiyon, %26 ında diyabetes mellitus öyküsü mevcuttu. Kişilerin detaylı demografik ve klinik özelliklerine göre dağılımları tablo 3 ve 4 te gösterilmiştir. Hastların hiperemik FFR ortalaması 0,82±0,07, medyanı ise 0,82 idi. Hastaların AIP ortalaması 0,34±0,22 olup, medyanı 0,35 idi.

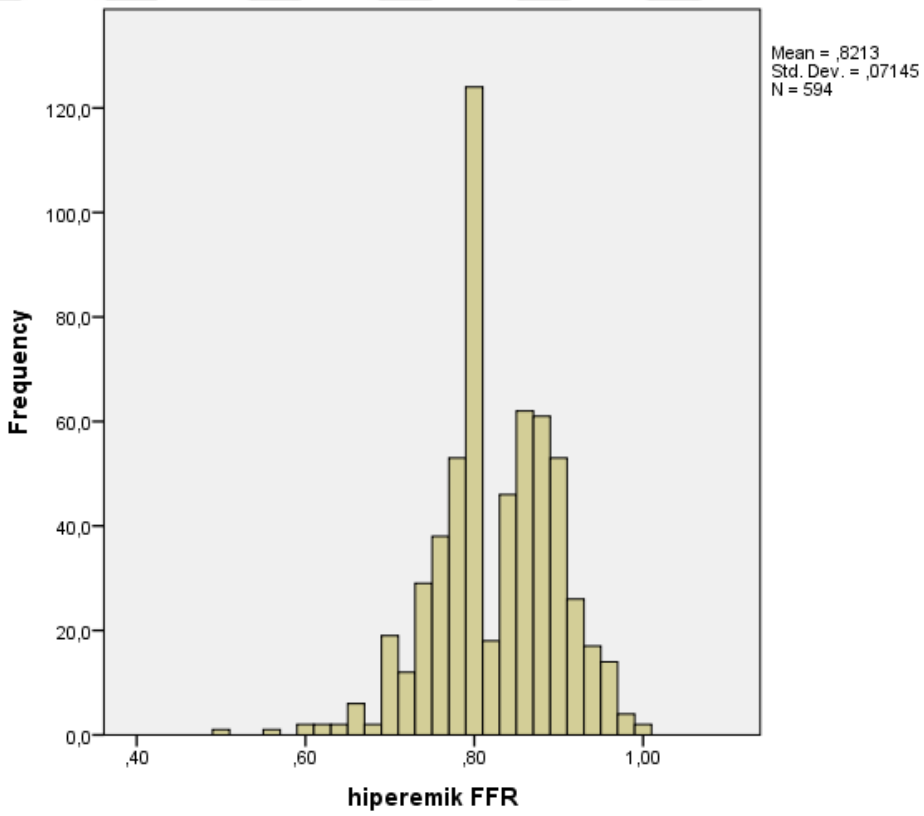
Tablo 3. Kişilerin demografik ve klinik özelliklerine göre dağılımları

	Min.	Maks.	Ort.	S.S.	Medyan
Yaş (yıl)	30,00	89,00	62,55	9,88	63,00
FFR	0,50	0,99	0,82	0,07	0,82
AIP	-0,57	1,28	0,34	0,22	0,35
T.	88	453	195,50	53,36	192
Kolesterol	26	1433	121,67	121,67	194
Trigliserid	44	319	128,91	37,95	126,50
LDL	20	77	40,70	8,65	40

		n	%
Cinsiyet	Kadın	136	22,9
	Erkek	458	77,1
Ht	Yok	266	44,9
	Var	326	55,1
Dm	Yok	439	74
	Var	154	26

Tablo 4. FFR non kritik ve kritik hastaların demografik ve labaratuvar verileri

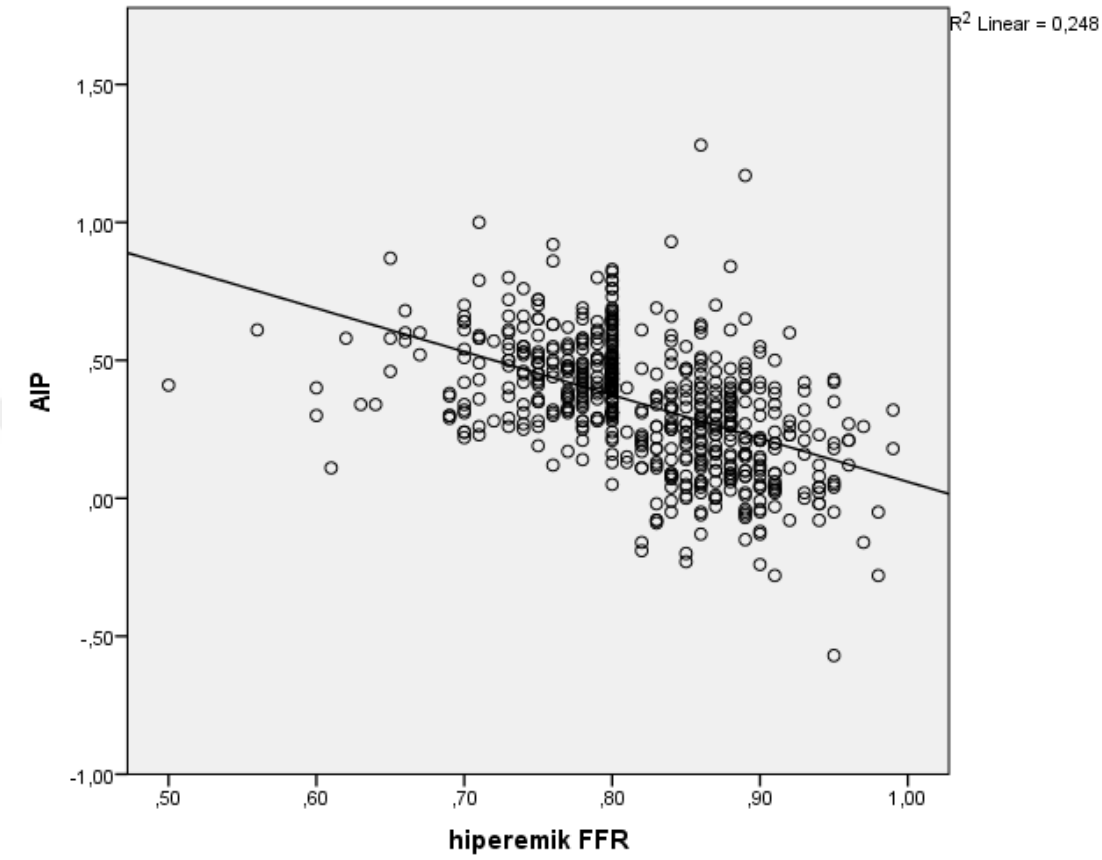
FFR non kritik (n = 303)	FFR kritik (n =291)
Yaş (yıl) 63,31	61,66
AIP 0,21	0,46
T. kolesterol 191,97	199,18
Trigliserid 179,43	256,10
LDL 124,96	133,02
HDL 42,58	38,74
DM 75 (%24,8)	79 (%27.1)
HT 169 (%56)	157 (%54,1)



