

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ



**KORONER ANJİYOGRAFİDE İZOLE OSTEAL DİAGONAL ARTER
HASTALIĞI SAPTANAN HASTALARIN ANGİNA SIKLIKLARININ VE UZUN
DÖNEM TAKİPLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Akın TORUN

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Kocaeli 2021

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**KORONER ANJİYOGRFİDE İZOLE OSTEAL DİAGONAL ARTER
HASTALIĞI SAPTANAN HASTALARIN ANJİNA SIKLIKLARININ VE UZUN
DÖNEM TAKİPLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.AkınTORUN

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Burak AÇAR

Ana Bilim Dalı Başkanı: Prof. Dr. Ayşen AĞAÇDİKEN AĞIR

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Kocaeli 2021

Etik Kurul Onay Tarihi ve Proje No:

18/03/2021 - 2021/108

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	vi
1 GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2 GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Koroner Arter Hastalığı ve Diagonal arter.....	3
2.1.1 Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi.....	3
2.1.2 Koroner Arter Anatomisi.....	4
2.1.3 Koroner Arter Hastalığı Patofizyolojisi.....	5
2.1.4 Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri.....	6
2.1.5 Koroner Arter Hastalıklarında Klinik.....	12
2.2 Koroner ve Diagonal Arter Hastalığı Tanı yöntemleri.....	14
2.2.1 Elektrokardiyografi.....	14
2.2.1.1 Efor testi.....	14
2.2.2 İnvazif angiografi.....	15
2.2.3 Bilgisayarlı tomografi.....	16
2.2.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme.....	16
2.2.5 Ekokardiyografi.....	17
2.2.5.1 Stres Eko.....	18
2.2.6 Nükleer Yöntemler.....	18

2.3 Koroner Arter Hastalığı Tedavi Yöntemleri.....	19
2.3.1 Fibrinolitik tedavi.....	19
2.3.2 İnvaziv Tedavi Yaklaşımları.....	19
2.3.2.1 Perkütan Translüminal Koroner Anjioplasti.....	19
2.3.2.2 Çıplak metal stentler.....	20
2.3.2.3 İlaç kaplı stentler.....	20
2.3.2.4. Aterektomi.....	20
2.3.2.5 Trombektomi.....	20
2.3.2.6 Bifurkasyon Lezyonlarında Kullanılan Teknikler.....	20
2.3.2.7 İzole Osteal Diagonal Darlıklarına Yaklaşım.....	22
2.3.3 Medikal Tedavi.....	24
2.3.3.1 Antiagreganlar.....	24
2.3.3.2 Antikoagülanlar.....	25
2.3.3.3 Lipid düşürücü terapi.....	26
2.3.3.4 Beta Blokerler.....	26
2.3.3.5 Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri.....	26
2.3.3.6 Anjiyotensin reseptör blokerleri.....	27
2.3.4.7 Antianjinal tedaviler.....	27
3 HASTALAR VE YÖNTEM.....	29
3.1 Çalışma Dizaynı.....	29
3.2 Koroner Anjiyografi.....	29
3.3 Hasta Seçimi ve Yöntem.....	30

3.4 Tanımlamalar.....	31
3.5 İstatistiksel Analiz.....	34
4 BULGULAR.....	35
4.1 Hastaların Başvuru Bilgileri.....	35
4.2 Hastaların Başvuru Verilerinin Tedavi Gruplarına Göre Karşılaştırılması.....	36
4.3.Hastaların Anjiyografik Bulgularının Karşılaştırılması.....	37
4.4. Hastaların Takip Verilerinin Tedavi Gruplarına Göre Karşılaştırılması.....	38
4.5 Hastaların Takiplerinde Anjina Varlığına Göre Karşılaştırılması.....	40
5 TARTIŞMA.....	43
6 SONUÇ.....	46
7 ÖZET.....	47
8 SUMMARY.....	48
9 KAYNAKLAR.....	49

TEŞEKKÜR

Öncelikle hem asistanlık sürecimde hem tez sürecimde sabırla ve güleryüzüyle hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, hekimliği ve karakteriyle hep örnek aldığım bir doktor ve insan olan saygıdeğer hocam ve abim Doç.Dr.Burak ACAR'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca bana emek veren, her konuda yardımlarını esirgemeyen hocalarım; Prof.Dr.Ayşen AĞAÇDİKENAĞIR, Prof.Dr.Ahmet VURAL, Prof.Dr.Tayfun ŞAHİN, Prof.Dr.Umut Yengi ÇELİK YURT, Prof.Dr.Ertan URAL, Prof.Dr.Teoman KILIÇ, Doç.Dr.Göksel KAHRAMAN, Doç.Dr.Kurtuluş Karaüzüm, Dr.Öğr. Üyesi İrem KARAÜZÜM'e,

Birbirimize saygı sevgimizin eksik olmadığı, her zaman dayanışma içerisinde olduğumuz asistan arkadaşlarıma,

Kendilerini tanımaktan ve birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum kardiyoloji kliniğine bağlı tüm servis ve poliklinik çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde her türlü desteklerini gördüğüm her zaman yanımda olan annem DEMET TORUN, babam ABDÜLKADİR TORUN ve kardeşim DİLANUR TORUN'a,

Ve en büyük dayanağım olan sevgili eşim REYYAN ŞEYMA TORUN'a,

Tüm kalbimle teşekkür eder sevgi ve saygılarımı sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
ADEİ	Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AKD	Avrupa Kardiyoloji Derneği
BT	Bilgisayarlı tomografi
CRP	C-reaktif protein
DM	Diyabetes mellitus
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
GLP	Glucagon-like peptide-1
KAG	Kontrastlı anjiyografik görüntüleme
KAH	Koroner arter hastalığı
KAS	Koroner arter stentleme
KVH	Kardiyovasküler hastalık
KVS	Kardiyovasküler Sistem
LAD	Sol Ön İnen Arter
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
MI	Miyokard İnfarktüsü
MR	Manyetik rezonans
NO	Nitrik oksit
PKG	Perkütan koroner girişim
PTCA	Perkütanöz translüminal koroner anjioplasti
PCSK	Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin
SGLT	Sodium–glucose cotransporter 2
USAP	Unstabil anjina pektoris
VKİ	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: LAD ve diagonal arter gösterimi.....	4
Şekil 2: Diagonal arter açılanması	4
Şekil 3: Medina sınıflaması gösterimi.....	5
Şekil 4: Ateroskleroz patofizyolojisinin gösterimi.....	6
Şekil 5: Sol ventrikül segmentleri.....	17
Şekil 6: Antianjinal tedavilerin klinik kullanımları.....	28
Şekil 7: Diagonal 1 ve 2 ostiumlarında görülen sırasıyla %70 ve %80 darlıklar.....	31
Şekil 8: Diagonal 1’de görülen %80 darlık.....	32
Şekil 9: Diagonal 2’de görülen %80 osteal darlık.....	32

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Kanada Kalp Derneği Anjina Skorlaması.....	13
Tablo 2: Geleneksel Anjina Kliniği Sınıflaması.....	13
Tablo 3: Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Başvuru Parametreleri.....	36
Tablo 4: Hastaların Başvuru Verilerinin Tedavi Gruplarına Göre Karşılaştırılması.....	37
Tablo 5: Hastaların Anjiyografik Bulgularının Karşılaştırılması.....	38
Tablo 6: Hastaların Takip Verilerinin Tedavi Gruplarına Göre Karşılaştırılması.....	40
Tablo 7: Hastaların Takiplerinde Anjina Varlığına Göre Karşılaştırılması.....	42

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıkları dünya çapında ölümlerin en sık ve yaygın nedenleri arasında başta gelmektedir. Bunlardan da koroner arter hastalığı en büyük grubu oluşturmaktadır. Global olarak tüm ölümlerin %31,5'u kardiyovasküler hastalık nedenlidir⁽¹⁾.Günümüzde artan ortalama yaş ve sosyal yaşam alışkanlıklarındaki değişiklikler kardiyovasküler hastalıkların gelişimi açısından riski yükseltmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar arasındaki oranlara baktığımız zaman yaklaşık %32 sini koroner arter hastalığı oluşturmaktadır. Ülkeler adına ciddi bir ekonomik maliyeti de beraberinde getirmektedir⁽²⁾. KAH etyolojisi multifaktöriyel parametrelerden oluşmaktadır. Yıllar içinde gelişen önleyici yaklaşımlar ve tedavi seçenekleri ile günümüzde KAH ile daha etkin mücadele gösterilmektedir.

Koroner arter hastalıklarında seçilecek tedavi seçeneği lezyonun yeri ve hasta şartlarına göre değişiklik gösterebilmektedir. İnvazif anjiyografi sonrası anlamlı görülmesi durumunda balon/stent uygulamalarıyla koroner arter darlıklarına müdahale prognozda olumlu etkiler yaratmaktadır. Koroner arter stentleme sonrası ise hastada sıkı bir medikal tedavi ve sosyal yaşam değişikliği önerilmektedir.

Görüntülemeler ciddi darlığı olan ve kalp kasında semptomatik iskemi/hasar oluşturan ana damar ve yan dal hastalıklarında KAS sıklıkla uygulanan tedavi seçeneği olarak öne çıkmaktadır. Lezyon özelliklerine göre balonlama, aspirasyon veya medikal tedavi seçenekleri mevcuttur.

İzole osteal diagonal darlıkları anatomik özellikleri gereği tedavi seçiminin zorlu olduğu lezyonlardır. Genel olarak koroner arter hastalığında ideal tedavi yaklaşımı en iyi prognozu hedeflemekle kalmayıp olası intra operatif ve post operatif risklerin azaltılmasını da amaçlamaktadır. Tedavi seçeneğini belirlerken tıbbi fayda-zarar ihtimalleri değerlendirilmeli ve karar tıbbi faydanın yani prognozun daha önde olduğu tedavi seçeneği lehinde şekillendirilmelidir. İzole diagonal arter hastalarında temel olarak tedavi seçenekleri; girişim ve medikal tedavi olarak öne çıkmaktadır. Diagonallerin LAD ana gövdesi ile ilişkisi düşünüldüğünde osteal diagonal darlıklarda girişimsel tedavi seçeneği ana damarda oluşabilecek lezyonlara zemin hazırlayabilir. Bununla birlikte medikal tedavi seçeneği ise

mevcut semptomları düzeltmede suboptimal kalabilir. Hasta bazlı yaklaşıma ek olarak mevcut klinik tecrübelerin ve takip süreçlerinin ortaya konması izole osteal damar lezyonlarında ideal tedavi yaklaşımının seçilebilmesi konusunda büyük önem arz etmektedir.

Bu çalışmayı tercih etmemizde iki temel unsur mevcuttur. Bunlardan ilki aterosklerotik lezyonların doğası gereği izole olarak diagonalde görülmelerinin ve bunun da damarın osteal kısmında yer almasının sık rastlanan bir durum olmamasıdır. Literatüre baktığımız zaman izole osteal arter lezyonlarında yapılmış çok az sayıda çalışma görülmektedir. Lezyonun izole ve osteal halinin KAG hastalarında çok fazla görülmemesi literatürde mevcut iki çalışmada ulaşılan hasta sayısını kısıtlamaktadır. Bu nedenle konu ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu çalışmaların ve dolayısıyla analiz edilen hasta sayısının artması ileride ortak bir tıbbi yaklaşım geliştirmeye katkı sağlayacaktır.

Çalışmayı oluşturmamızdaki ikinci unsur ve asıl amacımız ise tedavi kararındaki ikilemi aydınlatmaktır. Zira günlük pratikte her iki tedavi kolunda kendi içinde faydalar ve olası kısa ve uzun dönem riskler barındırması nedeniyle anjiyografi laboratuvarında nihai karar vermek kolay olmamaktadır. Bu çalışmada planımız izole osteal diagonal arter hastalığının sıklığını araştırmanın yanı sıra ve temel olarak medikal tedavi ve KAG kollarına ayrılan hastaların klinik özelliklerinin belirlenmesi ve takip süreçlerinin kıyaslanmasıdır. Her iki tedavi kolundaki olası fayda/zarar dengesini tespit etmek ve kardiyovasküler semptomları ortaya koymak ideal tedavi yaklaşımını tespit etmeyi sağlayarak bu tür hastalarda alınacak tedavi kararını belirlerken elimizi güçlendirecektir.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Koroner Arter Hastalığı ve Diagonal arter

2.1.1 Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi ve Demografisi

Kardiyovasküler hastalıklar hem gelişmiş hem de gelişmemiş ülkelerde en sık ölüm nedenidir. Yıllık yaklaşık olarak 20 milyon ölüme yol açmaktadır⁽¹⁾. Cinsiyetler arasında değerlendirdiğimizde yedinci dekatta her iki cinsiyette KAH sıklığı benzer olmakla birlikte premenopozal dönemdeki kadınlarda nispeten düşüktür⁽³⁾. Koroner arter hastalıklarının arasında izole diagonal sıklığı ile ilgili net veriler ise mevcut değildir. Mevcut küçük bir çalışmada izole diagonal arter hastalığının sıklığı %0,5 olarak belirlenmiştir⁽⁴⁾.

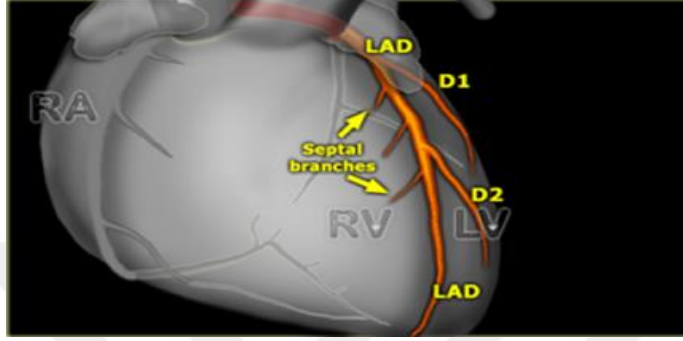
Bu yüksek hastalık oranları aynı zamanda büyük bir maliyeti de beraberinde getirmekte. Almanya ve Fransa verilerini incelediğimizde akut koroner sendrom sonrası 1 yıllık ortalama harcama €1042 ve €1784 arasındadır⁽²⁾. Gelişmekte olan ülkelere baktığımızda bu harcamalar farklılık gösterebilmektedir.

Ülkemizde içinde olduğu, 17 merkezde yapılan EUROASPIRE-IV çalışmasında koroner olay sırasındaki ortalama yaş 58,8 olup aynı merkezlerde 3 yıl önce yapılan çalışmada 60,5 olan ortalama yaşa göre düşüş izlenmiştir. Bu çalışmada diğer Avrupa ülkelerindeki ortalama yaş ise 62,5 olarak tespit edilmiş⁽⁵⁾.

Son 10 yılda yapılan araştırmalarda ise özellikle gelişmiş ülkelerde myokardiyal infarktüs ve kardiyovasküler ölümlerde azalma izlenmiştir. Bazı gözlemsel çalışmalar akut koroner sendromda mortalite oranındaki düşüşün %50 kadar çarpıcı seviyede olduğu gösterilmiştir. Düşüş aynı zamanda etkin önleyici korumanın ve gelişen tedavi seçeneklerinin başarısını ortaya koymaktadır⁽⁶⁾.

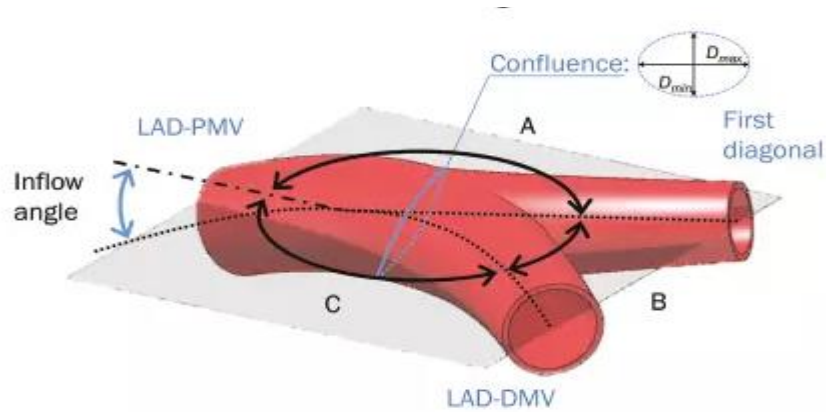
2.1.2 Koroner Arter Anatomisi

Diagonal arterler sol inen arterin (LAD) yan dallarıdır (şekil 1). Genel olarak bifurkasyon sonrası laterale yönelip sonrasında da apikala uzanan bir seyir izlerler. Diagonal arterlerin ana gövdeden çıkış yerleri, çıkış açıları, uzunlukları ve çapları hastadan hastaya değişiklik gösterebilmektedir.



Şekil 1: LAD ve Diagonal arter gösterimi

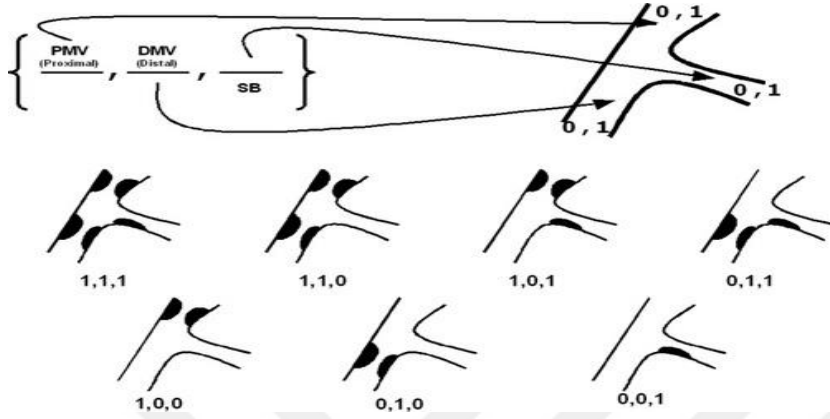
Yapılan bir çalışmada⁽⁷⁾ LAD gövdesiyle diagonal arter arasındaki ortalama açı diagonal referans alınarak lad ana gövdenin distal devamlılığına 51,5 derece (B açısı), yine diagonal referans alınarak lad ana gövdenin proksimal devamlılığına 143,8 derece (A açısı) olarak gösterilmiştir(şekil 2). Osteal kavramı ise koroner damarların ilk 3 mmlık bölgesi için kullanılmaktadır.