Şekil 9. Kişilerin FFR ölçümlerine ait histogram grafiği

Kişilerin hiperemik FFR ölçümler ile yaş, AIP, LDL, HT ve DM ölçümleri arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman ve Kendal's Tau korelasyonları kullanılmıştır. Analizler sonucunda hiperemik FFR ile AIP arasında anlamlı ilişki bulunmuş olup güçlü negatif korelasyon mevcuttur ($p<0,001$ $r = -0,558$). LDL, HT ve

DM ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler elde edilmemiştir (p>0,05). Bu inceleme Tablo 5 ve Şekil 10 da gösterilmiştir



Şekil 10. AIP ve FFR arasındaki anlamlı korelasyonu gösteren dağılım grafiği.

Tablo 5. Kişilerin FFR ölçümler ile yaş, AIP, LDL, Ht ve Dm ölçümleri arasındaki ilişkiler

		FFR
Yaş	r	0,084
	p	**0,041**
AIP	r	-0,558
	p	**< 0,001**
LDL	r	-0,065
	p	0,112
Ht**	r	0,028
	p	0,424
Dm**	r	0,002
	p	0,963

r: Korelasyon katsayısı ve **Kendal's Tau Korelasyonu

Tablo 6 da kişilerin demografik ve klinik özelliklerine göre FFR ölçümlerinin dağılımları verilmiş ve karşılaştırılmasında Mann Whitney U testleri uygulanmıştır.

Cinsiyet, HT ve DM ile hiperemik FFR ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar elde edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 6. Kişilerin demografik ve klinik özelliklerine göre FFR ölçümlerinin dağılımları ve karşılaştırılması

		Min.	Maks.	Ort.	S.S.	Medyan	Test İstatistiği	p
Cinsiyet	Kadın	0,65	0,98	0,83	0,07	0,83	-1,892	0,059
	Erkek	0,50	0,99	0,82	0,09	0,81		
Ht	Yok	0,60	0,99	0,82	0,07	0,81	0,799	0,424
	Var	0,50	0,99	0,82	0,07	0,82		
Dm	Yok	0,60	0,99	0,82	0,07	0,82	0,047	0,963
	Var	0,50	0,99	0,82	0,08	0,80		

Kişilerin cinsiyet, Ht ve Dm durumların için FFR ölçümler ile AIP ve LDL ölçümleri arasındaki ilişkiler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman korelasyonlarından yararlanılmıştır. Analizler sonucunda cinsiyet, Ht ve Dm durumların için FFR ölçümler ile AIP ve LDL ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler elde edilmemiştir (p>0,05).

Tablo 7. Kişilerin cinsiyet, Ht ve Dm durumların için FFR ölçümler ile AIP ve LDL ölçümleri arasındaki ilişkiler

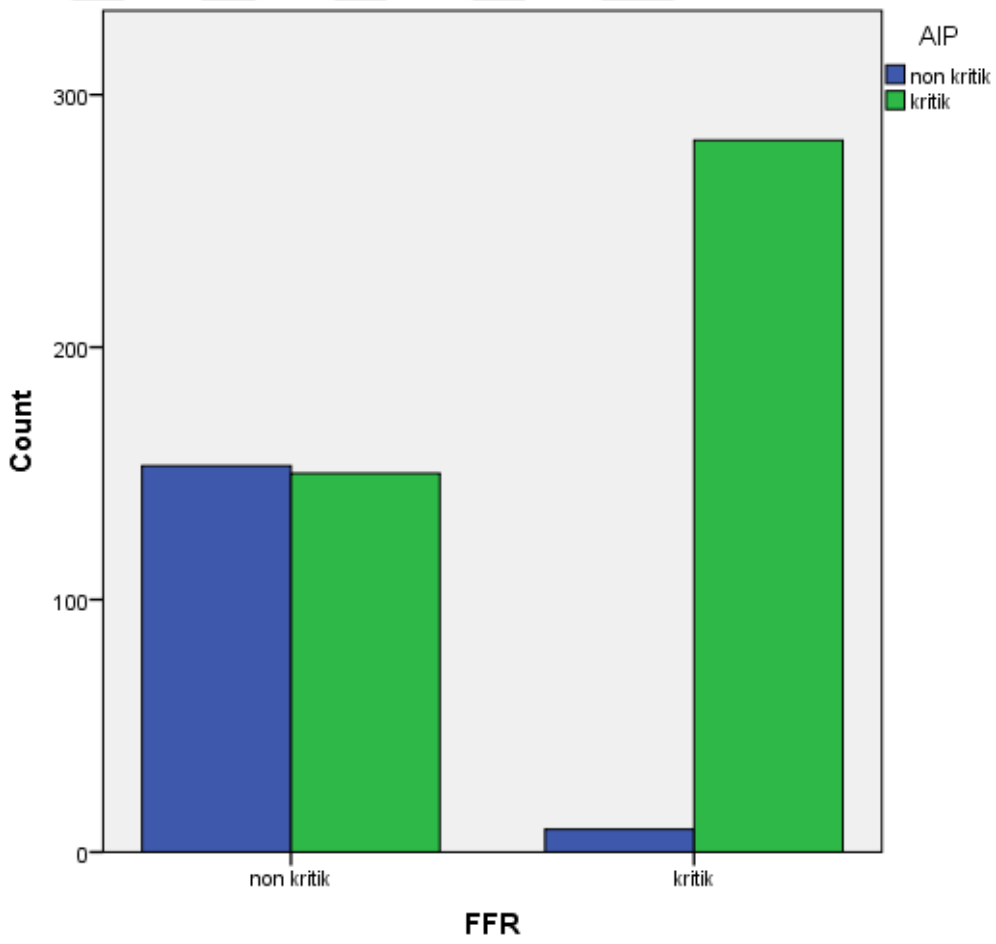
		Cinsiyet		HT		DM	
	FFR	Kadın	Erkek	Yok	Var	Yok	Var
AIP	r	-0,090	-0,012	-0,051	-0,012	-0,016	-0,048
	p	0,289	0,799	0,399	0,827	0,734	0,551
LDL	r	-0,054	-0,038	-0,079	0,001	-0,032	-0,023
	p	0,528	0,416	0,191	0,981	0,501	0,775

r: Korelasyon katsayısı

Hiperemik FFR ve AİP değerlerinin kritik ve nonkritik olarak sınıflandırılıp karşılaştırılmasında Chi-square testi kullanılmıştır. Hiperemik FFR ölçümü ≤ 0,80 kritik, AIP ölçümü > 0,21 kritik olarak kabul edilmiştir. AİP ile hiperemik FFR arasında anlamlı ilişki izlenmiş olup bu ilişki güçlü düzeydedir (r=0,532 p < 0,001).

Tablo 8. FFR ve AIP ölçümlerinin kritik ve non kritik karşılaştırılması

		FFR					
		Non Kritik	**Kritik**	**Toplam**	**X²**	**Sd**	**p**
AIP	**Non Kritik**	153	9	162			
	Kritik	150	282	432	168.160	1	**<0,001**
	Toplam	**303**	**291**	**594**			

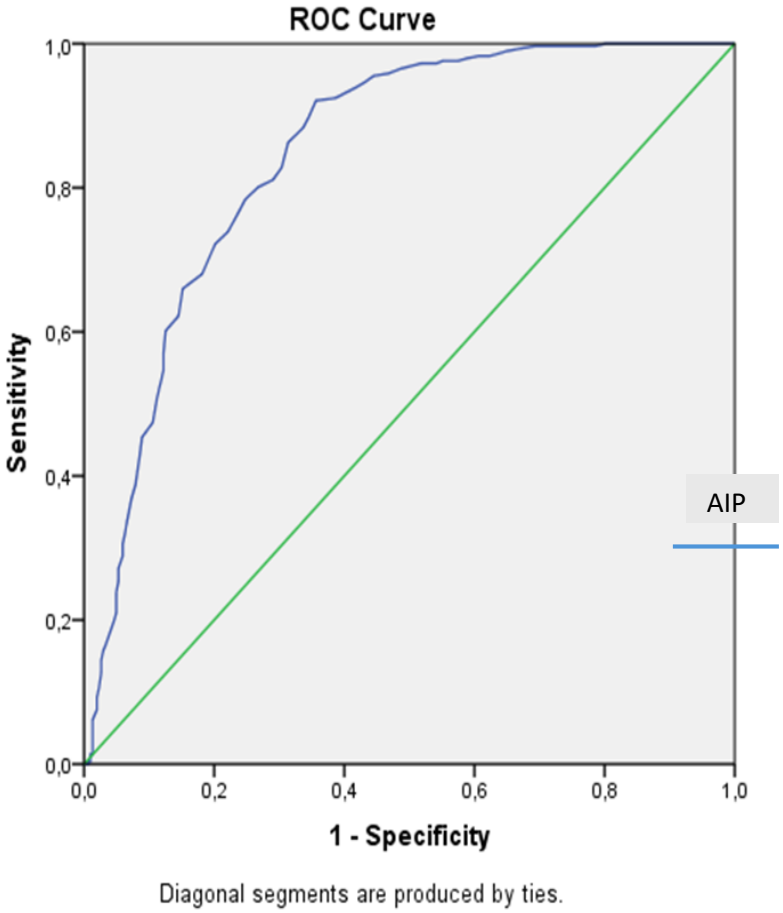


Şekil 11. AIP ve FFR histogramı

Ara lezyonlar için altın standart tanı yöntemi kabul edilen hiperemik FFR ile AIP değerlerinin kritik ve nonkritik olarak sınıflandırılıp karşılaştırılmasında ROC eğrisi analizi, AIP değerinin 0,355 kesim noktasında %76,6 duyarlılık ve %76,2 özgüllükle önemli fizyolojik şiddet için makul bir ayırıcı olduğunu gösterdi (eğri altındaki alan: .845, %95 güven aralığı: .813–.877, p < .001). Roc eğrisi Şekil 12 de gösterilmiştir.

Tablo 9. AIP ROC eğrisi analizi

RİSK FAKTÖRÜ	AUC(%95)	cut off	P	sensitivity%	specivity%
AIP	0.845 (0.813-0.877)	0,355	< 0,001	76.6	76,2



Şekil 12. AIP değişkeninin ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı (KAH), dünya genelinde en yaygın morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Tanı ve tedavi süreçlerinde kullanılan yöntemler arasında koroner anjiyografi, koroner arterlerdeki anatomik daralmaların görselleştirilmesi açısından altın standart olarak kabul edilmektedir. Ancak, koroner lezyonların fonksiyonel önemini değerlendirme açısından sınırlı kalmaktadır. Bu durum, klinik olarak anlamlı olmayan lezyonların gereksiz yere revaskülarize edilmesi ya da önemli hemodinamik etkileri olan lezyonların gözden kaçırılmasına yol açabilir.