Şekil 2: Diagonal arter açılanması⁽⁷⁾

Osteal diagonal arter lezyonlarına sıklıkla LAD gövde lezyonları eşlik etmektedir. Bu lezyonlar bifurkasyon lezyonu olarak isimlendirilmektedir. Bifurkasyon lezyonlarında güncel olarak kullanılan sınıflama ise Medina sınıflamasıdır. Bu sınıflamada lezyon varlığı

1 yokluğu ise 0 ile kodlanır. Tanımlamada üçlü sistem kullanılmaktadır. Sırasıyla kodlar yan dalı anatomik referans olarak proksimal ana gövde, distal ana gövde ve yan dalı ifade etmektedir ⁽⁸⁾. Bunun haricindeki lezyonlar izole diagonal arter darlığı olmamaktadır ve LAD ana gövde lezyonlarını da içermektedir.



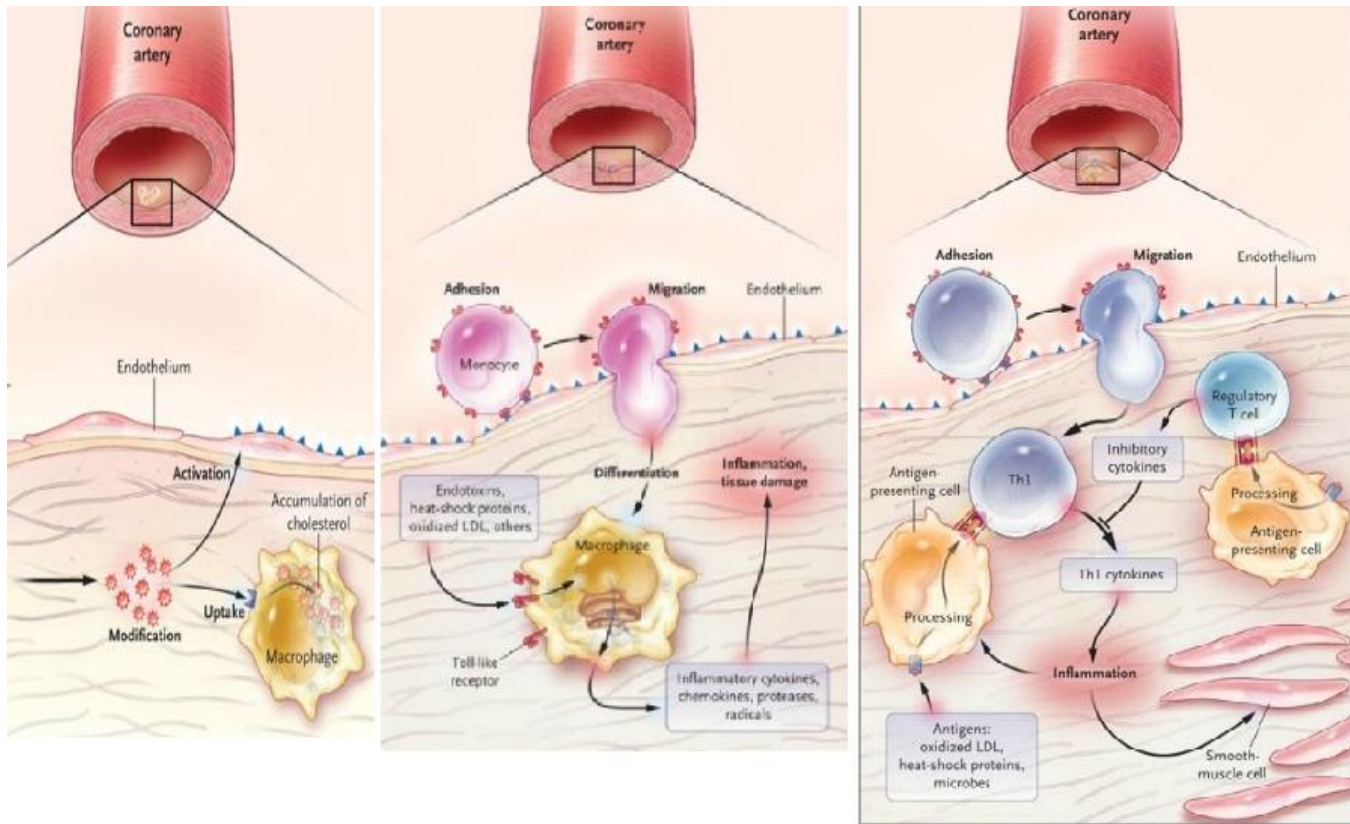
Şekil 3: Medina sınıflaması gösterimi

2.1.3 Koroner Arter Hastalığı Patofizyolojisi

Koroner arter darlıklarında ateroskleroz genel olarak bakıldığında esas sorumlu olarak görülmekte. Bu mekanizmanın gelişimde endotelial disfonksiyon pivot konumdadır. Endotel kalpten başlayarak en küçük arteriollere kadar tüm vücuda yayılan bir yapıdır. Bir çok vazoreaktif maddenin salınımının yanında vasküler tonus ve remodellingte birincil rol oynamaktadır. Kardiyovasküler risk faktörler endotelial yüzeyde hasara neden olarak vasküler tonus değişiklikleri, trombotik disfonksiyon, düz kas proliferasyonu ve lökosit adezyonu ve migrasyonuna sebep olabilir ⁽⁹⁾.

Disfonksiyone endotel lipoproteinlere, adezyon moleküllerine ve diğer plazma komponentlerine karşı geçirgenlik artışına yol açmaktadır. Bu durum monositlerin ve T hücrelerinin endotelial yüzeye migrasyonlarını ve birikimlerini sağlar. İntimada proteoglikanlara bağlanan lipoproteinlerin oksidatif stres ve diğer kimyasal modifikatörlere karşı duyarlılığı artmıştır. Bu LDL moleküllerine yanıt olarak vasküler endotelial ve düz kas hücreleri monosit kemotaktik protein-1 and makrofaj koloni stimulanfaktör salınımıyla

monosit kemotaksisini, adezyonunu ve makrofaja farklılaşmayı arttırmaktadır. İyonize lipid yüklü parçacıkları ile yüklenen monosit ve makrofajlar yağlı çizgilenmelere neden olur. Temel patolojik özelliğiyle bu yapı fibröz bir cap ve iç kısımda geniş bir lipid havuzundan oluşmaktadır. Artmış makrofaj infiltrasyonu ve apaptoz nekrotik çekirdeğin büyümesiyle sonuçlanır. Devam eden kümülatif süreç farklı derecelerde koroner darlıklar yaparak ve miyokardiyal perfüyonu etkileyen seviyelere ulaştığında ise çeşitli semptomlarla izlenebilmektedir. Endotel disfonksiyonuyla başlayan süreç ateromplakların rüptür ve erozyonuyla akut koroner sendrom olarak karşımıza çıkmaktadır⁽¹⁰⁾.



Şekil 4: Ateroskleroz patofizyolojisinin gösterimi

2.1.4 Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Ateroskleroz etyolojisi multifaktoriyel olup bu faktörlerin kümülatif etkisiyle uzun süre içerisinde şekillenmektedir. Genel olarak bakıldığında endotel disfonksiyonu ile başlayan süreçte her bir faktör çeşitli seviyelerde patolojik etki sağlamaktadır.

Aterosklerozun klinik olarak semptomatik olana kadar ki geçen sürede etyolojik faktörlerin şiddet ve süresi hastalığın seyrinde rol almaktadır. Aynı zamanda bu etkenler hem primer korumada hem de sekonder korumadaki tedavi hedeflerimiz arasındadır. Bazı etyolojik faktörler aşağıda ele alınmıştır;

Hipertansiyon: ESC tarafından belirlenen ölçüm kriterlerine yapılan ölçüm ile 140/90 mmhg ve üzeri tansiyon hipertansiyon için tanı koydurucudur. Hipertansiyon temel tedavi edilebilir ateroskleroz nedenlerinden biridir. Dünya sağlık örgütüne göre iskemik kalp hastalıklarının %47'sinde sorumlu olarak yer almaktadır ⁽¹¹⁾. Ek olarak bakıldığında hipertansif kişilerde kardiyovasküler olaylar hipertansif olmayanlara kıyasla kendini 5 yıl daha erken göstermektedir ⁽¹²⁾. Yapılan geniş çaplı bir analizi incelediğimizde 40-69 yaş arasında sistolik basınçta 20 mm-Hg veya diastolik basınçta 10 mm-Hg artışın inme ya da iskemik kalp hastalığına bağlı ölümlerde iki kattan fazla artışa neden olduğu görülmüştür ⁽¹³⁾. Bununla beraber sistolik basınçta her 5 mm-Hg düşüşün KVH mortalitesinde %9 azalmayla sonuçlanmıştır⁽¹³⁾.

Kan basıncı rol oynayan başlıca faktörler; KVS sistem, kardiyak debi, nörohormonal sistem ve intravasküler hacimdir. Bu faktörlerle ilişkili olarak renin anjiyotensin aldosteron sistemi, natriüretik peptidler, semptomatik sinir sistemi, inflamatuvar yanıtlar ve endotel kaynaklı; NO salınımı, endotelin reseptörleri, prostanooidler kompleks bir denge ile tansiyon mekanizmasında rol oynamaktadır. Genel olarak tedavide de hedef bu mekanizmalardır. Sosyal yaşam değişikliği, diyet düzenlenmesi ve fiziksel aktivitenin artırılması hem tansiyon düşüşünde hem de tansiyondan korunmada önemlidir ve KVS hastalık riski üzerine olumlu etkiler sağlar. Aynı şekilde farmakolojik tedaviye baktığımızda etkili tansiyon kontrolü ile KVS riskinin minimize edilmesi mümkündür. Birinci basamak tedavi; ace/arb inhibitörleri, dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler ve tiazidi içermektedir ⁽¹⁴⁾.

Diabetes Mellitus: Diğer bir ateroskleroz etkeni olan DM Uluslararası Diyabet Federasyonu verilere göre 2015 de 20-79 yaş arası 415 milyon yetişkinde gözlenirken, 2040 da bu sayının 642 milyon olması beklenmektedir. DM hastalarında kardiyovasküler ölümler diyabetik olmayan kişiler ile kıyaslandığında 2 ile 6 kat arasında artış göstermektedir. KAH mortalitesi ise 2 katına çıkmaktadır. Genel olarak baktığımızda KVS ölüm tip 1 DM hastalarının %44'ünün, tip 2 DM hastalarında %52'sinin ölüm sebebini oluşturmaktadır⁽¹⁵⁾.

Hipertansif hastalarda meydana gelen patofizyolojiye benzer şekilde DM; ateroskleroz, vasküler inflamasyon, vasküler remodelling, sertleşmeye ve oksidatif strese neden olarak macrovasküler ve microvasküler hastalığa yol açmaktadır⁽¹⁶⁾.

Son yıllarda yapılan çalışmalar antidiyabetik tedavinin özellikle sodyum–glukoz kotransporter-2 ve glukagon-like peptid-1 ilaç gurplarının kardiyovasküler prognoz üzerine olumlu etkileri izlenmiştir⁽¹⁷⁾. Dipeptidil peptididaz-4 inhibitörlerinin kullanımında da plaseboya kıyasla belirgin bir üstünlük gösterilememiştir⁽¹⁷⁾.

Hiperlipidemi: Amerika Birleşik Devleti popülasyonuna baktığımız zaman toplumun %50 sinden fazlasında yüksek kolesterol değerleri izlenirken, 3 milyonu aşkın tanı almış hasta mevcuttur. Global olarak sonuçlar birbirine yakın görülmektedir. Hiperlipidemiler primer (ailesel) ve sekonder (kazanılmış) olarak iki alt gruba ayrılabilir. Primer hiperlipidemi poligenik kökenli olup çevresel etkenler tarafından da şekillenmektedir. Bu hasta grubunda çoğunlukla erken yaşta kardiyovasküler hastalık oluştuğunu görmekteyiz⁽¹⁸⁾.

Endotelial disfonksiyon ve bunun ardından gelişen inflamatuvar sürece bağlı olarak lipid molekülleri endotel tabakanın iç kısmında birikmektedir. Makrofajlar tarafından yutulan bu lipitlerle oluşan yapıta ‘foam cell’ yani köpük hücreleri adı verilmektedir. Bu lipid yüklü yapılar mitokondriyal disfonksiyon, apoptoz ve sonucunda çevre dokuda nekroza sebep olur. Görüldüğü gibi ateroskleroz etyolojisinde baş rolde yer alan LDL kolesterol primer ve sekonder korumada hedeflerimizden biridir⁽¹⁹⁾.

ESC tarafından önerilen tedavi hedeflerine baktığımızda 2019 yılında bir revizyon yapılmış olup hedef değerler düşük, orta, yüksek ve çok yüksek risk gruplarında sırasıyla; 116, 100, 70 ve 55’in altındadır. Bunu yanında koroner olay sonrası 2 yıl içinde yeni bir koroner hadise yaşanırsa hedef 40’a düşmektedir. Hastada başvurudaki LDL değeri hedeften düşükse, bile bazal değere göre %50 den fazla düşüş önerilmektedir. Tedavide birçok seçenek mevcut olup güncel öneri ise basamaklı tedavidir. İlk olarak efektif dozda statin grubunun başlanması ardından kontroller doğrultusunda intestinal kolestrol emilimini inhibe eden ezetimib ve PCSK-9 inhibitörleri olan Alirocumab ve Evolocumab genel yaklaşım olarak önerilmektedir⁽²⁰⁾.

Ailesel Faktörler: KAH hastalığının heterojenitesi, çevresel ve genetik faktörlere bağlı onlarca yıl içinde gelişmesi ve yüksek maliyetler sebebiyle, genetik faktörün direk olarak ortaya koyulabilmesi kolay değildir. KAH ve Mİ üzerine olan direk etkisinin yanında diğer geleneksel KVS risk faktörlerinin de ortaya çıkmasına zemin hazırladığı için geniş bir etkiye sahiptir. Uzun yıllardır yapılan çalışmalara baktığımızda erken yaştaki KAH hastalarının birinci derece yakınlarındaki erken iskemik KAH olasılığı belirgin şekilde yüksektir^(21,22)(erkekler için <55, kadınlar için <65).

KVS hastalıklar içinde Mendel'in kalıtım prensipleriyle açıklanabilen bazı basit monogenik bozukluklardan kaynaklanan hastalık örnekleri bulunmasına rağmen, koroner ateroskleroz, akut Mİ, AF gibi birçok antite çoklu genleri ilgilendiren kompleks özellikler göstermektedir.

İnsan genom dizisinin çıkarılması kardiyovasküler çağın müjdeliyicisi olarak değerlendirilebilir. Çok büyük çaptaki genetik bilgiyi verimli şekilde tarayabilme yeteneğinin kazanılması genetik biliminin KVH konusundaki katkılarının daha iyi kavranması sonucunu doğuracaktır.

Yapılan çalışmalar çeşitli genetik altyapının sadece hastalık gelişimiyle değil aynı zamanda ilaç etkinliği ve restenoz riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Hatta KAH ve Mİ açısından koruyucu olduğu belirlenen onlarca genetik varyant mevcuttur⁽²³⁾.

Sigara ve türevleri: Sigara kullanımı bugüne kadar birçok çalışmada net şekilde ortaya koyulmuş güçlü bir KAH risk faktörüdür⁽²⁴⁾. Yapısına baktığımızda tanımlanmış 4000 binden fazla içerik mevcuttur. Epidemiyolojik çalışmalar bu kişilerde ateroskleroz, Mİ ve KAH kaynaklı ölümler arasında direk ilişkiyi ortaya koymaktadır. Aktif kullanıma ek olarak pasif içicilikte mevcut riskleri taşımaktadır.

Patofizyolojide temel etken platelet fonksiyon bozukluğuna bağlı trombogenez ve aterogenezdir⁽²⁴⁾. Bazı çalışmalarda sigara içiminden 10 dakika sonra bile platelet agregasyonundaki anlamlı yükseliş gösterilmiştir⁽²⁵⁾. KAH açısından sorumlu mekanizmalardan biri de oksidatif stress olarak gösterilebilir. Sigara oksidatif hasarın artmasında ve antioksidan savunmanın zayıflamasından sorumlu tutulmaktadır⁽²⁶⁾. Yakın zamanda ortaya çıkan ve elektronik sigara olarak adlandırılan cihazların da ürettikleri partüküller ile kardiyovasküler ve akciğer hastalıklarını arttırabildikleri ayrıca hipertaniyon

ve kardiyak aritmilere neden oldukları rapor edilmiştir⁽²⁷⁾. Bu cihazların sürekli kullanımı sağlıklı kişilerde oksidatif stres ve sempatik aktivasyona sebep olmaktadır.

EUROASPIRE IV çalışmasında KAH ile takip edilen hastalarda sigara içmeye devam etme oranı %16 olarak izlenirken aynı grubun KAH ile ilk olarak başvurusunda ki son bir ay dahil sigara içme oranının ise %49,3 olduğu görülmektedir⁽²⁸⁾.

Sigarayı azaltmak KVH riskini düşürmekle beraber ortadan kaldırmamaktadır. Bu hastalarda sigara tamamen bırakıldığında ise kalp yetmezliği ve ölüm riski >15 yıl sonra hiç sigara içmemiş kişilerle aynı seviyeye gelebilmektedir⁽²⁹⁾.