KAH hastalarında koroner lezyonların fonksiyonel önemini değerlendirmek ve koroner girişimsel tedaviyi yönlendirmek için çeşitli stratejiler kullanılmaktadır. Bunlar arasında zengin kanıtlarla ile desteklenen FFR, fonksiyonel iskemiyi tespit etmede "altın standart" olarak ortaya çıkmıştır. Kanıtlar artmaya devam ettikçe, günümüzde yetkili kılavuzlar FFR'ı ara lezyonlar için IAönerisi olarak sınıflandırmıştır (90). Bu nedenle, ara stenotik lezyonların operatöre bağlı olarak değerlendirilmesi, girişimsel kardiyolojide artık kabul görmemektedir. FFR , bu orta derece darlıkların fonksiyonel rolünü daha iyi ayırt etmeyi sağlayarak hastalarımızın prognozunu da önemli ölçüde iyileştirmektedir.

Ayrıca FFR hem sağlık hem de hastalık durumunda koroner dolaşımda gerçekte neler olup bittiğine dair anlayışımız hakkında fikir veren ilginç bir metodolojidir. FFR, fonksiyonel olarak tam revaskülarizasyon kavramını, yani iskemik lezyonların revaskülarizasyonunu ve iskemik olmayanların tıbbi tedavisini desteklemektedir. Bunun için birçok çalışmada FFR<0,75 değeri indüklenebilir iskemi için eşik değer kabul edilmektedir. Ancak FFR ≤ 0,80 değeri %90'nın üzerinde doğruluk oranıyla koroner iskemiyi göstermektedir (82). Bizim çalışmamızda koroner iskemi için FFR eşik değeri olarak FAME çalışmasında da kullanılan ≤0,80 kullanılmıştır.

Çalışmamızda, FFR ölçümleriyle ilişkili biyobelirteçlerin potansiyelini araştırmak amacıyla, Aterojenik Plazma İndeksi'ni (AIP) değerlendirilerek, AIP'nin hemodinamik olarak anlamlı koroner lezyonlar üzerindeki aterosklerotik süreçleride

kapsayan spesifik bir patofizyolojik etkisinin olasılığı araştırılmıştır. Dolaşımdaki trigliserit (TG) ve yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C) seviyelerinin logaritmik oranı olarak hesaplanan AIP; kan dolaşımındaki aterojenik ve anti-aterojenik lipoproteinler arasındaki dengenin nicel bir ölçüsünü sağlayarak, bireyin kardiyovasküler sağlığı ve risk profili hakkında değerli bilgiler sağlar. Dahası, AIP'nin önemli bir faydası, öngörücü değerlerini artırdığı için hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeylerinin de üzerinde koroner arter hastalığının bağımsız belirteci olarak dikkate alınıbilmesidir. Özellikle AIP'nin, TG ve HDL konsantrasyonunun yanında LDL partikül boyutu ile ters orantılı olması KVH ile arasındaki ilişkisini açıklar (45). Çünkü küçük yoğun LDL-C'nin oksidatif hasara karşı çok hassas olduğu ve bu yüzden aterosklerotik lezyonlara neden olduğu gösterilmiştir. Bu sebeple, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı, kardiyovasküler olayları tahmin etmek için de AIP'yi güvenilir bir risk faktörü olarak önermiştir (51).

Son yıllarda, birçok araştırmacı biyobelirteçler ve FFR arasındaki ilişkiyi araştırarak nötrofil-lenfosit oranı, sistemik immün-inflamasyon indeksi ve asimetrik dimetilargininin, FFR ölçümü ile tespit edilen fonksiyonel olarak anlamlı koroner arter stenozunda bağımsız olarak ilişkili olduğunu göstermiştir. Diğer tarafdan AIP ile KVH arasındaki ilişki de, önceki epidemiyolojik çalışmalarda iyi bir şekilde doğrulanmıştır. Dahası, kanıtlar AIP'nin arteriyel sertlik, koroner arter kalsifikasyonunun ilerlemesi, hızlı koroner plak ilerlemesi, stent restenoz ve toplam koroner oklüzyon için bağımsız bir öngörücü olarak hizmet edebileceğini göstermektedir. (52)

Bu çalışmalar genel olarak AIP'in koroner arter hastalığının anatomik özellikleri ve yaygınlığı ile ilgilidir. Ancak, AIP ile koroner arter lezyonlarının foksiyonel şiddeti arasındaki ilişki üzerine bir çalışma yapılmadı. Bizim çalışmamızda yüksek AIP seviyeleri ile aterosklerotik plakların yol açtığı kritik obstriktif darlıklarda, FFR ile ölçülen düşük değerler arasında anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Bu ilişki, yüksek AIP seviyelerinin artmış aterosklerotik yük ve ilerleyen koroner plak instabilitesi ile ilişkisini ortaya koymaktadır.

En yüksek AIP değerleri, işlevsel olarak anlamlı stenozu olan hastalarda gözlendi. Özellikle son yayınlanan çalışmalara ek olarak, çalışmamız iskemi üreten

stenozlarda düşük FFR değerlerinin daha yüksek AIP değerleri ile ilişkili olduğunu gösterdi; bu ilişki AIP ile aterosklerotik yük ve aterosklerozun ilerlemesini göstermektedir. Böylece çalışmamızda AIP; KAH'ın anlamlı bir öngörücüsü olduğu bulunmuştur. Böylece bu çalışma, FFR ile belirlendiği gibi, fonksiyonel olarak önemli stenozların varlığında AIP düzeylerinde bir artış olduğunu doğrulayarak önemli aterosklerotik yükü olan hastaları daha iyi planlamaya ve belirlemeye yardımcı olabilir. AIP bu hastalığın erken tespiti için önemli bir belirteç olabileceği gibi, invaziv olmayan görüntüleme tekniklerinin etkinliğini artırmak için koroner arter stenozunu araştırmada bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Çalışmamızda, LDL-C, TG, HDL seviyeleri ile lezyonun işlevselliği arasında ilişki olmamasına rağmen AIP seviyesi kritik darlığı olan koroner hastalık grubunda anlamlı derecede yüksekti. Bu bilgilere dayanarak, optimum sonuçlara ulaşmak için lipid düşürücü tedavilerin hem LDL hem de TG ve HDL düzeylerinin tamamına göre düzenlenmesi gerektiği sonucuna varılabilir. Bulgularımız sonucunda, AIP'nin önemli bir faydası, öngörücü formülündeki hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeyleriniden bağımsız olarak aterojenik ve anti-aterojenin denge ile koroner arter hastalığının bağımsız bir belirteci olmasıdır. Bu çalışmamızda AIP, TG ve HDL değerlerinden daha çok kritik koroner arter darlıkların varlığıyla ilişkili olması nedeniyle, KVH riskini en aza indirmek için verilen hiperlipidemi tedavilerinde AIP değerlerindeki azalma hedef alınarak AIP kesme değerine göre ayarlama yapılabileceğini gösterebilir. Bunun için çalışmamızda yapılan Roc analizi ile elde edilen 0.35'lik kesim noktasında, AIP'nin %76,6 duyarlılığa sahip olduğunu bulduk, bu da indeksin hiperlipidemi tedavisini değerlendirmenin yanında bir tarama aracı olarak da uygulanabileceğini gösteriyor.. Önceki çalışmalar, AIP'nin KAH'i ayırt etmesi için çok çeşitli kesme noktaları sunmuştur. Çalışmaların çoğu AIP'yi ≥0.21 KAH için yüksek bir risk olarak sunmuştur. Bununla birlikte, Mahfouz ve meslektaşlarının Mısırlıların nüfusundaki 0.29'luk kesme noktası, farklı etnik kökenlerdeki eşiklerin çeşitliliğini göstermektedir. (96) Bu önemli farklılıklar, çalışma tasarımına, örneklem popülasyonuna ve KVH veya plak instabilitesi tanımlarına bağlanabilir. Genel olarak, AIP, plak in-stabilitesinin diğer klinik ve biyomedikal belirtilerine ek olarak, kardiyovasküler olaylara yatkın hastaları yönetmek için yoğunlaştırılmış yaklaşımlara karar vermek için bir tarama biyobelirteci olarak uygulanabileceği görülmektedir. FFR'ı takiben non-kritik kabul

edilerek ertelenmiş revaskülarizasyon, KAH hastalarında istenmeyen kardiyovasküler olaylarla ilişkili olabilmektedir. AIP, bu popülasyondaki uzun vadeli kardiyovasküler olayların güvenilir bir belirleyicisi olarak kullanılabilir.

AIP, hipertansiyon, DM ve metabolik sendrom dahil olmak üzere risk faktörlerinin kardiyovasküler olaylardaki insidansını ön gördürebileceği gibi KAH'da tüm nedenlere bağlı mortalitenin belirteci olarak tanıtılan yeni indeksler arasında da kabul edilmektedir (38). Öte yandan çalışmamızda DM ve hipertansiyonu olan ve olmayan hastalar arasında FFR değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.Bu çalışmada ayrıca hipertansiyon ve diyabetin koroner mikrovasküler yapı üzerindeki olumsuz etkilerinin, yalnızca FFR ölçümünü etkileyecek kadar güçlü olmayabileceği ve klinik olarak anlamlı farklılıkların ortaya çıkması için başka faktörlerin de gerekli olabileceği sonucuna varılmıştır.

DM' de erken bir anormallik olan endotel disfonksiyonu, aterosklerozun hızlı ilerlemesine katkıda bulunabileceği gibi yüksek kan basıncının da PET taraması ile değerlendirilen mikrovasküler anormallikler ve endotel disfonksiyonu ile ilişkili olduğu bilinmektedir. DM ile ilşkili dislipidemi, artmış non-HDL kolesterol ve küçük yoğunluklu LDL partikülleri ile karakterizedir. İnsülin direncinin varlığında, küçük yoğunluklu LDL partiküllerine sahip bireylerde endotel bağımlı vazodilatasyon bozulduğu gibi hiperemik FFR'da adenosine yanıt olarak koroner vazodilatasyonun azaldığı bulunmuştur. Risk faktörlerindeki bu bileşenlerin kümülatif etkisinin artarak tek bir bileşenin etkisinden daha belirgin olduğu zaman FFR ölçümünde bir fark yaratması beklenebilir. Bu nedenle, DM ve hipertansiyon gibi risk faktörleri olan hastalarda mikrovasküler anormallikler nedeniyle FFR ölçümünün güvenilirliğini sorgulamak makul bir yaklaşım olsa da bu faktörlerin birikimli etkileri ve aterosklerozun ilerlemesi üzerindeki rolleri dikkate alındığında, daha geniş ölçekli çalışmaların yapılması gerektiği anlaşılmaktadır.

6. SONUÇ

KAH etyolojisindeki en sık neden olan aterosklerozun patofizyolojisinden itibaren lipidlerin önemi göz önüne alınılarak değiştirilebilir risk faktörlerinden olan hiperlipidemi çalışmamızın esasını oluşturmuştur. AIP, yalnızca kolay hesaplanabilir ve invaziv olmayan bir parametre olmakla kalmayıp, aynı zamanda lipid profili değerlendirmelerinde TG, HDL ve LDL seviyelerinin ötesine geçerek, aterosklerozun biyolojik mekanizmalarına dair derinlemesine bilgi sunmaktadır. Dahası, yüksek bir AIP değeri koroner arter hastalığında kötü prognozla ilişkilidir. Bu çalışma, Aterojenik Plazma İndeksi'nin (AIP), koroner arter hastalığında (KAH) bağımsız bir öngörücü belirteç olarak kullanılabileceğini doğrulamıştır. Bulgularımız, AIP değerleri ile FFR yapılarak kritik kabul edilen obstrüktif stenoz arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda, AIP için belirlenen 0,35 kesim noktası hem tanısal hem de prognostik açıdan önemli bir eşik değeri temsil etmektedir. Bu eşik değerin, özellikle yüksek kardiyovasküler risk taşıyan bireylerde bir tarama aracı olarak kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu sonuç ilk kez elde edilmiş olmasına rağmen, AIP'nin KVH gelişimini öngörmedeki rolünü gösteren önceki çalışmalarla uyumludur.

Sonuçlarımız, AIP'nin koroner arter hastalığı yönetiminde kullanıma sunulması gerektiğini vurgulamaktadır. Lipid düşürücü tedavilerin hedeflerini belirlerken, yalnızca LDL seviyelerinin düşürülmesi değil, aynı zamanda AIP değerlerinin de optimize edilmesi gerektiği önerilmektedir. Özellikle, AIP seviyelerinin düşürülmesinin, kardiyovasküler olayların önlenmesinde etkili bir strateji olarak kullanılabileceği öngörülmektedir.