Sigarayı bırakmak tüm hastalarda öncelikli olarak tavsiye edilmelidir. Nikotin bantları/sakızları, varenekin, buprapion gibi ajanlar elimizdeki farmakolojik desteklerdir. Kayda değer bir araştırmada sigara kullanıcılarına hekim tarafından yapılan şiddetli tavsiyenin ardından 6 aylık sürede sigara bırakma oranının tavsiye edilmemiş veya genel kontrolü yapılmayan hastalara kıyasla belirgin yüksek olduğu göstermiştir⁽³⁰⁾.

Fiziksel aktivite düzeyi: Yaşam tarzı KVH açısından hem primer hem de sekonder korumada önemlidir. Özellikle fiziksel aktivitenin hem direk hem dolaylı olarak KAH ile ilişkisi mevcuttur. Sedanter yaşama kıyasla ideal bir fiziksel aktiviteyle KVS olay riskinde yaklaşık %20 kadar düşüş, ortalama yaşam süresinde yaklaşık 5 yıllık bir artış mümkün gözükmektedir⁽³¹⁾.

Primer korumada düzenli fiziksel aktivite diğer KAH risk faktörlerine olan olumlu etkisinin yanında direk olarak da belirli mekanizmalar üzerine etkilidir. Bunlar arasında temel olarak bakıldığında düzenli fiziksel aktivitenin oluşturduğu olumlu mekanizmalar; endotelial disfonksiyonda kısmi düzelme, NO salınımında artış, kollateral formasyonun oluşumu, koroner stenozda gerileme, vaskülogenez ve platelet fonksiyonu üzerindeki yararlı etkiler dikkat çekmektedir.

ESC tarafından haftalık minimum 150 dakika ve üzerinde orta düzey aerobik fiziksel aktivite önermektedir. Bu sürenin mümkünse orta düzey haftalık 300 dakikaya ve yoğun düzey haftalık 150 dakikaya çıkarılması sınıf 1 olarak tavsiye edilmektedir⁽³²⁾.

Diyet ve vücut ağırlığı: Avrupa popülasyonunda KAH tanısı almış kişilere baktığımızda %80'i yüksek kilolu ve %31'i ise obezdir. Obezite KAH açısından bağımsız

bir risk faktörüdür⁽³³⁾. Tüm nedenlere bağlı ölüm VKİ 20-25 kg/m² olan hastalarda en azdır⁽³³⁾. Son zamanlarda bel çevresi ölçümlerinin tercihinin daha doğru bir korelasyon sağlayabileceği düşünülmektedir . Burada hedef eşik değerler erkekde <94 cm, kadında <80 cm dir.

Beslenme alışkanlığının düzenlenmesinin primer ve sekonder koruma üzerine belirgin olumlu etkileri mevcuttur. Burada önemli olan nokta dengeli beslenmenin sağlanması ve özellikle doymuş yağ asiti tüketiminin azaltılmasıdır. Diyet modifikasyonu sayesinde kilo, VKİ, bel ve boyun çevresi, tansiyon, HbA1c, LDL ve insülin direncinde azalma görülmektedir⁽³⁴⁾. Tüm bu unsurlar kümülatif olarak KAH riskini azaltmaktadır. Son yıllarda yaygınlaşan beslenme şekillerinden biri olan akdeniz diyetinin de ateroskleroz üzerinde olan olumlu etkinliği yapılan çalışmalarda izlenmektedir⁽³⁵⁾.

Yapılan bir çalışmada 18 yıllık takipte değiştirilebilir risk faktörleri olan; sigara, fiziksel aktivite, obezite ve sağlıklı beslenme ile KAH riskinin %44 azaltılabileceği gösterilmiştir⁽³⁶⁾.

Cinsiyet: Erkek cinsiyet koroner arter hastalığı açısından yatkınlık oluşturmaktadır. Ek olarak bugüne kadar yapılan birçok çalışma KAH sonrası PKG yapılan hastalarda klinik sonuçları değerlendirmiştir. Burada farklı sonuçlar izlenmekle birlikte yapılan meta analizde KAH sonrası PKG prognozunun erkeklerde daha iyi olduğu görülmektedir⁽³⁷⁾.

Kronik böbrek hastalığı: KAH açısından bağımsız bir risk faktörüdür. KBH olan KAH hastalarında prognoz daha kötüdür. KBH geleneksel riskin yanında üremi ilişkili bazı faktörler ile de KAH riskini arttırmaktadır. Bu faktörler inflamasyon, oksidatif stres, endotelial disfonksiyon, koroner arter kalsifikasyonu, hiperhomosisteinemi olarak sayılabilir⁽³⁸⁾. Üremi seviyesi KBH hastalarında kardiyak riski öngörmede yardımcıdır.

İnflamasyon: Yapılan çalışmalar kronik inflamatuvar süreçlerin ateroskleroz oluşumu üzerinde kayda değer bir etkisi olduğunu göstermektedir⁽³⁹⁾. Son zamanlarda gelişen laboratuvar teknolojisiyle birlikte yüksek duyarlılıklı CRP diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak KAH açısından bir ön gördürücüdür⁽⁴⁰⁾.

Mental stres: Psikolojik faktörler nörolojik ve immünolojik sistemler üzerine etki ederek ateroskleroza zemin hazırlamaktadır⁽⁴¹⁾. Patofizyolojik mekanizma üç adımda ele

almabilir. İlki endotelial disfonksiyon ve kemotaksis artışıdır. İkincisi akut psikolojik stresörler lökositoya ve natural killer hücrelerde artış sitotoksositeye sebep olmaktadır. Diğer bir mekanizma ise hemostatik mekanizmalar ve akut faz reaktanlarıdır. Tüm bu etkiler neticesinde mental stres ateroskleroz ve MI açısından predispozan bir faktördür.

Uyku: Uyku apne sendromu ve insomnianın KAH açısından risk faktörü olduğu bilinmektedir^(42,43). Bunların haricinde uyku süresinde KAH mortalitesi ile ilişkisi gösterilmiştir. Uyku süresi <6.5 saat (az), 6,5-7,5 saat (normal), >7.5 saat (çok) olarak kategorize edildiğinde tüm nedenlere bağlı ölümün az ve çok uyuyan insanlarda yüksekken, kardiyak nedenli mortalite sadece az uyuyan insanlarda yüksek izlenmektedir⁽⁴⁴⁾. Burada sorumlu olarak nörohormonal ve immünolojik mekanizmalar görülmektedir.

Diğer: Yukarıda sıralanan risk faktörlerine ek olarak homosistein, lipoprotein-a, insülin direnci, gebelik toksemisi, atrial fibrilasyon ve polikistik over sendromu diğer faktörler arasında gösterilmektedir.

2.1.5 Koroner Arter Hastalıklarında Klinik

Koroner arter hastalığı semptomatik veya asemptomatik olabilir. Ne zaman ki miyokarda oksijen sunumunda yetersizlik başlarsa işte o zaman semptomlar görülmeye başlayacaktır. En sık görülen semptom göğüs ağrısıdır. Bu ağrı genelde göğüs kafesinin ortasında ve sol tarafında bazende sağ tarafta ya da her iki tarafta hissedilebilir. Boyuna, çeneye, kollara ve sırtta yayılım gösterebilir. Bazen asemptomatik veya nonspesifik karakterde olabilir. Bu durum sıklıkla diyabetik hastalarda kardiyovasküler otonomik nöropatiye bağlı görülmektedir. Sessiz Mİ da denilen bu durum değerlendirme sırasında akılda tutulmalıdır⁽⁴⁵⁾.

Nonspesifik veya ağrısız olarak karşılaşılan hastalarda bazı semptomlar anjina eş değeri olabilmektedir. Akut durumlar için; atipik yerleşimli ağrı, nefes darlığı, aşırı terleme, ağız kuruluğu, mide bulantısı sayılabilir. Kronik durumlarda ise hastalar; halsizlik, kardiyak aritmi, baş dönmesi, kladikasyon, erektil disfonksiyon ve bunlara benzer birçok semptom ile başvurabilir⁽⁴⁶⁾.

Göğüs ağrısının sınıflamasında hekimin ağrının şiddeti ile ilgili fikir sahibi olması ve standardizasyon açısından önemlidir. Bu amaçla en sık kullanılan sınıflama Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti'nin anjina sınıflamasıdır.

Tablo 1: Kanada Kalp Derneği Anjina Skorlaması

Sınıf 1	Olağan fiziksel aktiviteler anjine neden olmaz. Anjin sadece, yorucu, hızlı ve uzun süreli efor ile oluşur.
Sınıf 2	Sıradan aktivitenin hafif sınırlanması. Anjin ruzgar, soğuk, yemeklerden sonra, hızla merdiven çıkma, yokuş yukarı tırmanma ya da duygusal stres altında oluşur.
Sınıf 3	Sıradan fiziksel aktivitede ciddi sınırlanma. Her zaman ki tempoda iki blok yuruduğunda ya da bir kat çıktığında ağrı olması.
Sınıf 4	İstirahatte de olabilen anjin, rahatsız olmadan fiziksel aktiviteye devam edememe.

Anjinanın şiddetine ek olarak klinik vasfının tanımlanması da kardiyak durumla ilişkili olup olmadığını öngörmeye yardımcıdır. Burada anjinal semptomları tablo 2 de görüldüğü gibi üç gruba ayırabiliriz⁽⁴⁷⁾.

Tablo 2: Geleneksel anjina kliniği sınıflaması

Tipik anjina	Aşağıdaki kriterlerin üçünün karşılanması: i. Göğüs ön duvarında sıkıştırır tarzda ağrı veya boyun, çene, omuz ya da kolda ağrı ii. Efor ile artış göstermesi iii. Dinlenme veya nitrat ile düzelme
Atipik anjina	Bu kriterlerden ikisinin karşılanması
Non-anjinal göğüs ağrısı	Bu kriterlerden bir tanesinin veya hiçbirinin olmaması

Değerlendirme sırasında yapılması gereken bir diğer önemli ayırım ise anjinanın stabil mi unstabil mi olduğudur. Unstabil anjina pektoris (USAP) ivedi yaklaşım gerektiren dinamik kardiyak bir süreçtir. USAP şu üç kriterden biriyle kendini gösterir: (i) istirahat anjinası, karakteristik ağrı vasfı ve lokasyonunun istirahatte olması ve >20 dakika devam etmesi; (ii) yeni başlangıçlı göğüs ağrısı, son iki ay içerisinde olan orta veya şiddetli anjina (CCS 3-4); (iii) kreşendo anjina, daha önceki anjinanın şiddetinin ve sıklığının artması.

Özetle bir hastayı KAH açısından değerlendirirken anjınanın; lokasyonunu, süresini, karakterini ve eforla ilişkisini sorgulamalıyız. Ek olarak göğüs ağrısı haricinde anjina eş değerleri ile de bu hastaların karşımıza gelebileceği akılda tutulmalıdır.

2.2 Koroner ve Diagonal Arter Hastalığı Tanı yöntemleri

2.2.1 Elektrokardiyografi

Elektrokardiyografi (EKG) koroner arter hastalığı şüphesinde ilk başvurulması gereken, basit ve etkili bir yöntemdir. Özellikle ST-T segmenti, T dalga değişiklikleri, patolojik q dalgası varlığı, dal bloğu morfolojisi, ritim özellikleri koroner arter darlıkları ve bunların lokalizasyonu ile ilgili fikir sağlayabilmektedir.

Devamlılık gösteren iki derivasyona 1 mm veya daha fazla ST elevasyonu Mİ lehineyken, ST segmentinin $>0,5$ mm depresyonu da iskemiye düşündürmektedir. T dalga negatifliği ise iskeminin en sık bulgusu olmakla beraber aynı zamanda en nonspesifik olanıdır.

Diagonal arter, LAD yan dalı olması sebebiyle anterior derivasyon değişiklikleri ve lateral seyri sebebiyle de lateral derivasyon değişiklikleri ile prezente olmasını daha sık beklemekteyiz. Yapılan çalışmalara baktığımız zaman akut koroner sendroma neden olan diagonal darlıklarının D1 ve aVL de ST elevasyonu veya V 5-6 nın etkilendiği prekordiyal ST elevasyonları ile karşımıza geldiğini görmekteyiz^(48,49).

2.2.1.2 Efor testi

Efor testi egzersiz ile kardiyak stresi arttırarak miyokardiyal iskeminin bulgularının arandığı bir tetkiktir. Sadece koroner arter hastalığı için değil aynı zamanda çeşitli aritmi ve kalp kapak endikasyonlarıyla da kullanımı mevcuttur. Farklı protokolleri olan test koşu bandında veya bisiklet ile yapılabilmektedir. Günlük pratikte rahat ulaşılabilmesi, maliyetinin düşüklüğü, mortalitenin güçlü bir öngörücüsü olan fonksiyonel kapasiteyi değerlendirebilmesi avantajlarıdır. Hasta uyumunun önemli olduğu test genel popülasyon

temel alındığında %70 spesifivite, %77 sensitivite oranına sahiptir⁽⁵⁰⁾. Yüksek risk profilli hastalarda bu oran artarken düşük riskli hastalarda azalmaktadır.

Son zamanlarda yapılan karşılaştırmalı analizler neticesinde stres EKG yerine görüntüleme yöntemlerinin tercih edilmesi gerektiği vurgulanmaktadır⁽⁵¹⁾. 2019 ESC Kronik Koroner Sendrom Kılavuzu da efor testini görüntüleme yöntemlerine ulaşamadığı durumlarda alternatif olarak önermektedir.

2.2.2 İnvazif anjiyografi

İnvazif koroner anjiyografi koroner arter hastalığında altın standart görüntüleme yöntemidir. Koroner arterlerin luminal görüntüleri efektif bir şekilde izlenebilir. Kabaca bakacak olursak akut koroner sendromlarda, yüksek riskli hasta grubunda non-invaziv testlerde KAH şüphesi, iskemi şüphesi olan yüksek riskli non-kardiyak ya da kardiyak cerrahi planlanan hastalarda preop dönemde ve medikal tedaviye dirençli anjina olgularında invazif anjiyografi planlanmaktadır.

Koroner arter çapları, anatomileri ve seyirleri ile ilgili direk bilgi sağlaması sebebiyle diagonal arterler lezyonlarının tanımlanmasında değerlidir. Özellikle diagonal arterin LAD ana gövde ile olan ilişkisi ve damar kalibrasyonun farklı açılardan izlenmesi invazif tedavi tekniğinin belirlenmesi aşamasında primer etkiye sahiptir. Üç boyutlu görüntüyü iki boyut olarak izlediğimiz için farklı açılardan görüntü elde etmek süperpozisyonu ve damar silüetlerinin optimal izlenmesi adına gereklidir. Öte yandan radyasyon maruziyeti, kanama, kardiyovasküler hasar, ölüm ve börek yetmezliği riskleri dolayısıyla endikasyon dikkatli değerlendirilmelidir.

Bu çalışmada amacımız olan izole diagonal arter darlıklarında daha önce de tanımlandığı üzere lezyonlar Medina 0.0.1 kategorisindedir. Diagonal dallanma bölgesindeki LAD ana gövde lezyonu varlığında invazif teknik bifurkasyon lezyona yönelik olmaktadır. Ek olarak koroner anjiyografi koroner arter hastalığının anatomik ciddiyeti derecelendirmede kullanılan bir skorlama sistemi olan SYNTAX skorunu hesaplamayı sağlayabilmektedir. Bu skorlama uzun dönem kardiyak major olay riskini ve PKG yapılan hastalarda mortalite riskini ön görmede bağımsız bir prediktördür⁽⁵²⁾.

İnvazif koroner anjiyografi ara lezyonların çeşitli basınç telleri yardımıyla değerlendirilmesini de sağlamaktadır. Güncel pratikte en sık kullanılan Fractional Flow Reserve (FFR) yöntemidir. Lezyon anlamlılığını değerlendirmede cut-off değer olarak <0.80 kullanımının kabul edilebilir olduğu gösterilmiştir⁽⁵³⁾. Diğer yöntemler arasında ise iFR ve IVUS yer alır.

2.2.3 Bilgisayarlı Tomografi

Koroner BT anjiyografi, geleneksel invazif anjiyografiye alternatif olan, güçlü ve güvenilir bir non invaziv bir yöntemdir. Koroner arter darlıklarına ek olarak; revaskülarizasyon sonrası değerlendirmede, bypass greftlerinin görüntülenmesinde ve koroner arter anomalilerinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Koroner BT anjiyografi yüksek negatif prediktif değeri sayesinde düşük ve orta riskli hasta grubunda anlamlı koroner arter hastalığı güvenilir şekilde dışlayabilmektedir. Bu nedenle bu hasta gruplarında gereksiz invazif yaklaşımı engellemek adına birinci basamak koroner görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir⁽⁵⁴⁾. BT anjiyonun bazı kısıtlıkları arasında ise düzensiz veya yüksek hızlı kalp ritmi gösterilebilir. Geçen yıllarda radyasyon dozunun azaltılması ve fiyat-verimlilik dengesindeki olumlu değişim bu yöntemin kullanımını daha da yaygınlaştırmıştır⁽⁵⁵⁾. Ortalama 3-4 milisievert olan diagnostik çekim son teknoloji cihazlarda 1-2 mSv dozuna kadar düşmüştür.

Electron beam bilgisayarlı tomografi veya MDCT koroner arter kalsifikasyonunun kantitatif değerlendirilmesinde kullanılabilir. Burada kullanılan Agatston skoru her bir kalsifik lezyonun alanının kalsifikasyon derecesiyle orantılı olarak 1 ile 4 arasında bir katsayı ile çarpılmasıyla elde edilmektedir. Skorda <100 düşük riski , >400 yüksek riski göstermektedir. Kalsiyum skoru yaş ve cinsiyetten primer olarak etkilendiği için değerlendirme bu etkenler doğrultusunda yapılmalıdır.

2.2.4 Manyetik Rezonans Görüntüleme

MR gadolinyum kullanarak miyokardın duvar hareket bozukluklarını, ejeksiyon fraksiyonunu ve farmakolojik stresörler yardımıyla segmental hareketlerin

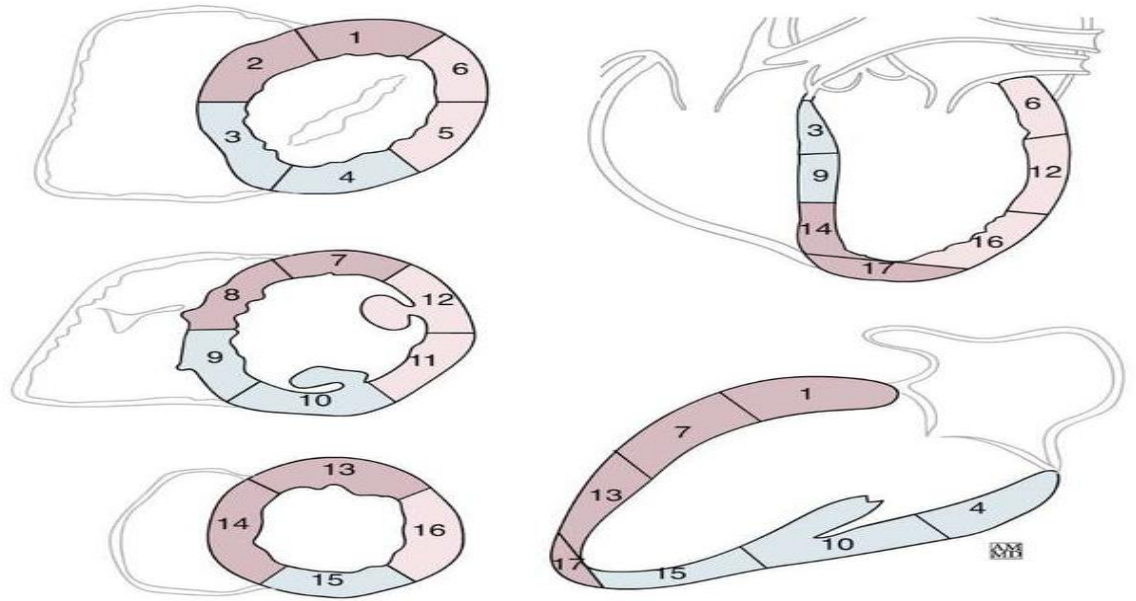
değerlendirilmesine yardımcı olur. Segmental duvar hareket bozukluğunun gösterilmesi anlamlı koroner arter hastalığını öngörmeye efektif gözükmektedir⁽⁵⁶⁾. Geç gödölinyum tutulumu ile miyokardiyal skar ayrımı yapılabilmektedir. MR koroner arterlerin direk görüntülemesini sağlamakla birlikte bu amaçla BT daha üstündür.

Yüksek yumuşak doku görüntü kalitesi sağlanması nedeniyle miyokard tutulumu ile seyreden diğer hastalıklarda da yaygın olarak başvurulabilmektedir. Ek olarak MR MINOCA (Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease) şüphesinde myokardit gibi etyolojik faktörlerin ayırıcı tanısında da kullanılmaktadır.

2.2.5 Ekokardiyografi

Ekokardiyografi ultrason temelli, kolay ulaşılabilir, düşük maliyetli, kullanıcı bağımlı bir yöntemdir. Anatomik olarak endokard, miyokard, perikardın ve kalpten köken alan büyük damarların incelenmesinde ve kalbin fonksiyonel değerlendirmesinde günlük pratikte kullanılan birinci basamak yöntemdir.

Miyokardiyal duvarda segmentin >20 den fazlasında etkilenme olduğu takdirde ekoda duvar hareket bozukluğu belirlenebilmektedir⁽⁵⁷⁾. Bu amaçla miyokard 17 segmente ayrılmaktadır (şekil 6). Böylelikle etkilenen segmentten yola çıkılarak olası sorumlu koroner arter tahmin edilebilmektedir.



Şekil 5: Sol ventrikül segmentleri

2.2.5.1 Stres Ekokardiyografi

Miyokardiyal iskemi değerlendirmesinde etkin bir yöntem olan stres EKO'da amaç uyarıcı faktör yardımıyla duvar hareket bozukluğunun indüklenmesi esasına dayanmaktadır. Ek olarak diastolik fonksiyon ve kalp kapak hastalıklarının değerlendirilmesini de kolaylaştırmaktadır. Egzersiz veya farmakolojik ajanlara ek olarak nadiren atrial pacing ile stres indüklenebilmektedir.

Patofizyolojik olarak baktığımızda koroner obstrüksiyonun neden olduğu iskemide göğüs ağrısı ve EKG değişikliklerinde önce sistolik disfonksiyon meydana gelmektedir. Stres EKO sayesinde bu sistolik disfonksiyon daha erken dönemde fark edilebilmektedir. Bu yöntem ile miyokardiyal iskemi, hibernasyon ve skar tespiti yapılabilir.

2.2.6. Nükleer Yöntemler

Nükleer yöntemler koroner arter hastalığında iskeminin ve canlılığın değerlendirilmesinde etkin bir yöntemdir. Diğer stres görüntülemelerine kıyasla yüksek sensitivite ve spesifite değerlerine sahiptir.

SPECT kamera görüntülemelerinde ajan olarak talyum ve teknesyum, PET görüntüleme de ise radiofarmositik ajan olarak floro-2-deoksiglikoz(FDG) kullanılmaktadır. PET görüntüleme SPECT e oranla daha yüksek resolsyon ve diyagnostik doğruluk sağlamaktadır. Ek olarak PET koroner akım sayımı ve koroner akım rezervinin değerlendirmesine olanak vermektedir⁽⁵⁸⁾.

İskeminin değerlendirilmesinde sol dal bloğu, obezite,  damar hastalığı ve pace kısıtlılık oluştırmaktadır. Değerlendirmede istirahat ve stres görüntülerinde sabit defekt skar, stres görüntüleme tutulumunun azalması iskemi, defekt olan dokuda PET görüntülemede metabolik tutulum olması ise dokunun hiberne olduğunu göstermektedir.

2.3 Koroner Arter Hastalığı Tedavi Yöntemleri

1977 de yapılan ilk balon uygulamasından bu yana perkütan koroner işlem (PKG) uygulamalarındaki hızlı bilimsel süreç günümüzde koroner arter hastalığına bağlı mortalitenin ve morbiditenin önemli ölçüde azalmasını sağlamıştır.

Koroner arter hastalığında tedavi seçimi hasta bazlı olmalıdır. Hastanın klinik presentasyonu, komorbit durumları ve lezyon özellikleri primer rol oynamaktadır. Ek olarak bu faktörler prognozun ve işlem başarısının da ön görülmesinde yardımcıdır⁽⁵⁹⁾. Olumsuz prognozun bazı anjiyografik özellikleri şu şekilde sıralanabilir; trombus varlığı, by pass graft varlığı, sol ana koroner lezyonları, ileri tortüyozite, lezyon uzunluğunun >20 mm olması, kronik total oklüzyon ve ileri açılı lezyonlar (>90 derece). Koroner arter hastalığında tedavi seçenekleri aşağıda irdelenmektedir.

2.3.1 Fibrinolitik tedavi: Bu seçenek ST elevasyonlu Mİ da ilk 12 saat te uygulanabilmektedir. Semptom başladıktan sonraki ilk 3 saatte uygulanması revaskülarizasyon şansını arttırmaktadır. Günümüzde AKS de standart yaklaşım PKG dır. Yüksek kanama riski en büyük kısıtlılığdır ve kontrendikasyon sebeplerinin temelini oluşturur. Fibrinolitik tedaviye ancak kapı-balon zaman 120 dakika içinde sağlanamayacak hastalarda başvurulabilmektedir⁽⁶⁰⁾. Litik tedavi sonrası 60-90 dakika arasında reperfüzyon bulgusunun olmaması (göğüs ağrısının devamı, st segmentinde resolüsyonun <%50 olması) kurtarıcı invazif yaklaşım gerektirir. Tedavinin başarılı olması durumunda da ilk 24 saat içinde koroner anjiyografi önerilmektedir. Günümüzde tercih edilen fibrin spesifik ajanlar; alteplaz, reteplaz ve tenekteplazdır.

2.3.2. İnvazif Tedavi Yaklaşımları

2.3.2.1 Perkütan Translüminal Koroner Anjioplasti: Günümüzde tek başına kullanımı sık olmamasına rağmen PKG uygulamalarında hala temel yöntemlerden biridir. Tek başına kullanıldığında 6 aylık restenoz riski %30-40 civarındadır. Devam eden yıllarda ilaç kaplı balonlar da kullanıma dahil edilmiştir ve en sık kullanılanı paklitaksel içermektedir. Standart medikal tedaviye kıyasla üstünlüğü gösterilen ilaç salınımlı balonlar bazı klinik durumlarda stentleme yerine tercih edilebilmektedir⁽⁶¹⁾.

2.3.2.2 Cıplak metal stentler: 1986'da kullanımı sonrası stentler temel PKG yaklaşımları haline gelmiş olmuş yıllar içinde olumlu bir evrimsel süreç geçirmiştir. En büyük sorun ise restenoz riskidir. Özellikle küçük refans çapa sahip damarlar, işlem sonrası küçük luminal çap, LAD lezyonları, yüksek dereceli rezidü stenoz, uzun lezyonlar, tedavi edilmemiş duvar diseksiyonu gibi faktörler restenoz riskini belirgin olarak arttırmaktadır.

2.3.2.3 İlaç kaplı stentler: Günümüzde stent implantasyonunda ilaç kaplı stentler esas olarak önerilmektedir⁽⁶²⁾. Sirolimus, paklitaksel, zotarolimus ve everolimus gibi antiproliferatif ajanlar hücre bölünmesini mitotik büyüme fazında engelleyerek stent restenozuna çözüm olarak stent teknolojisine eklenmiştir. Kobalt-krom, platin-krom stent platformları içeren birinci nesil olarak kabul edilen bu grup kısa zaman içerisinde çıplak stentlerin yerini almıştır. Tüm olumlu etkilerine rağmen uzun dönem restenoz riskleri ikinci nesil stentlerin geliştirilmesine kapı açmıştır. Everolimus, zotarolimus ve biolimus içeren bu yeni nesil grup ayrıca geliştirilmiş strut yapısı sayesinde de olumlu özellikleri kullanıma girmiştir⁽⁶³⁾. Bütün bunlara ek olarak biabsorbable polimer ilaç salımlı stentlerde onay almış olup klinik kullanıma sunulmuştur.

2.3.2.4 Aterektomi: Cutting balon aterektomi ve rotasyonel aterektomi yardımıyla seçilmiş olgularda aterom plağın parçalanmasının amaçlandığı bir yöntemdir. Rutin tedavide önerilmez, seçilmiş olgularda kullanılmaktadır.

2.3.2.5 Trombektomi: Trombüs yükü fazla lezyonlarda kurtarıcı tedavi önerilmekte olup rutin kullanımı önerilmemektedir⁽⁶⁴⁾.

2.3.2.6 Bifurkasyon Lezyonlarında Kullanılan Teknikler

a-) Provizyonel Stentleme: Yan dal hastalıklarının tedavisinde en sık kullanılan, hızlı, emniyetli ve teknik olarak kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Teknik ana dala ve yan dala tel gönderilmesi, lezyon yapısı uygunsa predilasyon yapılması ve ardından ana dalın stentlenmesi ile devam eder. Stentleme sonrası ana dal ve yan daldaki sonuç anjiyografik olarak tatmin edici ise işlem sonlandırılır. Aksi durumda yan dala balon ve gereğinde stentleme yapılır. Rutin iki damar stentleme ile karşılaştırıldığında, rutin iki damar stentlemenin provizyonel yaklaşıma bir üstünlüğünün olmadığı hatta bazı yönlerden provizyonel tekniğin üstünlükleri gösterilmiştir⁽⁶⁵⁾.

b-) T stentleme: Planlı iki stent yaklaşımlarından biri olup öncelikle ana dal stentlenir. Ardından stent strutlarının arasından yan dala tel gönderilip balon ile dilatasyon yapılır. Dilatasyon sonrası yan dal stentlenir. Yan daldaki stent balonu şişmişken ana daldada balon şişirilir sonrasında her iki balonda indirilerek işleme son verilir⁽⁶⁶⁾.

c-) TAP (T ve protrüzyon tekniği): Gerekli görülüyorsa ana dala ve yan dala predilatasyon sonrası ana dal stentlenir ve ana daldaki tel yerinde bırakılarak, yan dala strutlar arasından tel gönderilir. Strutlar balon ile dilate edildikten sonra ana dala hafif sarkacak şekilde yan dal stentlenir. Yan daldaki stent balonu ile ana dalda da balon şişirilerek yeni bir karina oluşturulur ve işleme son verilir⁽⁶⁷⁾.

d-) Modifiye T stentleme: İdeal olarak 90° ile açılan ve Medina 1.1.1. olan lezyonlar için uygundur. Predilatasyonlar sonrası ilk olarak yan dal stentlenir. Açılı uygunsa stent ostiuma ana dala sıfıracak şekilde yerleştirilir. Açılı <90° ise bir miktar ana dala taşırılır. Ardından yan dal teli ve balonu çekilip ana dala stent konulur. Sonrasında ana dal strutlarından geçilip dilate edilir ve finalde kissing balonlama yapılır.

e-) Crush Teknikleri: Gereğinde predilatasyon yapıldıktan sonra ilk olarak yan dala daha sonra ana dala stentler konur ama her ikiside açılmaz. Yan dal stenti 3-4 mm ana damara doğru çekilir ve stent balonu şişirilir. Yan dalda diseksiyon yoksa balon ve teli geri çekilir ve ana dal stent balonu şişirilir. Sonrasında strutlar arasından yan dala yeni bir klavuz tel gönderilir. Üzerinden küçük bir balon ile strutlar dilate edilir ve ardından yan dal ostiumunda yüksek basınçlı balonun ardında ana dal ile birlikte final kissing dilatasyon yapılır. İç crush, dış crush, mini crush ve double kissing crush teknikleri bu yöntemin diğer formlarıdır. Hasta bazlı yaklaşımla bazı olumlu sonuçlar sağlayabilmektedirler^(68,69).

f-) Culotte: Lezyonlar tel ile geçildikten sonra predilatasyon yapılır. Daha düz olan daldan tel çekilip, açılı olan damar stentlenir. Stentlenen daldan tel çekilip stent strutları arasından diğer dala klavuz tel ile geçilir. Düşük profilli ve küçük çaplı (1,5 mm) balonla stent strutları dilate edilir. Yeni bir stent bifurkasyon proksimalinden düz olan dala uzatılır ve stent açılır. İlk stent yerleştirilen dala tekrar klavuz tel ilerletilir ve balonla stent strutları dilate edilir. Daha sonra final kissing balon dilatasyonu ile işlem sonlandırılır.

g-) V stentleme: Açılımın <70° olduğu ve bifurkasyon proksimalinin geniş olduğu hastalarda uygundur. Ana dala ve yan dala stentler gönderilir. Stentler 1-2mm ana damara

çekilir. Her iki stente de bir kısmı proksimalde olacak şekilde pozisyon verilir. Stentlerin kaymaması için ayrı ayrı şişirme işlemi yapılır. Aynı basınçta ve damara uygun çapta final kissing balon dilatasyonu yapılarak işlem sonlandırılır. Yeni bir karina oluşturulur.

h-) Simultane kissing balon tekniği: Teknik olarak v stentleme ile benzerlik gösterir. Medina 1.1.1. lezyonlarında daha sık tercih edilir.

2.3.2.7 İzole Osteal Diagonal Darlıklarına Yaklaşım: Ana damarda görülebilecek olası komplikasyonlar nedeniyle Medina 0.0.1. darlıkları özel önem gerektiren lezyonlardır. Diagonal damar açılanması 90° olmadığı sürece mutlaka bir ‘osteal miss’ yani diagonal ostiumunun tam kapsanamaması veya ‘ana dala protrüzyon’ yani stentin daha proksimale yerleştirilmesine bağlı suboptimal bir pozisyonlama kaçınılmazdır⁽⁷⁰⁾.

İzole osteal diagonal darlıklarında girişimsel tedaviyi planlarken öncelikle stentli veya stentsiz yaklaşımlardan hangisinin seçileceği düşünülmelidir. Stentsiz yaklaşımlarda kurtarıcı plan her zaman akılda olmalıdır.

Bir işlem yapmadan önce lezyona yönelik olası senaryoları Medina 0.0.1. darlıklarında mutlaka göz önünde bulundurmak gerekir. Stenttin yetersiz dilatasyonu ön hazırlığı iyi yapılmamış lezyonlarda en sık görülen stent başarısızlığı sebebidir⁽⁷¹⁾. Bu durum kalsifik ve fibrotik yapıdaki lezyonlarda belirgindir ve bazı kolaylaştırıcı faktörler olarak; ileri yaş, diyabet, böbrek yetmezliği ve hipertansiyon sayılabilir⁽⁷²⁾.

Stentsiz yaklaşımı incelediğimizde en uygun tercih ilaç salımlı balon olarak gözükmektedir. Diğer seçenekler ise düz eski tip balon ve rotasyonel atarektomidir. Balonlamanın teorik bazı avantajları dikkat çekmektedir. Öncelikle başta bahsettiğimiz gibi osteal miss ve ana dala protrüzyon ciddi bir risk teşkil etmemektedir. Ayrıca stent kıyasla karinada daha az anatomik değişikliğe neden olmaktadır. Dezavantajları ise antiproliferatif ilaca bağlı meseleler, damarın elastik recoili ve diseksiyon olarak dikkat çekmektedir. Vaquerizo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ilaç salımlı balon uygulanan 49 izole osteal diagonal hastasının sadece %14’ünde kurtarıcı tedavi gerekmiştir⁽⁷³⁾.