Gelecekte yapılacak olan prospektif çalışmalar, AIP'nin farklı popülasyonlarda ve klinik durumlarda doğruluğunu daha iyi anlamaya katkı sağlayabilir. AIP'nin, koroner arter hastalığı yönetimine yönelik risk değerlendirme algoritmalarına entegre edilmesi, klinik sonuçların iyileştirilmesine katkı sağlayacaktır.

Mevcut tüm çalışmalar, FFR ile değerlendirmenin günlük klinik uygulamalarda önemli bir araç olarak düşünülmesi gerektiğini göstermektedir. FFR değeri, ara stenozun fonksiyonel rolünü daha iyi ayırt etmeyi sağlayarak hastalarımızın prognozunu önemli ölçüde iyileştirmektedir. KAH'da lipidik plak materyallerin hem lokal darlıklarda hem de tüm damarlarda birikmesi ile hiperemiye bağlı vazoreaktiviteyi bozabileceği ve böylece FFR değerlerinin azalmasına neden olarak iskemiyi gösterebileceği bilinmektedir. Ancak HT, LVH ve DM' de görülen mikrovasküler disfonksiyon, vazodilatör yanıtların bozulmasına neden olabilen nispeten yaygın bir patofizyolojik durumdur. FFR bulgularını yorumlarken mikrovasküler disfonksiyonun etkisini ve diğer olası hata kaynaklarını göz önünde bulundurmak gerekir. FFR ölçümüyle ilgili çeşitli tuzaklar ve güvenilir olmadığı birkaç klinik durum olsa da FFR'a ilişkin mevcut klinik kanıtlar, kardiyologları bu aracı kateterizasyon laboratuvarında kullanmaya teşvik etmelidir.

KAYNAKLAR

1. Tanrıverdi B, Tetik Ş. Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri. Marmara Pharmaceutical Journal. 2017;21:1-9.
2. Braunwald, E., et al., Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. 2011, Philedelphia PA: Elsevier. p- 1281-1243.
3. Nichols, M., et al., European Cardiovascular Disease Statistics. 2012;12-15.
4. Zengin H. Pathogenesis of atherosclerosis Journal of Experimental and Clinical Medicine. J. Exp. Clin. Med., 2012;29: S101-S106
5. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. Circulation. 1998;97(23):2307-15.
6. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W, Jr., et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1995;15(9):1512-31.
7. Neumann FJ, Hochholzer W, Siepe M. [ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization 2018 : The most important innovations]. Herz. 2018;43(8):689-94.
8. Patel SA, Winkel M, Ali MK, Narayan KM, Mehta NK. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data. Ann Intern Med. 2015;163(4):245-53.
9. Genest JJ, Jr., Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. Circulation. 1992;85(6):2025-33.
10. Antonopoulos AS, Angelopoulos A, Papanikolaou P, Simantiris S, Oikonomou EK, Vamvakaris K, vd. Biomarkers of Vascular Inflammation for Cardiovascular Risk Prognostication: A Meta-Analysis. JACC Cardiovasc Imaging. 01 Mart 2022;15(3):460-71.
11. Tang WHW, Tong W, Troughton RW, Martin MG, Shrestha K, Borowski A, vd. Prognostic Value and Echocardiographic Determinants of Plasma Myeloperoxidase Levels in Chronic Heart Failure. J Am Coll Cardiol. 19 Haziran 2007;49(24):2364-70.
12. Chen C, Halkos ME, Surowiec SM, Conklin BS, Lin PH, Lumsden AB. Effects of homocysteine on smooth muscle cell proliferation in both cell culture and artery perfusion culture models. J Surg Res. 2000;88(1):26-33.
13. Amirabdollahian F., Haghighatdoost F. Anthropometric Indicators of Adiposity Related to Body Weight and Body Shape as Cardiometabolic Risk Predictors in British Young Adults: Superiority of Waist-to-Height Ratio. J. Obes. 2018;2018:8370304

14. Askhner P. Metabolic Syndrome as a Risk Factor for Diabetes. Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2010;8:407–412.

15. Berneis KK, Krauss RM. Metabolic origins and clinical significance of LDL heterogeneity. *J Lipid Res.* 2002; *43*: 1363–1379.

16. Sniderman AD. Applying apoB to the diagnosis and therapy of the atherogenic dyslipoproteinemias: a clinical diagnostic algorithm. *Curr Opin Lipidol.* 2004; *15*: 433–438.

17. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. Diabetes Care. 2005;28(7):1769-78.

18. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM, et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(8):2906-12.

19. Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM, Fox CS, Benjamin EJ, Polak JF, et al. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes. Diabetes. 2007;56(6):1718-26.

20. Saely CH, Koch L, Schmid F, Marte T, Aczel S, Langer P, et al. Adult Treatment Panel III 2001 but not International Diabetes Federation 2005 criteria of the metabolic syndrome predict clinical cardiovascular events in subjects who underwent coronary angiography. Diabetes Care. 2006;29(4):901-7.

21. Haim M, Benderly M, Brunner D, Behar S, Graff E, Reicher-Reiss H, et al. Elevated serum triglyceride levels and long-term mortality in patients with coronary heart disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry. Circulation. 1999;100(5):475-82.

22. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. JAMA. 2007;298(3):309-16.

23. Research and data to make progress against the world's largest problems [consultado 1 Dic 2020].

24. Ginsberg HN. Lipoprotein physiology. Endocrinol Metab Clin North Am. 1998 Sep 1;27(3):503–19

25. Rozing MP, Westendorp RGJ. Altered cardiovascular risk pattern of LDL cholesterol in older adults. Curr Opin Lipidol. 2023 Feb 1;34(1):22–6.