Stentlemede ise çeşitli teknikler seçeneklerimiz arasındadır. Bunlardan bir kısmı şöyle:

a-Flush Osteal Teknik: Bu basit teknik çivileme olarak adlandırılır ve stent yan dal ostimuna yerleştirilir. Ancak başta bahsettiğimiz gibi açılı lezyonlarda optimal hizalama mümkün değildir.

b- Stenti Geri Çekme Tekniği: Yan dala gönderilen stent ile ana dalda balon mevcuttur. Ana daldaki balon kısmen düşük basınçlarda şiirdikten sonra yan dal stenti balonda yaptığı çentiklenme görülene kadar geri çekilir ve yerleştirilir⁽⁷⁴⁾.

c-Szabo Tekniği: Bu teknik ikinci bir tel stentin proksimal sitratındayken, stentin hedef damardaki tel üzerinden ilerletilmesine dayanır. Stent düşük basınçta(<4 atm) şişirilerek ikinci tel ilerletilir. Bunu takiben stent balona manuel olarak tekrar sıkıştırılır. Sonrasında stent balonu tekrar şişirilir(>8 atm). İkinci tel geri çekilir. İkinci telin geri çekilmesi stentin proksimal kısmının ostiuma protrüzyonunu sağlayarak ideal bir osteal konumlamaya yardımcı olur⁽⁷⁵⁾.

d-Ters Provizyonel Stentleme / Crossover Teknik: Proksimal ana damardan yan dala doğru stentin yerleştirilmesiyle yapılır. Ciddi lezyon içermeyen ana damarda stent mevcudiyeti ve çap uyumsuzluğu dezavantajlarıdır. Bunu gidermek için Brunel ve arkadaşları ana damardan yan dala stenti yerleştirdikten sonra stent sitratları arasından ana damarın distaline tel göndermiş ve tel olduğu bölgedeki sitratlar balonla dilate edilmiştir. Sonrasında da yan dal ve ana damarda kissing balon yaparak stentin damar çaplarına optimal uyumu sağlanmıştır⁽⁷⁶⁾.

e-Ana Damar Stentlemeden Crush Tekniği: Yan dala stent hafif ana dala protrüze olacak şekilde yerleştirilir. Sonrasında yan dal stentinin teli çekildikten sonra anadala balon şişirilerek yan dalın stent ostiumu crush edilir. Yan dal stenti tekrar tellenerek ana dal ve yan dalda kissing balon yapılır.

f-Modifiye Flower Petal Teknik: İlk olarak her iki damar tellenir. Stent balon sistemi ise guiding kataterin dışında hazırlanır. Bunun için plastik stent kapağı geri çekilir ve son stent sitratı açığa çıkar. Stent balonu düşük basınçta şişirilip indirilir. Sonra çapa telinin proksimal ucu, son proksimal stent desteğinden geçirilir ve çapa balonu olarak çapa teline başka bir balon yüklenir. Hem stent hem de balonun proksimal işaretçileri hizalanır ve stentin son proksimal gergisi daha sonra elle yeniden kıvrılabilir. Bu noktada stent balon sistemi hazır. Stent

balon sistemi guiding katater üzerinden çapa balonu stentin devam etmesini durdurana kadar ilerletilir. Buradaki konsept, çapa balonunun stentin hedef dala doğru aşırı ilerlemesini önleyebilmesidir. aylı ve arkadaşları tarafından tanımlanan teknikte stent balonu önce şişirilir ve söndürülür. apa balonu daha sonra şişirilir ve söndürülür ve stent balonu bir kez daha şişirilir. Bundan sonra, çıkıntı yapan son proksimal destek, tekniğin adını aldığı "iek yaprağı" olan bitişik damar duvarının karşı tarafıyla temas halindedir⁽⁷⁷⁾.

2.3.3. Medikal Tedavi

2.3.3.1 Antiagreganlar:

Asetilsalisilik asit (ASA): Cox inhibisyonuyla tromboksan üzerinden antiagregan etkinlik göstermektedir. Etkisi görü dönüşümsüzdür ve etkinliği 7-10 gün kadar sürer. Tüm akut koroner sendrom ve major kontraendikasyon yoksa KAH öyküli hastalarda kullanılır. Yükleme olarak 300 mg, idame tedavide ise 81-100 mg 1x1 olarak devam edilir. ASA koroner arter hastalığında ölüm dahil major sonlanım noktalarında belirgin olumlu etki sağlayan ve bu hasta grubunda tedavinin temel unsurlarından birini oluşturan farmakolojik bir ajandır.

P₂Y₁₂ inhibitörleri: Bu grubu oluşturan temel ilaçlar; klopidogrel, prasugrel, tikagrelor ve kangrelordur. İkili antiagregan tedavinin diğer kolunu oluşturmaktadırlar. Akut koroner sendrom olgularında ve post PKG idame tedavide kullanılmaktadırlar.

Klopidogrel tarihsel süreçte en çok kullanılan P₂Y₁₂ inhibitörüdür. Non ST ve USAP olgularına baktığımızda asa ya ek olarak klopidogrel kullanımı kardiyovasküler ölüm, nonfatal mi ve inmeyi %20 azaltmaktadır. Yükleme dozu 300-600 mg olup idame 75 mg 1x1 olarak devam eder. Üçlü tedavide (ikili antiagregan + antikoagulan) kullanılacak tek P₂Y₁₂ seçeneğidir. Kanama riski ile iskemik riskin karşılaştırılmasına uygun olarak post PKG kullanım süresi hasta bazlı düzenlenir⁽⁷⁸⁾.

Tikagreloru inceleyecek olursak geri dönüşümlü inhibisyon yapar. Etkinlik süresi 3 gündür yükleme sonrası 30 dakika içinde efektif olur. 300 mg yükleme ve 90 mg 2x1 idame şeklinde kullanılır. Kanama komplikasyonu klopidogrelle kıyasla daha sık olmaktadır ⁽⁷⁹⁾.

Diğer bir yan etkisi dispnedir. Hastaların yaklaşık %20 sinde izlenir ve tedavi devamında düzelme eğilimindedir. Hem tikagrelor hem de prasugrel klopidogrele kıyaslama daha potent moleküller olur akut koroner sendromda öncelikli olarak kullanırlar.

Prasugrelde yapılan çalışmalarda klopidogrele göre daha potent olup bunun yanında kanama yan etkisi daha yüksektir⁽⁸⁰⁾. 60 mg yükleme ve 10 mg 1x1 idame olarak kullanılır. 60 dakika içinde etkinliği başlar 7 güne kadar devam eder. Koroner anatomisinin görülmediği hastalarda kullanımı uygun değildir. 75 yaş üstünde, <60 kg hastalarda ve inme/geçici iskemik atak öyküsü olan hastalarda kullanımı önerilmez.

Kangrelor intravenöz uygulanması ve çok hızlı etkinlik göstermesi nedeniyle P₂Y₁₂ almamış hastalarda operasyon odasında kullanılabilir. 30 mikrogram/kg bolus ve ardından 4 mikrogram/kg/dakika infüzyon şeklinde uygulanır.

Glikoprotein 2b/3a bloke edilmesi trombosit agregasyonunun engellenmesine ve trombüs oluşumunun inhibisyonuna neden olmaktadır. Bu grubu absiksimab, tirofiban ve eptifibatid oluşturmaktadır. Klinikte en sık kullanılanı tirofibandır. Günümüzde rutin olarak kullanımları önerilmemektedir⁽⁸¹⁾. Yoğun trombosit yükü olan koroner sendrom olgularında ve no-reflow durumunda bail-out tedavide önerilmektedir.

2.3.3.2 Antikoagülanlar

a-)Unfraksiyonel heparin: Akut koroner sendrom olgularında PKG sırasında veya oral antikoagülan hastalarında köprüle tedavisi gereğinde kullanılır. AKS dozu 70-100 U/kg şeklindedir.

b-)Düşük molekül ağırlıklı heparin: Subkutan veya intravenöz olarak kullanılabilir. Heparine kıyasla daha selektif faktör Xa inhibisyonu yapar. Enoksaparin 12 saatte bir subkutan 1 mg/kg dozunda kullanılır. AKS olgularında heparine alternatif olarak kullanılabilir.

c-)Direk trombin inhibitörleri: Trombin inhibisyonu ile etkinlik gösterirler. Özellikle HIT sendromu durumunda ideal ajanlardır. Hirudinin sentetik türevi olan bivalirudin kanama riski yüksek hastalarda önerilmektedir.

d-)Varfarin: Oral vitamin K antagonisti olan varfarin antikoagölan gereksiniminin kronik tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Etketif INR takibi gerektirmesi ve sabit doz rejimi olmaması ilacın kullanım kısıtlılıklarıdır. Protez kalp kapağı ve romatizmal kapak hastalarında oral antikoagölan tedavide halen tek seçenektir.

e-)Yeni nesil oral antikoagölanlar: Etkinlikleri ve kullanım konforu sayesinde non valvüler antikoagölan endikasyonu olan hastalarda kullanılmaktadır. Atrial fibrilasyonu olan hastalarda üçlü tedavi, ikili tedavi ve uzun dönem tekli tedavide varfarine göre tercih edilir. Bu grubun üyeleri olan edoksaban, rivaroksaban ve apiksaban faktör Xa inhibisyonu yaparken, dabigatran trombin inhibisyonu üzerinden etki göstermektedir.

2.3.4.3 Lipid düşürücü tedavi: Lipid düşürücü tedavi aterosklerotik kökenli hastalarda temel tedavi basamaklarından biridir. Bilinen KAH tanısı ile hastalar otomatik çok yüksek risk kategorisine girmekte olup hedef değer <55 mg/dl dir. Statinler AKS sonrası ilk 24 saat ve kronik koroner sendromda hedef değerlerin üzerinde olduğu sürece sınıf 1 ile önerilmektedir⁽²⁰⁾. 2019 ESC dislipidemi klavuzuna göre sosyal yaşam değişikliği sonrası öncelikli statin grubu ardından gereğinde sırasıyla ezetimib ve PCSK-9 inhibitörleri tedavide önerilmektedir. Diğer lipid düşürücü ajanların rutin kullanımı mevcut değildir. Omega-3 içinde yapılan çalışmalar rutin kullanımda belirgin bir fayda göstermemektedir⁽⁸²⁾.

2.3.4.4 Beta blokerler: Negatif kronotrop, inotrop ve dromotrop özellikleriyle miyokardiyal stresin azaltmasında etkilidirler. Antianjinal etkinliklerinin yanında mortalitenin ve mortalite ve kardiyovasküler sonlanımda da belirgin etkinlikleri mevcuttur. Hem akut koroner sendromlu olgularda hem de kronik koroner sendrom ile takip edilen hastalarda medikal tedavinin yapı taşlarından biridir.

2.3.4.5 Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri: ADE inhibitörleri sol ventrikül yetmezliği olan hastalarda mortalite, Mi ve inmeyi azaltmaktadır⁽⁸³⁾. EF < %40 olan hastalarda, diyabetik veya anterior mi öykülü hastalarda kullanımı sınıf 1 endikasyon ile önerilmektedir. Remodellingi azaltması nedeniyle kontraendiksasyon olmadıkça tüm koroner sendrom olgularında önerilir. Antihipertansif tedavide de birinci basamak tedavi gruplarından biridir. Bradikinin birikimine bağlı öksürük en sık yan etkisidir, nadiren anjiyotetik ödem görülebilir. Böbrek yetmezliğinde ve bilateral renal arter stenozunda kontrendikedir.

2.3.4.6 Anjivotensin reseptör blokerleri: ADE inhibitörleri ile benzer endikasyonlara sahiptir. Genelde ADE inhibitörlerinin tolere edilemediği durumlarda tercih edilmektedir.

2.3.4.7 Antianjinal tedaviler: 2019 Kronik Koroner Sendrom klavuzu birinci basamak tedavide beta blokeri veya kalsiyum kanal blokerlerinin önermektedir. Tedavinin oluşturulmasında hasta bazlı yaklaşım önerilmektedir. Klinik açıdan engel yoksa beta bloker veya kalsiyum kanal blokerü başlandıktan sonra anjinasın devam etmesi halinde ikinci ve gereğinde üçüncü basamak tedavi başlanır. Kalsiyum kanal blokerleri arasında non dihidropiridinler(diltizem ve verapamil) ve dihidropiridin grubundan olan amlodipin ile nifedipin antianjinal tedavide önerilmektedir⁽⁸⁴⁾. Diğer antianjinal tedavi seçenekleri aşağıda özetlenmiştir;

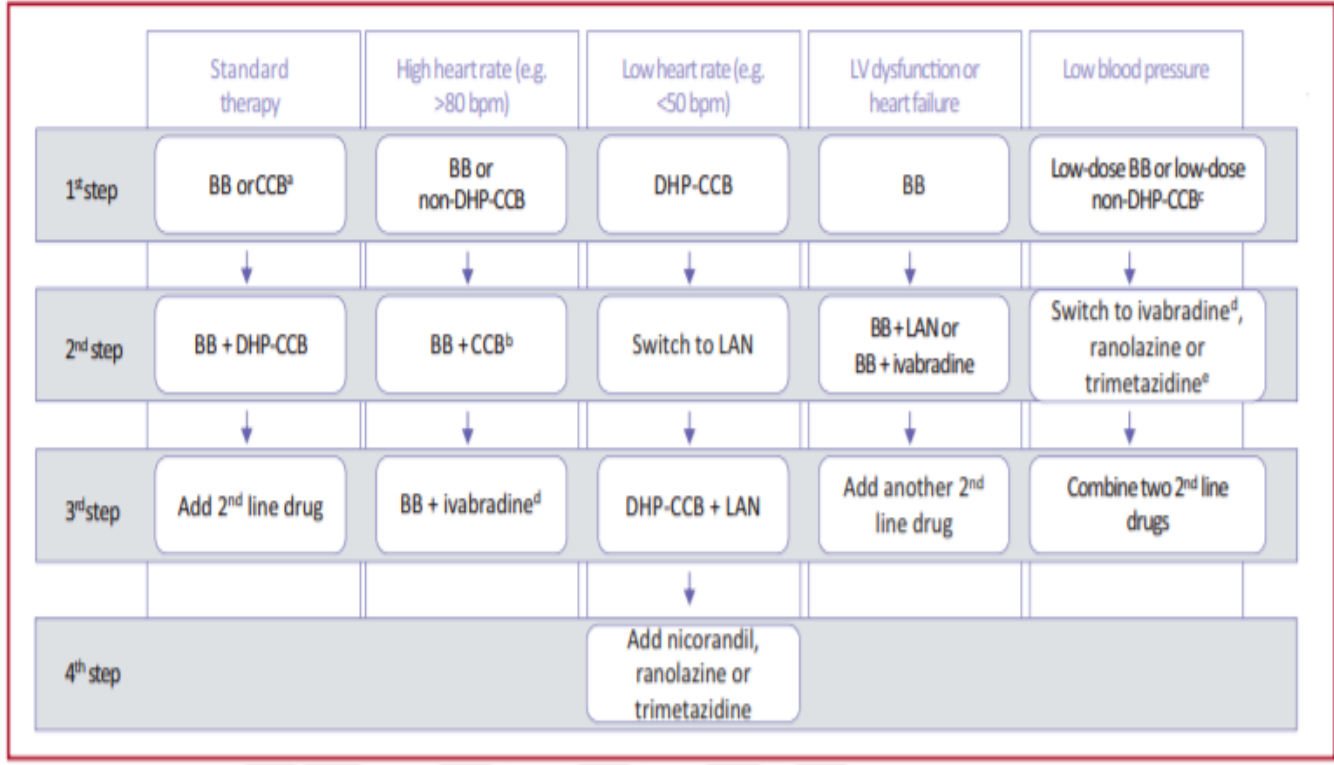
a-)Nitratlar: Nitrogliserin, isosorbid mononitrat ve isosorbid dinitrat bu grupta kullanılan ajanlardır. İkinci basamak tedavide başvurulurlar. Kısa ve uzun etkili formları mevcuttur. Tolerans gelişimini engellemek için kronik kullanımda 10-14 saat interval bırakılmalıdır⁽⁸⁵⁾. Ani kesilmesi rebound olarak anjinayı tetikleyebilir. En sık yan etkisi baş ağrısı olup zamanla tolerans gelişir.

b-)İvabradin: İf kanal blokeridir. Kalp hızı düşüşü ve antianjinal etkinlik sağlar. İkinci basamak antianjinaldendir. Mortalite ve majör sonlanımlar üzerine etkisi yoktur⁽⁸⁶⁾.

c-)Nikorandil: Nikotinamidden derive olan bir nitrattır. Antianjinal etkinliği betablokerler ve nitratlara benzerlik gösterir.

d-)Ranolazin: Geç sodyum kanalları üzerinden etkinlik gösterir. Beta bloker, kalsiyum kanal blokerü ve nitratlara dirençli anjinada ikinci basamak antianjinaldir. Baş dönmesi, bulantı, konsipasyon ve QT uzaması olası yan etkilerdir⁽⁸⁷⁾.

e-)Trimetazidin: Hemodinamik açıdan nötral etki profiline sahiptir. Meta analizlere bakıldığında diğer antianjinallere ek olarak kullanıldığında anjina sıklığında belirgin azalma sağlamaktadır⁽⁸⁸⁾.



Şekil 6: Antianjinal tedavilerin klinik kullanımları

f-)Diğer seçenekler: İnatçı anjinası olan hastalarda medikal tedavi haricinde çeşitli alternatif yöntemler mevcuttur. Bunlar şu şekilde sıralanabilir; external counterpulsasyon, koroner sinüs kontraksiyonu, spinal kord stimülasyonu, transkutanöz veya subkutanöz elektirksel nörol stimülasyon ve semptatektomi.

3 HASTALAR VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Dizaynı

Kocaeli Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi kardiyoloji bölümünde Ocak 2014-Aralık 2020 tarihleri arasında yapılan tüm koroner anjiyografiler geriye dönük olarak incelendi. Yedi yıllık tarama sonucunda 9769 hastaya koroner anjiyografi yapıldığı tespit edildi. Bu anjiyografiler medikal kayıtlardan tarandı ve çalışma kriterlerine uygun hastalar seçildi. Hastaların işlem tarihi, telefon numaralarına, takip notlarına ve anjiyografik bilgilerine ulaşıldı.

Medikal kayıtların taraması sonrası 87 hastada izole osteal diyagonal darlık tespit edildi. Bu hastalardan çalışmaya, anjina sebebi ile elektif koroner anjiyografi yapılan ve izole osteal diyagonal darlığı olan hastalar seçildi. Akut koroner sendrom nedeniyle diyagonal artere girişim yapılan altı hasta, anjinası olmayıp herhangi bir nedenle koroner anjiyografi yapılan ve izole osteal diyagonal arter darlık saptanan beş hasta, exitus olan altı hasta ve bilgilerine ulaşılamayan beş hasta çalışma dışında bırakıldı. Toplamda 65 hasta final analizde yer aldı. Hastalara telefonla veya yüz yüze poliklinik muayenesi ile anjina sıklıkları, mevcut tedavileri tekrarlayan anjiyografi gibi ek bilgiler elde edildi.

Hastalar medikal tedaviye ek PKG yapılan veya sadece medikal tedavi ile takip edilen gruplar ve hastaların takiplerinde anjinalarının olup olmamasına göre gruplara ayrıldı.

Etik onay için Kocaeli Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruldu ve gerekli tüm belgeler sunulduktan sonra 18/03/2021 tarihinde onay alındı. (Karar no: KÜ GOKAEK-2021/06.17 ve Proje no: 2021/108)

3.2 Koroner Anjiyografi

Tüm hastaların en az CCS sınıf I anjinası mevcuttu ve diyagonal arter ostiumunda %50 veya üzerinde darlık mevcuttu. İzole osteal diyagonal darlığı olan hastaların tüm anjiyografik kayıtları izlendi. Anjiyografik değerlendirmeler iki tecrübeli kardiyolog tarafından yapıldı ve darlık derecesi ve uzunluğu görsel olarak değerlendirildi. Lezyonun

hangi diyagonal arterde olduğu, darlık yüzdesi ve diyagonal arterin referans damar çapı; anjiyografi raporu ve görüntünün görsel olarak incelenmesi ile teyit edilmiştir fakat gerekli durumlarda anjiyografi cihazının yazılımından destek alındı (Siemens Axiom Artis Software). Hastaların medikal veya perkütan girişim ile izlenmesi operatör tarafından karar verildi.

Tüm hastalarda koroner anjiyografi standart teknikler uygulanarak yapıldı. Arteriyel girişim bölgesi olarak femoral veya radial arterler seçildi. Hastalarda 5Fr, 6Fr veya 7 Fr kılıflar kullanıldı. Tüm hastalarda sol koroner sistemde en az 4, sağ koroner sistemden 2 görüntü elde edildi.

Anjiyoplasti yapılan hastalara ise ikili antiagregana ek olarak standart 70-100 U/kg intravenöz heparin uygulandı. Kullanılan işlem tekniği hastanın koroner anatomisine göre seçildi. İşlem sonunda diyagonal arter ostiumunda veya sol inen arter gövdesinde anlamlı darlık olmaması başarılı işlem olarak kabul edildi.

3.3 Hasta Seçimi ve Verilerin Toplanması

Çalışmamızda koroner invazif anjiyografide izole osteal diyagonal arter hastalığı saptananlarda anjina sıklıklarının ve primer sonlanım noktalarının değerlendirilmesine yönelik olarak hedef hasta grubunda iki kriter vardır. Bunlar diyagonal arter hastalığı ve bununda osteal lezyon olmasıdır.

Hastane sisteminde bulunan verilere ek olarak tüm hastalarla telefonda veya poliklinikte görüşüldü. Görüşme süresi 10-15 dakika olup hastalara anlaşılır ve amaca yönelik tıbbi sorular yöneltildi. Hastaya cevaplar konusunda yönlendirme yapılmadı.

Çalışmada kaydedilen parametreler aşağıda kategorize edilerek sıralanmıştır.

i-) Temel bilgiler: hasta adı ve soyadı, yaş, cinsiyet, işlem tarihi, dosya numarası, anjiyografi işlemi ile ilgili kısa bilgi notu, tedavi kararı.

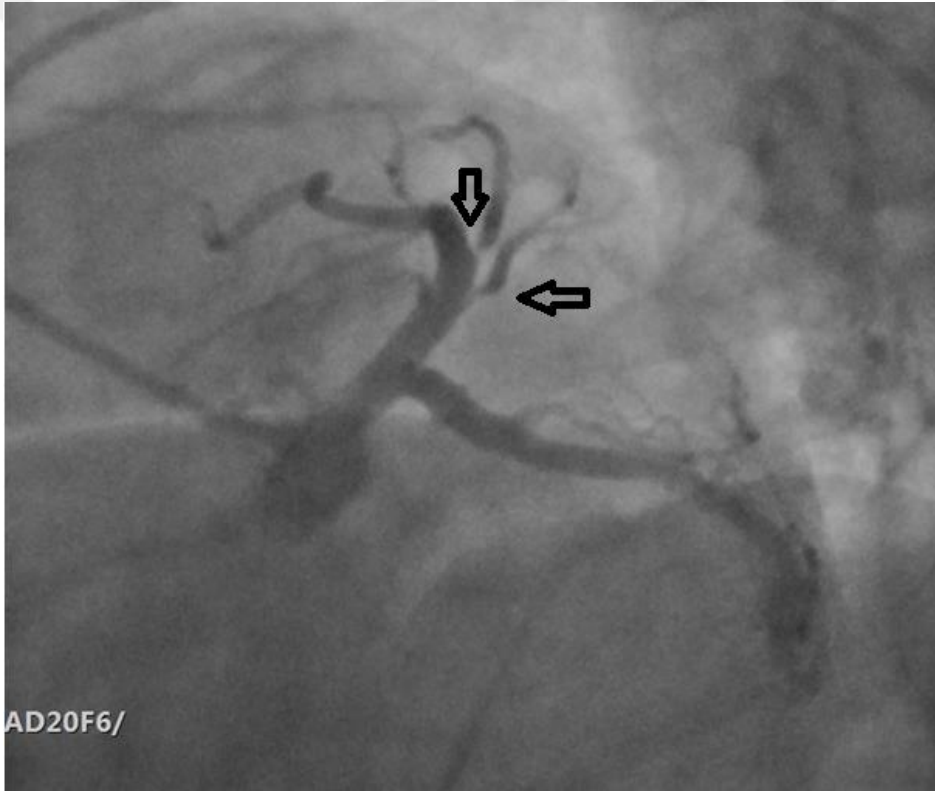
ii-)Hasta risk faktörleri: hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, ailesel kardiyovasküler öykü, periferik arter hastalığı, kronik böbrek hastalığı, beden kitle indeksi.

iii-) İşlem öncesinde ve indeks anjiyografi sonrası kullanılan medikal tedavi: Asetilsalisilik asit, P₂Y₁₂ inhibitörleri, antikoagülanlar, ADE inhibitörleri/ARB, beta blokerler, lipid düşürücü tedavi, kalsiyum kanal blokeri, ivabradin, ranolazin, trimetazidin.

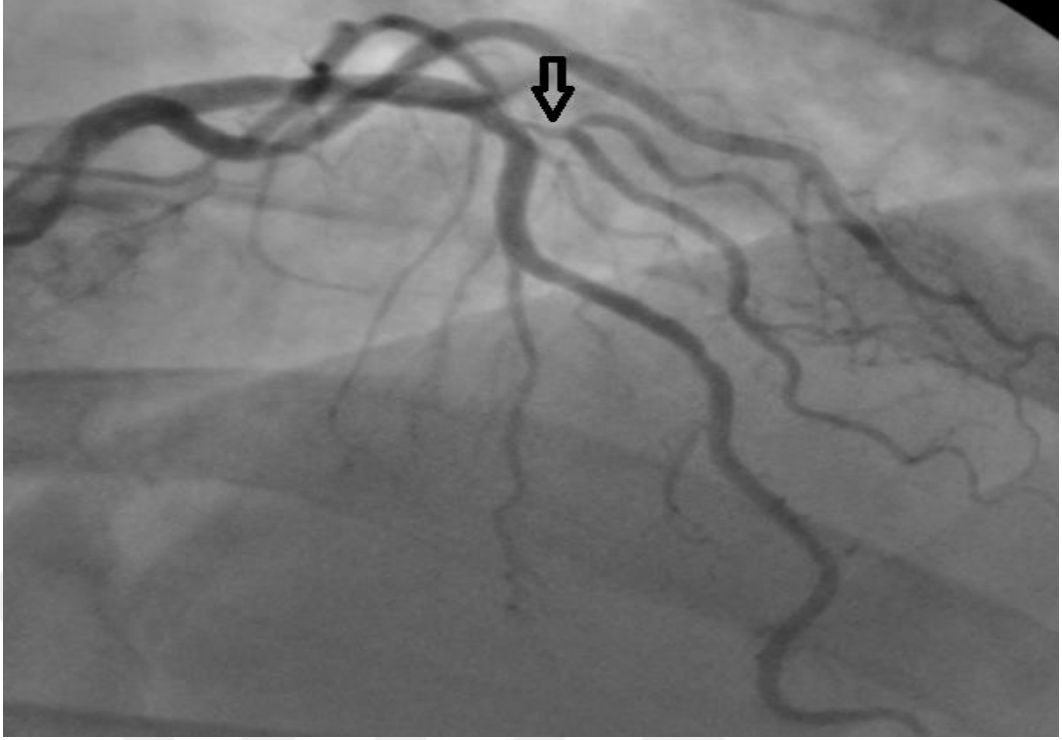
iiii-) Anjina ve anjiyografik veriler: İşlem öncesi ve takipteki Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti anjina skorlaması, tekrarlayan koroner anjiyografi.

3.4 Tanımlamalar

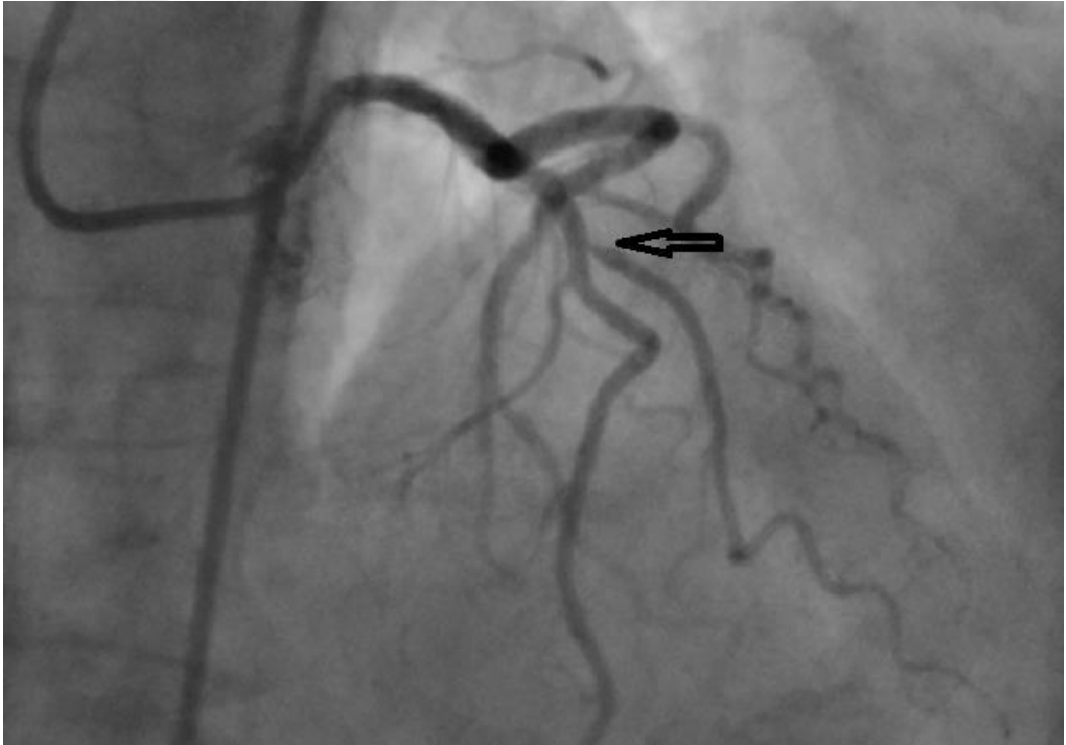
İndeks anjiyografi hastaya izole diyagonal koroner arter hastalığının ilk tanı konduğu işlem olarak kabul edildi. İzole osteal darlığı olan medikal veya perkütan koroner girişim ile takip edilen hastalara örnekler Şekil 7-8-9'da gösterilmiştir.



Şekil 7: Diagonal 1 ve 2 ostiumlarında görülen sırasıyla %70 ve %80 darlıklar



Şekil 8: Diagonal 1’de görülen %80 darlık



Şekil 9: Diagonal 2’de görülen %80 osteal darlık

Diyagonal ostiumundaki %50 veya daha fazla darlık olan lezyonlar yan dal hastalığı olarak kabul edilmiştir⁽⁸⁹⁾. İzole kavramı olarak diğer koroner arterlerde anlamlı koroner arter darlığı olmaması ifade edilmektedir. Bunu sağlamak amacıyla çalışmaya diyagonal arter ostiumu haricinde herhangi bir koroner arterinde %50 veya daha fazla darlık olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Osteal lezyon olarak ise diyagonal arterin LAD ana gövdeden dallandıktan sonraki ilk 3mm'lik kısım osteal segment olarak kabul edilmiştir⁽⁹⁰⁾. Ostealin etkilenmediği diyagonal arter lezyonları çalışmaya dahil edilmemiştir. Tüm hastalar Medina sınıflamasına göre 0.0.1. şeklindedir⁽⁹⁰⁾.

Göğüs ağrısının derecelendirilmesinde Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti'nin anjina sınıflaması kullanıldı⁽⁹¹⁾.

Dislipidemi, LDL kolesterol seviyesinin sosyal yaşam değişikliği sonrası 116 mg/dL'nin üzerinde olması veya hastanın lipid düşürücü ilaç kullanması olarak tanımlandı⁽²⁰⁾.

KAH için aile öyküsü, 1.derece kadın akraba için 60 yaşından önce ve 1.derece erkek akraba için 55 yaşından önce KAH tanısı alması olarak kabul edildi⁽⁹²⁾.

DM, hastanın insülin veya oral antidiyabetiklerle tedavi altında olması, açlık plazma glukozunun 126 mg/dL'nin üzerinde olması veya HgA1c değerinin 6,5 ve üzerinde olması şeklinde tanımlandı⁽⁹³⁾.

Kronik böbrek hastalığı, GFR'nin 60 mg/dL'nin altında olması veya hastanın rutin hemodiyaliz programında olması olarak tanımlandı. GFR, MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) metoduyla hesaplandı. VKİ, ağırlığın (kg), uzunluğun karesine (m²) bölünmesi ile elde edildi⁽⁹⁴⁾.

Sigara maruziyeti halen sigara kullanan, daha öncesinde kullanıp bırakmış bütün hastalar şeklinde belirlendi. Sigara kullanma seviyeleri paket/hasta yılı ifadesi ile sorgulandı.

Hipertansiyon poliklinik kontrollerinde kan basıncı 140/90 mm hg üzerinde seyreden veya anti-hipertansif ilaç kullanımı olan hastalar şeklinde belirlendi⁽⁹⁴⁾.

3.5 İstatistiksel Analiz

Normal dağılan devamlı değişkenler için ortalama \pm standart sapma; normal dağılmayan verileri için ise ortanca ve yüzdeler kullanıldı (25. ve 75.yüzdeler). Verilerin normal dağılıp dağılmadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Kategorik veriler sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Devamlı değişkenler normal dağılım gösteriyorsa Student t -testi ile değerlendirildi, normal dağılım göstermeyen ve ordinal değişkenler ise Mann Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi. Kategorik verilerin değerlendirilmesi için ki-kare testi çapraz tablolar ve Ki-kare testi uygulandı. Tüm istatistiksel prosedürlerin gerçekleştirilmesi için SPSS yazılım versiyonu 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılmıştır. P değerinin < 0.05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1 Hastaların Başvuru Bilgileri

Çalışma dışında bırakılan hastalar sonucunda 65 hasta final analizde yer aldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru parametreleri Tablo 3' de gösterilmiştir. Bu hastaların 42'si (%65) erkek 23'ü (%35) kadın idi. Yaş aralığı 41 ile 81 arasındayken ortalama yaş $61,5 \pm 11$ ' idi.

VKİ'ne göre hastaların büyük çoğunluğu fazla kilolu ($25-30 \text{ kg/m}^2$) ve sınıf 1 obez ($30-35 \text{ kg/m}^2$) kategorisindeydi. Tüm hastaların VKİ ortalama $27,3 \pm 10,5 \text{ kg/m}^2$ olarak tespit edildi.

Kronik hastalıkları incelediğimizde 37 (%56,9) hastada hipertansiyon, 27 (%41,5) hastada diabetes mellitus, 26 (%46) hastada hiperlipidemi ve 4 (%6,2) hastada kronik böbrek hastalığı olduğu görüldü. Ek olarak 22'sinin (%33,8) koroner arter hastalığı açısından aile öyküsünün pozitif olduğu, 11 hastada ise periferik arter hastalığı öyküsü tespit edildi. Hastaların 10'u (%15,4) aktif olarak sigara içerken, 27'si (%41,5) bırakmış, 28'i (%43,1) hiç sigara içmemiş.