26. S. Santamarina-Fojo, C. Haudenschild, M. Amar The role of hepatic lipase in lipoprotein metabolism and atherosclerosis Curr Opin Lipidol., 9 (1989), pp. 211-219

27. I. Gerin, L. Clerbaux, O. Haumont, N. Lanthier, A.K. Das, C.F. Burant, *et al.* Expression of mi33 from an SREBP2 intron inhibits cholesterol export and fatty acid oxidation J Biol Chem., 285 (2010), pp. 33652-33661

28. J. Kzhyshkowska, C. Neyen, S. Gordon Role of macrophage scavenger receptors in atherosclerosis Immunobiology., 217 (2012), pp. 492-502

29. D. Castaño, C. Rattanasopa, V.F. MonteiroCardoso, M. Corlianò, Y. Liu, S. Zhong, *et al.* Lipid efflux mechanisms, relation to disease and potential therapeutic aspects Adv Drug Deliv Rev. (2020),

30. M.F. Linton, H. Tao, E.F. Linton, P.G. Yancey SR-BI: A multifunctional receptor in cholesterol homeostasis and atherosclerosis Trends Endocrinol Metabol., 28 (2017), pp. 461-472

31. W.J. Shen, S. Azhar, F.B. Kraemer SR-B1: A unique multifunctional receptor for cholesterol influx and efflux Annu Rev Physiol., 80 (2018), pp. 95-116

32. 49. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002, *106*, 3143–3421. doi: 10.1161/circ.106.25.3143

33. P.P. Toth Familial hypercholesterolemia and lipoprotein(a): Unraveling the knot that binds them J Am Coll Cardiol., 75 (2020), pp. 2694-2697

34. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Boren J, Andreotti F, Watts GF et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status Eur Heart J. 2010 Dec;31(23):2844-53. doi: 10.1093/eurheartj/ehq386. Epub 2010 Oct 21

35. Goldstein JL, Brown MS. A Century of cholesterol and coronaries: From plaques to genes to statins. Cell. 2015 Mar 26;161(1):161–72.

36. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017 Aug 21;38(32):2459-2472. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144

37. Guedeney P, Claessen BE, Kalkman DN, Aquino M, Sorrentino S, Giustino G, et al. Residual inflammatory risk in patients with low LDL cholesterol levels undergoing percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol. (2019) 73:2401–9. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.077

38. Edwards MK, Blaha MJ, Loprinzi PD. Atherogenic index of plasma and triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio predict mortality risk better than individual cholesterol risk factors, among an older adult population. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:680–1.

39. M.K. Edwards, M.J. Blaha, P.D. Loprinzi Atherogenic Index of Plasma and Triglyceride/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio Predict Mortality Risk Better Than Individual Cholesterol Risk Factors, Among an Older Adult Population

40. Song P, Xu L, Xu J, Zhang HQ, Yu CX, Guan QB, et al. Atherogenic index of plasma is associated with body fat level in type 2 diabetes mellitus patients. *Curr Vasc Pharmacol.* 2018;16:589–95.

41. Gaál K, Tarr T, Lőrincz H, Borbás V, Seres I, Harangi M, et al. High-density lipopoprotein antioxidant capacity, subpopulation distribution and paraoxonase-1

activity in patients with systemic lupus erythematosus. *Lipids Health Dis.* 2016;15:60.

42. Pirillo A, Catapano AL, Norata GD. HDL in infectious diseases and sepsis. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;224:483–508.
43. Aim-High Investigators. (2011). Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *New England Journal of Medicine*, *365*(24), 2255-2267
44. Brunzell JD, Hokanson JE. Dyslipidemia of central obesity and insulin resistance. *Diabetes Care.* 1999;22 Suppl 3:C10–3.
45. M. Dobiasova AIP--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice
46. Ivanova EA, Myasoedova VA, Melnichenko AA, Grechko AV, Orekhov AN. Small dense low-density lipoprotein as biomarker for atherosclerotic diseases. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:1273042.
47. Liou L, Kaptoge S. Association of small, dense LDL-cholesterol concentration and lipoprotein particle characteristics with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. (2020) 15:e0241993. doi: 10.1371/journal.pone.0241993
48. Ikezaki H, Lim E, Cupples LA, Liu CT, Asztalos BF, Schaefer EJ. Small dense low-density lipoprotein cholesterol is the most atherogenic lipoprotein parameter in the prospective framingham offspring study. J Am Heart Assoc. (2021) 10:e019140.
49. Kanonidou C. Small dense low-density lipoprotein: analytical review. Clin Chim Acta. (2021) 520:172–8. doi: 10.1016/j.cca.2021.06.012
50. Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, et al. Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. Circulation. 2006;113(1):20–29.
51. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report
52. Kim S.H., Cho Y.K., Kim Y.-J., Jung C.H., Lee W.J., Park J.-Y., Huh J.H., Kang J.G., Lee S.J., Ihm S.-H. Association of the Atherogenic Index of Plasma with Cardiovascular Risk beyond the Traditional Risk Factors: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2022;21:81. doi: 10.1186/s12933-022-01522-8.
53. Norata GD, Raselli S, Grigore L, Garlaschelli K, Vianello D, Bertocco S, et al. Small dense LDL and VLDL predict common carotid artery IMT and elicit an inflammatory response in peripheral blood mononuclear and endothelial cells. *Atherosclerosis.* 2009;206:556–62.
54. Cure MC, Tufekci A, Cure E, Kirbas S, Ogullar S, Kirbas A, et al. Low-density lipoprotein subfraction, carotid artery intima-media thickness, nitric oxide, and tumor necrosis factor alpha are associated with newly diagnosed ischemic stroke. *Ann Indian Acad Neurol.* 2013;16:498–503.

55. G. Cai, W. Liu, S. Lv, *et al.* Gender-specific associations between atherogenic index of plasma and the presence and severity of acute coronary syndrome in very young adults: a hospital-based observational study Lipids Health Dis, 18 (2019), p. 99

56. Lilly LS, Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascularmedicine: Elsevier Health Sciences; 2012.

57. Members WG, Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. 21. Glossary. 2008;117(4):e25-e146

58. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner MJEhj. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. 2015;36(40):2696-705.

59. Onat A, Karabulut A, Esen A, Uyarel H, Ozhan H, Albayrak S, et al. Analysis of all-cause mortality and coronary events in the Turkish Adult Risk Factor Survey

60. Ford TJ, Corcoran D, Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. Heart 2018;104:284.

61. Camici P.G., Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N. Engl. J. Med.* 2007; **356**(8):830–840. doi: 10.1056/NEJMra061889.