İşlem öncesi kullanılan ilaçlara baktığımız zaman 16 (%24,6) hasta Asetilsalisilik asit, 1 (%1,5) hasta P₂Y₁₂ inhibitörü, 3 (%4,6) hasta oral antikoagülan, 4 (%6,2) hasta lipid düşürücü ilaç, 15 (%23,1) hasta ADE inhibitörü veya ARB, 10 (%15,4) hasta beta bloker ve 6 (%9,2) hasta kalsiyum kanal blokeri kullanmaktaydı. Anti-anjinal tedavide kullanılan diğer ilaçlar olan; nitratlar, ivabradin, ranolazin ve trimetazidini kullanan hasta mevcut değildi. Hastalar ortalama $36,6 \pm 23,9$ ay takip edildi. 54 (%83,1) hasta sadece medikal tedavi ile 11 (%16,9) hasta ise medikal tedaviye ek olarak revaskülarizasyona uygulanarak takip edilmiştir.

Tablo 3: Çalışmaya dahil edilen hastaların başvuru parametreleri

Değişken	Sonuç
Erkek cinsiyet	42 (%64,6)
Yaş	61,5 ± 11
Beden kitle indeksi (kg/m2)	27,3 ± 10,5
Hipertansiyon	37 (%56,9)
Diabetes mellitus	27 (%41,5)
Hiperlipidemi	26 (%40)
Sigara	
İçiyor	10 (%15,4)
Bırakmış	27 (%41,5)
Hiç içmemiş	28 (%43,1)
Aile öyküsü	22 (%33,8)
Periferik arter hastalığı	11 (%16,9)
Kronik böbrek hastalığı	4 (%6,2)
Başvuru Medikal Tedavi	
ASA	16 (%24,6)
P2Y12 reseptör inhibitörleri	1 (%1,5)
Antikoagülan	3 (%4,6)
Lipid düşürücü ilaç	4 (%6,2)
ADEİ/ ARB	15 (%23,1)
Beta bloker	10 (%15,4)
Nitrat	0
İvabradin	0
Ranolazin	0
Trimetazidin	0
Kalsiyum kanal blokeri	6 (%9,2)
Medikal tedavi ile takip edilen	54 (%83,1)
Perkütan koroner girişim	11 (%16,9)

4.2 Hastaların Başvuru Verilerinin Tedavi Gruplarına Göre Karşılaştırılması

Hastaların başvuru verilerinin karşılaştırılması sadece medikal tedavi ile takip edilen ve medikal tedaviye ek olarak perkütan koroner girişim yapılan şekilde Tablo 4'de gösterilmiştir. Her iki grup arasında, yaş, cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, kronik böbrek hastalığı, aile öyküsü ve periferik arter hastalığı açısından anlamlı bir farklılık mevcut değildi. Anjina skorlaması açısından her iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0,002$). Sadece medikal tedavi grubunda sınıf I

anjina daha fazla iken (%74' e karşın %27,2), PKG yapılan grupta ise Sınıf II anjina daha fazla (%45,4 'e karşın %20,3) saptandı.

Tablo 4: Hastaların Başvuru Verilerinin Tedavi Gruplarına Göre Karşılaştırılması

Değişken	Medikal Tedavi Grubu	PKG Grubu	p değeri
Yaş, ortalama ± SS	61 ± 11,5	65 ± 7,6	0,611
Erkek cinsiyet, n	36 (%66,7)	6 (%54,5)	0,443
Beden kitle indeksi (kg/m ²), ortalama ± SS	26,7 ± 11,4	29,8 ± 3,7	0,387
Kanada anjin skorlaması			0,002
1	40 (%74,0)	3 (%27,2)	
2	11 (%20,3)	5 (%45,4)	
3	3 (%5,5)	3 (%27,2)	
4	0	0	
Sigara (paket/yıl), ortalama ± SS	28,9 ± 13,2	30,3 ± 12,9	0,818
Sigara			0,918
Aktif kullanıyor	8 (%14,8)	2 (%18,2)	
Bırakmış	23 (%42,6)	4 (%36,4)	
Hiç kullanmamış	23 (%42,6)	5 (%45,5)	
Hipertansiyon, n	31 (%57,4)	6 (%54,5)	0,861
Diabetes mellitus, n	23 (%42,6)	4 (%36,4)	0,702
Hiperlipidemi, n	22 (%40,7)	4 (%36,4)	0,787
Kronik böbrek hastalığı, n	4 (%7,4)	0	-
Aile öyküsü, n	18 (%33,3)	4 (%36,4)	0,846
Periferik arter hastalığı, n	11 (%20,4)	0	-
*SS, standart sapma.			

4.3.Hastaların Anjiyografik Bulgularının Karşılaştırılması

Hastaların tedavi gruplarına göre indeks anjiyografi bulgularının karşılaştırılması Tablo 3'te gösterildi. İndeks anjiyografiden sonra 54 hasta medikal, 11 hasta ise medikal tedaviyle beraber perkütan koroner girişim yapılarak takip edilmiş.

Medikal tedavi kararı alınan hastalarda başvuru anjiyografilerinde damar çapı ortanca değeri 2,25 mm iken 25.-75. persentiller 1,9-2,5 mm hesaplandı. Perkütan koroner girişim yapılan hasta grubunda ise ortanca damar çapı 2,25mm, 25.-75. persentiller ise sırasıyla 2,25-2,50 mm olarak hesaplandı. İki grup arasında anlamlı farklılık yoktu(p değeri 0,082).

Damar darlık derecesinin medikal tedavi grubunda median değeri %60 iken 25.-75. persentiller %50-80 olarak saptandı. Fakat perkütan koroner girişim grubu için damar darlık derecesi ortanca değeri %80, 25.-75. persentiller %80-95 olarak görüldü. İki grup arasında diyagonal arterin darlık derecesinde farklılık dikkat çekmektedir. Darlık derecesi arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıdır (p değeri 0,002).

39 hastada birinci diyagonal lezyonu (32 hasta medikal iken 7 hasta PKG grubundan), 19 hastada ikinci diyagonal lezyonu (16 hasta medikal,3 hasta PKG grubundan) varken 7 hastada her iki diyagonalde de darlık mevcuttu (6 hasta medikal,1 hasta PKG grubundan).

Tablo 5: Hastaların Anjiyografik Bulgularının Karşılaştırılması

Değişken	Medikal tedavi Grubu	PKG Grubu	p değeri
Diagonal arter çapı, mm [ortanca (25. ve 75. yüzdalık)]	2,25 (1,9-2,5)	2,25(2,25-2,50)	0,082
Darlık yüzdesi, % [ortanca (25. ve 75. yüzdalık)]	60 (50-80)	80 (80-95)	0,002
Diagonal arter dalları			
Birinci dal	32 (%59)	7 (%63)	
İkinci dal	16 (%30)	3 (%29)	
Her iki dal	6 (%11)	1 (%9)	

4.4. Hastaların Takip Verilerinin Tedavi Gruplarına Göre Karşılaştırılması

Hastaların sadece medikal tedavi ile takip edilen ve medikal tedaviye ek olarak perkütan koroner girişim yapılan hastaların karşılaştırılması Tablo 6'da gösterilmiştir. Medikal tedavi grubu ortalama $36,6 \pm 24$ ay, perkütan koroner girişim grubu ortalama $46,3 \pm 21,3$ ay takip edilmiştir.

Takipte hastaların kullandığı medikal tedaviler karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Asetilsalisilik asit kullanımı(%75,9'a karşı %72,7), P₂Y₁₂ inhibitörü(%13'e karşı %27,3), antikoagülan(%7,4'e karşı %18,2), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokleri(%55,6'ya karşı %90,9), lipid düşürücü ilaçlar(%46,4'e karşı %63,6), beta bloker, kalsiyum kanal blokörleri(%11,1'e karşı %9,1) ve diğer antianjinaller olan nitratlar(%9,3'e e karşı %18,2), ivabradin(her iki grupta kullanımı görülmedi), ranolazin(%16,7'ye karşı %9,1) ve trimetazidin(%16,7'ye karşı %18,2) kullanımı gruplar arasında karşılaştırmalı olarak değerlendirildi. Medikal tedaviler arasında iki grup karşılaştırıldığında beta bloker kullanımı hariç diğer tedavilerde anlamlı bir farklılık görülmemektedir. Anlamlı farklılık izlenen beta bloker kullanımında sadece medikal tedavi ile takip edilen grupta 26(%28,1), perkütan girişim grubunda ise 10(%90,9) olarak izlenmiştir (p değeri 0,009).

Hastaların takibinde 24 hastaya tekrarlayan koroner anjiyografi yapılmış olup bu hastaların 19'u(%35,2) medikal tedavi ile takip edilen hastalarda 5'i(%45,5) PKG grubundadır. İki hasta grubu arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (p değeri 0,520).

Toplam 6 hastada takip süresince exitus izlendi. Bunlardan 3'ü medikal tedavi diğer 3'ü perkütan girişim gurubundandır. Sadece bir ölüm primer kardiyak nedenlidir. Medikal tedavi grubundaki yaş ortalaması 81,6 olup ölümler sırasıyla; gastrointestinal sistem hastalığı, akciğer enfeksiyonu ve solunum yetmezliği ile serebro vasküler olaya bağlı gelişmiştir. Perkütan hasta grubunda yaş ortalaması 74,6 olup ölümler sırasıyla; trafik kazası, kardiyovasküler ve otoimmün hastalığa bağlı komplikasyonlara bağlı gelişmiştir.

Her iki hasta grubu takibindeki karşılaştırmasını incelediğimizde de medikal tedavi grubuyla PKG grubu arasında anjina şikayeti açısından anlamlı bir fark yoktur(p değeri 0,106). Bununla birlikte her iki grupta da anjina şikayetinde belirgin olarak azalma olduğu görülmüştür. Medikal tedavi ile takip edilen sadece 1 hastaya ise medikal tedaviye dirençli anjinası olması sebebiyle PKG uygulanmıştır. Takipteki karşılaştırmalı veriler tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: Hastaların Takip Verilerinin Tedavi Gruplarına Göre Karşılaştırılması

Değişken	Medikal tedavi Grubu	PKG Grubu	p değeri
Asetilsalisilik asit	41 (%75,9)	8 (%72,7)	0,822
P2Y12 reseptör inhibitörleri	7 (%13,0)	3 (%27,3)	0,231
Antikoagülan	4 (%7,4)	2 (%18,2)	0,260
ADEİ /ARB	30 (%55,6)	10 (%90,9)	0,028
Beta bloker	26 (%48,1)	10 (%90,9)	0,009
Lipid düşürücü ilaçlar	25 (%46,3)	7 (%63,6)	0,294
Nitrat	5 (%9,3)	2 (%18,2)	0,384
İvabradin	0	0	
Ranolazin	9 (%16,7)	1 (%9,1)	0,526
Trimetazidin	9 (%16,7)	2 (%18,2)	0,903
Kalsiyum kanal blokerleri	6 (%11,1)	1 (%9,1)	0,844
Takip süresi (ay), (ortalama ± SS)	34,6 ± 24,0	46,3 ± 21,3	0,141
Tekrarlayan anjiyografi	19 (%35,2)	5 (%45,5)	0,520
Anjina sınıflaması (CCS)			0,106
0	33 (%61,1)	3 (%27,3)	
1	17 (%31,5)	7 (%63,6)	
2	4 (%7,4)	1 (%9,1)	
3-4	0	0	
*CCS, Kanada Kalp Derneği sınıflamasına göre anjin; ADEİ, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri; ARB, anjiyotensin reseptör blokerleri; SS, standart sapma			

4.5 Hastaların Takiplerinde Anjina Varlığına Göre Karşılaştırılması

Tüm hastalar dikkate alındığında en az Sınıf I anjinası olan 29 hasta varken, 36 hastada anjina mevcut değildi. Anjinası olan hastaların ortalama takip süresi $33,8 \pm 22,7$ ay, anjinası olmayan hastalarda ise $33,9 \pm 24,9$ aydır (p değeri 0,852).

Anjinası olan ve olmayan gruplar arasında erkek cinsiyet (%65,5'a karşı %63,9), beden kitle indeksi ($27 \pm 9,2$ 'ye karşı $27,4 \pm 11,6$), yaş açısından ($61 \pm 9,4$ 'e karşı $61,8 \pm 12,2$) istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu. Aynı şekilde hipertansiyon (%48,3'e karşı %63,9), diabetes mellitus (%31'e karşı %50), hiperlipidemi (%41,4'e %38,9), kronik böbrek hastalığı (%3,4'e karşı %8,3), periferik arter hastalığı (%13,8'e karşı %19,4) ve aile öyküleri (%37,9'a karşı %30,6) bakımından da anlamlı farklılık mevcut değildi.

Sigara kullanımlarına baktığımızda aktif sigara içiciliği anjinası olan ve olmayan hastalarda 4(%13,8)'e karşı 6(%16,7), sigarayı bırakmış olmak 13(%44,8)'e karşı 14(%38,9) ve hiç sigara içmemiş olmak 12(%41,4)'e karşı 16(%46,7) şeklinde izlendi.

Medikal tedavi kullanımını değerlendirildiğinde anjinası olanlar ile olmayanlar asetil salisilik asit(%72,4'e karşı %77,8), P₂Y₁₂ inhibitörleri(%17,2'ye karşı %13,9), anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokleri(%58,6'a karşı %63,9), lipid düşürücü ilaçlar(%55,2'ye karşı %44,4), antikoagülanlar(%13,8'e karşı %5,6), beta bloker(%65,5'a karşı %47,2) ve diğer antianjinaller olan nitratlar(%6,9'a karşı %13,9), ivabradin(her iki grupta kullanımı mevcut değil), kalsiyum kanal blokörü(%10,3'e karşı %11,1), ranolazin(%13,8'ye karşı %16,7) ve trimetazidin(%13,8'e karşı %19,4) kullanımlarında istatistiksel olarak anlamlı ayrışmamaktaydı.

Takipte anjina olup-olmamasına göre bakıldığında medikal tedavi veya perkütan girişim yapılması arasında anlamlı bir fark mevcut değildi. Anjinalı hastaların anjiyografilerine baktığımızda damar çapı ortancası ile 25.-75. yüzdelikleri 2,25 (2.25-2,50) iken anjinası olmayan hastaların 2,00(1,75-2,25) olarak görüldü. Damar çapları kıyaslandığında fark istatistiksel olarak anlamlı tespit edildi.(p değeri 0,007). Darlık yüzdeleri bakımından anjinası olan ve olmayan gruplar değerlendirildiğinde sırasıyla %70 (56,5-80) ve %70 (50-73,75) olarak görüldü ve fark saptanmadı (p değeri 0,462).

Değişken	Anjinası olan hastalar (n=29)	Anjinası olmayan hastalar (n=36)	p değeri
Yaş, yıl (ortalama ± SS)	61± 9,4	61,8 ± 12,2	0,864
VKİ, kg/m ²	27 ± 9,2	27,4 ± 11,6	0,858
Erkek cinsiyet	19 (%65,5)	23 (%63,9)	0,891
Takip süresi, yıl (ortalama ± SS)	33,8 ± 22,7	33,9 ± 24,9	0,858
Hipertansiyon	14 (%48,3)	23 (%63,9)	0,206
Diabetes Mellitus	9 (%31)	18 (%50)	0,123
Hiperlipidemi	12 (%41,4)	14 (%38,9)	0,839
Sigara			0,879
İçiyor	4 (%13,8)	6 (%16,7)	
Bırakmış	13 (%44,8)	14 (%38,9)	
Hiç içmemiş	12 (%41,4)	16 (%46,7)	
Aile öyküsü	11 (%37,9)	11 (%30,6)	0,532
Periferik arter hastalığı	4 (%13,8)	7 (%19,4)	0,546
Kronik böbrek hastalığı	1 (%3,4)	3 (%8,3)	0,415
Medikal tedavi			
Asa	21 (%72,4)	28 (%77,8)	0,618
P2Y12	5 (%17,2)	5 (%13,9)	0,710
Antikoagülan	4 (%13,8)	2 (%5,6)	0,254
Lipid düşürücü tedavi	16 (%55,2)	16 (%44,4)	0,390
ADEi / ARB	17 (%58,6)	23 (%63,9)	0,664
Beta bloker	19 (%65,5)	17 (%47,2)	0,140
Nitrat	2 (%6,9)	5 (%13,9)	0,366
İvabradin	0	0	-
Ranolazin	4 (%13,8)	6 (%16,7)	0,750
Trimetazidin	4 (%13,8)	7 (%19,4)	0,546
Kalsiyum kanal blokeri	3 (%10,3)	4 (%11,1)	0,921
Tekrarlayan anjiyografi	12 (%41,4)	12 (%33,3)	0,504
Damar çapı, ortanca (25. ve 75. yüzdilik)	2,25 (2.25-2,50)	2,00 (1,75-2,25)	0,007
Damar darlık yüzdesi, ortanca (25. ve 75. yüzdilik)	70 (56,5-80)	70 (50-73,75)	0,462
*ADEi, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; ARB, anjiyotensin reseptör blokeri; VKİ, vücut kitle indeksi; SS, standart sapma			

Tablo 7: Hastaların Takiplerinde Anjina Varlığına Göre Karşılaştırılması

5 TARTIŞMA

Çalışmamızda izole osteal diagonal arter darlığı tespit edilen hastarda medikal tedavi kararı ile perkütan girişim kararı arasında takipte bir farklılık olup olmadığını inceledik. İki hasta grubunun takiplerinden elde edilen veriler karşılaştırıldığında izole osteal diagonal arter hastalarında medikal tedavi veya perkütan koroner girişim ile tedavi seçenekleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir.