62. William P. Santamore and William J. Corin. Cardiac Output and Regional Flow in Health and Disease. Cardiac Output and Regional Flow in Health and Disease. 3–29

63. Berne RM. Cardiac nucleotides in hypoxia: possible role in regulation of coronary blood flow. Am J Physiol 1963;204:317-322

64. Katori M, Berne RM. Release of adenosine from anoxic hearts. Relationship to coronary flow. Circ Res 1966;19:420-425

65. 11. Kern MJ. Coronary physiology revisited: practical insights from the cardiac catheterization laboratory. Circulation 2000;101:1344-1351

66. Hillis LD, Braunwald E. Coronary-artery spasm. N Engl J Med. 1978;299(13):695-702.

67. Crea F, Camici P, De Caterina R, Lanza GJEtoc. Chronic ischaemic heart disease. 2006

68. Qaseem A, Fihn SD, Dallas P, Williams S, Owens DK, Shekelle PJAoim. Management of stable ischemic heart disease: summary of a clinical practice guideline from the American College of Physicians/American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American Association for Thoracic Surgery/Preventive Cardiovascular Nurses Association/Society of Thoracic Surgeons. 2012;157(10):735-43.

69. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman AJJCI. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. 2015;8(11):1445-53.

70. Sara JD, Widmer RJ, Matsuzawa Y, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman AJJCI. Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patients with chest pain and nonobstructive coronary artery disease. 2015;8(11):1445-53.

71. Campeau LJC. Grading of angina pectoris. 1976;54(3):522-3.

72. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, vd. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2020;41(3):407-77.

73. Baim DS. Cardiac catheterization history and current practice standards]. Şahin M, çeviri editörü. Grossman's Kardiyak Kateterizasyon Anjiyografi ve Girişim. 7. Baskı. İstanbul: Nobel Kitapevi; 2007;3-13.

74. Garrone P, Biondi-Zoccai G, Salvetti I, Sina N, Sheiban I, Stella PR, et al. Quantitative coronary angiography in the current era: principles and applications. Journal of interventional cardiology. 2009;22 (6):527-36.

75. Götberg M, Cook CM, Sen S, Nijjer S, Escaned J, Davies JE. The Evolving Future of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve. J Am Coll Cardiol. 2017;70(11):1379-1402.

76. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al.ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of theAmerican College of Cardiology/American Heart Association Task Force on PracticeGuidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). Journal of the American College of Cardiology. 2002;40 (8):1531-40.

77. Bluemke DA, Achenbach S, Budoff M, Gerber TC, Gersh B, Hillis LD, et al. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the american heart association committee on cardiovascular imaging and intervention of the council on cardiovascular radiology and intervention, and the councils on clinical cardiology and cardiovascular disease in the young. Circulation. 2008;118 (5):586-606

78. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons; American Association for Clinical Chemistry. 2014

79. Patel MR, Calhoon JH, Dehmer GJ, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/STS 2017 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2212-41. 10.1016/j.jacc.2017.02.001

80. C. Oviedo, A. Maehara, G.S. Mintz, *et al.* Intravascular ultrasound classification of plaque distribution in left main coronary artery bifurcations—where is the plaque really located? Circ. Cardiovasc. Interv., 3 (2010), pp. 105-112

81. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: Task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) *Eur Heart J.* 2010;31:2501–2555.

82. Pijls NH, Van Gelder B, Van der Voort P, Peels K, Bracke FA, Bonnier HJ, et al. Fractional flow reserve: A useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. Circulation 1995; 92: 3183–3193.

83. Pijls NH, D Bruyne B. Coronary Pressure. Dortecht: Kluwer Academic Publishers. 1997:206.

84. Yıldırır A. Nasıl yapalım? / Girişimsel Kardiyoloji / Fraksiyonel akım yedeği (FFR) ölçümüne

85. Bavry AA, Elgendy IY, Petersen JW. Outcomes associated with fractional flow-guided revascularization: a meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2014;37:610–617.

86. Ragosta M. The clinical assessment of coronary flow reserve in patients with coronary artery disease. Journal of nuclear cardiology: official publication of the American Society of Nuclear Cardiology. 2004;11 (6):651-5.

87. Pijls NH, De Bruyne B. Coronary pressure measurement and fractional flow reserve. Heart 1998;80:539-542.

88. Murphy J , HansenP, BhindiR, FigtreeG, NelsonG, WardM. Cost benefit for assessment of intermediate coronary stenosis with fractional flow reserve in public and private sectors in Australia. Heart Lung Circ., 23(9), 807–810 (2014).

89. Johnson NP , TóthGG, LaiDet al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes. J. Am. Coll. Cardiol., 64(16), 1641–1654 (2014).

90. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. J Am Coll Cardiol 2010; 56: 177–184.

91. Çimci M, Degrauwe S, Roffi M, Musayeb Y, Karadağ B, Iglesias JF. Instantaneous Wave-Free Ratio: Novel Adenosine-Free Method to Assess Intracoronary Physiology. Turk Kardiyol Dern Ars. 2023;51(1):56-62.

92. Dedemoğlu M, Aksoy E. Higher Gensini Angiographic Score Predicts Poor Outcomes in High Weight Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. Fırat Tıp Dergisi/Firat Med J 2019; 24 (4): 205-210

93. Gadallah S, Thaker KB, Kawanishi D, Mehra A, Lau S, Rashtian M, et al. Comparison of intracoronary Doppler guide wire and transesophageal echocardiography in measurement of flow velocity and coronary flow reserve in the left anterior descending coronary artery. Am Heart J 1998;135:38-42.

94. Hamasaki S, Al Suwaidi J, Higano ST, Miyauchi K, Holmes DR Jr, Lerman A. Attenuated coronary flow reserve and vascular remodeling in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. J Am Coll Cardiol 2000;35:1654-1660.

95. Yokoyama I, Ohtake T, Momomura S, Nishikawa J, Sasaki Y, Omata M. Reduced coronary flow reserve in hypercholesterolemic patients without overt coronary stenosis. Circulation 1996;94:3232-3238.

96. Mahfouz R, Goda M, Galal I, Ghareeb M. Utility of atherogenic index of plasma in predicting plaque burden in patients with chest pain and intermediate pretest probability of coronary artery disease. *J Clin Exp Cardiol.*