Günümüzde antianjinal medikal tedavi seçeneklerinin artması kronik koroner sendromlu hastalarda elimizi güçlendirmektedir. Beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri ve nitratlara ek olarak ivabradin, trimetazidin ve ranolazin aktif olarak kullanımdaki ilaçlardır. Konservatif tedavinin diğer unsurları olan statinler, ade inhibitörleri ile anjiotensin reseptör blokerleri, antiagregan tedaviler kronik koroner sendromlu olguların uzun dönem prognozunda efektif olumlu etkiler sağlamaktadır. Bu noktada izole diagonal arter hastalığı gibi tedavi kararının ikilem yarattığı durumlarda medikal tedaviye güvenmek yerinde bir yaklaşım olarak gözükmektedir. Hem Brueck ve arkadaşlarının hemde Weinstein ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda bizim çalışmamızda ortaya koyduğumuz gibi medikal tedavinin izole osteal diagonal darlıklarında perkütan koroner girişime kıyasla takipte kısıtlılığının olmadığını göstermektedir^(95,96).

Her iki grup incelendiğinde başvurulara baktığımızda tüm hastalarda çeşitli derecelerde anjina mevcut olup takiplerinde hem medikal tedavi ile hem de PKG seçimi ile anjina şikayeti kontrol altında gözükmektedir. Sadece bir hastaya medikal tedaviye dirençli anjinası olması sebebiyle tekrarlayan anjiyografi sonrası diagonal artere PKG uygulanmıştır. Her iki tedavi yaklaşımının da takipte tatmin edici sonuçları ortaya koyulmuştur. Daha önceki çalışmalarda görüldüğü gibi özellikle stabil anjinalı hastalarda perkütan girişim uygulamanın medikal tedaviye kıyasla her zaman üstün bir tedavi seçeneği olmadığını bir örneğini çalışmamızda görmekteyiz⁽⁹⁷⁾. Kronik koroner sendromda öncelikli yaklaşımın optimal medikal tedavi olması eğer optimal medikal tedaviye rağmen semptom mevcut ise perkütan koroner girişim düşünülmelidir⁽⁹⁸⁾.

Tedavi kararını verirken damarın beslendiği alanın göz önünde bulundurulması da faydalı olacaktır. Ana dalın ve yan dalın aynı derece darlıkları kıyaslandığında ana dal lezyonlarında etkilenen miyokardiyum daha geniştir. Etkilenen miyokard dokusu >%10 ise PKİ seçeneği göz önünde bulundurulmalıdır. Bir yan dal lezyonunun >%10 miyokard alanını etkileyip etkilenmediğinin değerlendirildiği bir çalışmada darlık yüzdesi ve FFR değerlerinin ilişkili olmadığı fakat damar uzunluğunun >73 mm olmasının anlamlı olduğu görülmüştür⁽⁹⁹⁾. Bu çalışmada koroner BT anjiyo ve FFR kullanıla sol ana gövde hastalığı olmayan yan dal darlıklarının sadece beşte birinde etkilenen miyokard dokusunun >%10 olduğu görülmüştür. Bu veriler öncelikli yaklaşımda PKİ tercihini sorgulatmaktaadır.

Biz çalışmamızda anjina şikayeti olan ve olmayan hastaların kıyaslanmasında tedavi seçeneğinden bağımsız olarak damar çapının anjina gelişiminde anlamlı olduğu gördük. Bunun yanında bu iki grup darlık yüzdesi bakımından anlamlı olarak ayrışmadı.

Osteal diagonal arter lezyonlarının olası komplikasyonlarının arasında stentin ostiumu yeterince kavrayamaması, ostealde meydana gelebilecek olası bir diseksiyon hattının damar distaline uzunması, yetersiz ön dilatasyon ve lezyonun karinasında kayma gösterilebilir⁽¹⁰⁰⁾. Stentin konumunun sadece iki boyutlu görüntü ile değerlendirilerek implante edilmesi suboptimal yerleşimi riskini arttırmaktadır. Yapılan bir analizde osteal damar PKG uygulananlarda bu suboptimal yerleşimin hastaların %54 gibi ciddi bir bölümünde olduğu saptanmıştır⁽¹⁰¹⁾. Bu riski en aza indirmek için lezyonun konumu en uygun açının ve radyasyon dozunu en az arttıracak şekilde birkaç farklı pencereden incelenmesi faydalı olacaktır. Bununla birlikte izole osteal diagonal lezyonu nedeniyle perkütan koroner girişim tedavisi yapılan hastalara baktığımız zaman korkulanın aksine teknik olarak zorlu olmayan ve işlem başarısı güvenilir olabilecek bir yaklaşım olarak görüldü. Ana gövdede veya diagonal arter distalinde majör bir komplikasyon izlenmedi. Brueck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da PKG yapılan hastaların %94'ünün kısa dönem işlem verileri başarılı gözükmektedir⁽⁹⁵⁾. Yeni jenerasyon ilaç salımlı stentlerin de uzun dönemde olumlu prognozları dikkat çekmektedir^(102,103). Bu olumlu etki yan dal lezyonlarında da mevcuttur⁽¹⁰⁴⁾.

Yapılan bir çalışmada lad-diagonal bifurkasyon darlıklığı olan hastalarda lad ve diagonal dal 1 dakika oklüde edilerek yanıtlar incelenmiştir. Diagonal dal oklüzyonu daha az anjina, daha az EKG değişikliği ve daha az aritmojenik potansiyele sahip olduğu

görülmüştür⁽¹⁰⁵⁾. Ayrıca kollateral gelişimi de diagonal lezyonunda daha olasıdır. Bu farklılıklar agresif diagonal yan dal tedavisinin neden klinik olarak lad bifurkasyon lezyonlarında beklendiği gibi majör bir katkı sağlamadığını açıklayabilir. Bizde çalışmamızda bu sonuç ile örtüşebilecek şekilde agresif tedavi ile diagonal darlıklarında anlamlı derecede olumlu bir etki sağlanmadığı sonucuna vardık.

Çalışmada karşılaşılan kısıtlılıklara baktığımızda izole osteal darlık sıklığının azlığı dikkat çekmektedir. Weinstein ve arkadaşlarının çalışmasında ise toplam hastada sayısı 22 olup bizim 65 hastalık verimiz mevcuttur⁽⁹⁶⁾. Tüm bifurkasyon lezyonlarının <%5'i Medina 0.0.1. olarak izlenmektedir⁽¹⁰⁶⁾. Çalışmamız izole osteal diagonal darlıklarının tedavi seçeneklerinin karşılaştırılması ile ilgili yapılan üçüncü çalışmadır. Detaylı takip verileri ile medikal tedavi ve PKG yaklaşımı kıyaslanarak irdelenmiştir. İzole osteal lezyonların sık görülmemesi nedeniyle gelecekte yapılacak çalışmalar bu hasta popülasyonunun daha iyi irdelenmesi adına kümalatif veri sağlayacaktır.

Takip sürelerini incelediğimizde Brueck ve arkadaşlarının çalışmasında sadece 12 aylık takip verisi mevcuttur⁽⁹⁵⁾. Bizim çalışmamızda tüm hastalara bakıldığında ortalama takip süresi 36,6 aydır. Kısa ve ortam vadede prognoz açısından veriler iki grupta benzer olarak görülmüştür.

Diğer bir kısıtlılık olarak >%50 darlık olan hastaların çalışmaya dahil edilmesi ve bu hastalara herhangi bir invazif veya noninvazif iskemi tetkiki yapılmamış olması gösterilebilir. Fakat tüm hastaların başvuru sırasında kardiyak vasıfta anjinası mevcuttu. Her iki grup tedavi seçeneği ile de hastaların şikayetlerde belirgin düzelme izlenmesi iskemi tetkikini takipte genel olarak endike hale getirmemiştir.

6 SONUÇ

Koroner arter hastalıklarının tedavisinde hasta ve lezyon temelli yaklaşım önemlidir. Bu noktada izole osteal diagonal arter lezyonlarını düşündüğümüze karar zorludur. Çünkü diagonal arterin kaynaklandığı ana gövdede olası hasara bağlı ciddi komplikasyonlar görülebilir. İzole osteal diagonal lezyonlarında tedavi kararını verirken hastanın başvurusunda akut koroner sendrom olup olmadığı, damarın boyutu, beslediği alanın miktarı, ilgili alanda iskemi varlığı, mevcut anatomide olası komplikasyonlar gibi parametrelerin tamamı göz önünde bulundurulmalıdır.

Damar çapı tedavi seçiminden bağımsız olarak hastaların takibinde anjina gelişimi ile ilişkili görülmektedir. Darlık yüzdesi ise anjina gelişiminde anlamlı bir faktör olarak değerlendirilmedi.

Çalışmamızda iki hasta grubunu incelediğimizde medikal tedavi grubu ve perkütan girişim grubunun yatış süresince işlem sonrası dönemde ölüm, inme, tekrarlayan Mİ ve ciddi kanama görülmemiştir. İzole osteal diagonal arter darlığı olan hastalarda tedavi kararında medikal tedavi ile perkütan koroner girişim arasında takipte anlamlı bir farklılık izlenmemiştir. Her iki tedavi seçimi de anjina kontrolünde etkili gözükmektedir. Birbirlerine karşı anlamlı bir üstünlükleri yoktur.

Sonuç olarak izole osteal diagonal arter darlıklarında öncelikli yaklaşımın optimal medikal tedavi olması uygun gözükmektedir.

7 ÖZET

Giriş: İzole osteal diagonal arter hastalıkları tedavi seçeneği konusunda ikilem yaratan ve uzun dönem sonuçların yeterli seviyede ortaya konmadığı lezyonlardır. Çalışmamızda bu hasta grubunda medikal tedavi ile perkütan koroner girişimin takibini değerlendirdik.

Yöntem: 2014 ile 2021 ocak ayları arasında Kocaeli Üniversitesi Hastanesi'nde yapılan tüm koroner anjiyografiler incelenerek diğer damarlarında anlamlı lezyon olmayan ve diagonal arter ostiumunda >%50 darlık olan hastalarla telefon ve yüz yüze görüşme ile medikal durum değerlendirilmesi yapıldı.

Bulgular: Değerlendirilmeye alınan 65 hastanın 11'i perkütan koroner girişim ile 54'ü medikal tedavi ile takip edildi. İki grup arasında takipte anjina ve tekrarlayan anjiyografi açısından anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Göğüs ağrısı olan hasta grubunda olmayanlara kıyasla damar çapı ve kalibrasyonu açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

Tartışma ve Sonuç: İzole osteal diagonal arter hastalığında perkütan girişimin medikal tedavi ile takibe bir üstünlüğü izlenmemiştir. Öncelikli yaklaşım olarak medikal tedavi seçeneğinin değerlendirilmesi yerinde bir tercih olacaktır.

anahtar sözcükler: izole diagonal arter, osteal darlık, koroner işlem, anjina pectoris

8 SUMMARY

Objectives: Isolated ostial diagonal artery diseases are the lesions that cause dilemma regarding the treatment option and the long-term results are not sufficiently presented. In our study, we evaluated the follow-up of medical treatment and percutaneous coronary intervention in this patient group.

Methods: All coronary angiographies performed at Kocaeli University Hospital between 2014 and January 2021 were checked and patients with no significant lesions in other vessels and >50% stenosis in the diagonal artery ostium were detected. We evaluated the medical condition of the patients by phone and face to face interviews.

Results: Of the 65 patients included in the evaluation, 11 were followed up with percutaneous coronary intervention and 54 with medical treatment. We observed no significant difference between the two groups in terms of angina and recurrent angiography at follow-up. No significant difference was observed in terms of vessel diameter and calibration in the patient group with chest pain compared to those without.

Conclusions: Percutaneous intervention was not superior to medical therapy in isolated ostial diagonal artery disease. As a priority approach, the medical treatment option may be an appropriate choice to evaluate.

Key words: isolated diagonal artery, ostial disease, coronary intervention, angina pectoris

9 KAYNAKLAR

- 1- Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P ve Ark. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016 Nov 7;37(42):3232-3245. doi: 10.1093/eurheartj/ehw334. Epub 2016 Aug 14. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):189. PMID: 27523477.
- 2- Gheorghe A, Griffiths U, Murphy A, ve Ark. The economic burden of cardiovascular disease and hypertension in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMC Public Health*. 2018 Aug 6;18(1):975. doi: 10.1186/s12889-018-5806-x. PMID: 30081871; PMCID: PMC6090747.
- 3- Vitale C, Fini M, Speziale G ve Ark. Gender differences in the cardiovascular effects of sex hormones. *Fundam Clin Pharmacol*. 2010 Dec;24(6):675-85. doi: 10.1111/j.1472-8206.2010.00817.x. PMID: 20199585.
- 4- Kronzon I, Winer H, Glassman E. Isolated diagonal artery disease. *Am J Med Sci*. 1978 Mar-Apr;275(2):187-91. doi: 10.1097/00000441-197803000-00009. PMID: 665721.
- 5- Tokgözoğlu L, Kayıkçıoğlu M, Altay S ve Ark. EUROASPIRE-IV: Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin koroner arter hastalarında yaşam tarzı, risk faktörleri ve tedavi yaklaşımı üzerine çalışması: Türkiye verileri [EUROASPIRE-IV: European Society of Cardiology study of lifestyle, risk factors, and treatment approaches in patients with coronary artery disease: Data from Turkey]. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2017 Mar;45(2):134-144. Turkish. doi: 10.5543/tkda.2016.82352. PMID: 28424435.

- 6- Puymirat É. Épidémiologie de la maladie coronarienne [Epidemiology of coronary artery disease]. *Rev Prat*. 2015 Mar;65(3):317-20. French. PMID: 26016186.
- 7- Medrano-Gracia P, Ormiston J, Webster M ve Ark. A computational atlas of normal coronary artery anatomy. *EuroIntervention*. 2016 Sep 18;12(7):845-54. doi: 10.4244/EIJV12I7A139. PMID: 27639736.
- 8- Medina A, Suárez de Lezo J, Pan M. Una clasificación simple de las lesiones coronarias en bifurcación [A new classification of coronary bifurcation lesions]. *Rev Esp Cardiol*. 2006 Feb;59(2):183. Spanish. PMID: 16540043.
- 9- Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Feb 1;23(2):168-75. doi: 10.1161/01.atv.0000051384.43104.fc. PMID: 12588755.
- 10- Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis*. 2014 Dec;25(8):713-24. doi: 10.1097/MCA.000000000000178. PMID: 25365643; PMCID: PMC4220301.
- 11- Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A; International Society of Hypertension. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008 May 3;371(9623):1513-8. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60655-8. PMID: 18456100.
- 12- Rapsomaniki E, Timmis A, George J ve Ark. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *Lancet*. 2014 May 31;383(9932):1899-911. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60685-1. PMID: 24881994; PMCID: PMC4042017.
- 13- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N ve Ark. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1903-13. doi: 10.1016/s0140-6736(02)11911-8. Erratum in: *Lancet*. 2003 Mar 22;361(9362):1060. PMID: 12493255.
- 14- Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL ve Ark. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Mar 22;4:18014. doi: 10.1038/nrdp.2018.14. PMID: 29565029; PMCID: PMC6477925.
- 15- Fan W. Epidemiology in diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Cardiovasc Endocrinol*. 2017 Feb 15;6(1):8-16. doi: 10.1097/XCE.0000000000000116. PMID: 31646113; PMCID: PMC6768526.

- 16- Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol.* 2018 May;34(5):575-584. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29459239; PMCID: PMC5953551.
- 17- Strain WD, Paldánus PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Apr 18;17(1):57. doi: 10.1186/s12933-018-0703-2. PMID: 29669543; PMCID: PMC5905152.
- 18- Karr S. Epidemiology and management of hyperlipidemia. *Am J Manag Care.* 2017 Jun;23(9 Suppl):S139-S148. PMID: 28978219.
- 19- Marcus F. Hill, Bruno Bordoni. , Hyperlipidemia, 2021 Feb 7. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan.*
- 20- European Society of Cardiology , 2019 Guidelines on Dyslipidaemias
- 21- Slack J, Evans KA. The increased risk of death from ischaemic heart disease in first degree relatives of 121 men and 96 women with ischaemic heart disease. *J Med Genet.* 1966 Dec;3(4):239-57. doi: 10.1136/jmg.3.4.239. PMID: 16175706; PMCID: PMC1013779.
- 22- Schildkraut JM, Myers RH, Cupples LA ve Ark. Coronary risk associated with age and sex of parental heart disease in the Framingham Study. *Am J Cardiol.* 1989 Sep 15;64(10):555-9. doi: 10.1016/0002-9149(89)90477-3. PMID: 2782245.
- 23- Dai X, Wiernek S, Evans JP ve Ark. Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction. *World J Cardiol.* 2016 Jan 26;8(1):1-23. doi: 10.4330/wjc.v8.i1.1. PMID: 26839654; PMCID: PMC4728103.
- 24- Inoue T. Cigarette smoking as a risk factor of coronary artery disease and its effects on platelet function. *Tob Induc Dis.* 2004 Mar 15;2(1):27-33. doi: 10.1186/1617-9625-2-1-27. PMID: 19570268; PMCID: PMC2671517.
- 25- Blache D, Bouthillier D, Davignon J. Acute influence of smoking on platelet behaviour, endothelium and plasma lipids and normalization by aspirin. *Atherosclerosis.* 1992 Apr;93(3):179-88. doi: 10.1016/0021-9150(92)90254-e. PMID: 1534226.
- 26- Kamceva G, Arsova-Sarafinovska Z, Ruskovska T, Zdravkovska M, Kamceva-Panova L, Stikova E. Cigarette Smoking and Oxidative Stress in Patients with Coronary Artery Disease. *Open Access Maced J Med Sci.* 2016 Dec 15;4(4):636-640. doi:

- 10.3889/oamjms.2016.117. Epub 2016 Oct 28. PMID: 28028404; PMCID: PMC5175512.
- 27- Lippi G, Favaloro EJ, MESChi T, ve Ark. E-cigarettes and cardiovascular risk: beyond science and mysticism. *Semin Thromb Hemost.* 2014 Feb;40(1):60-5. doi: 10.1055/s-0033-1363468. Epub 2013 Dec 16. PMID: 24343348.
- 28- Kotseva K, Wood D, De Bacquer D, ve Ark. EUROASPIRE Investigators. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *Eur J Prev Cardiol.* 2016 Apr;23(6):636-48. doi: 10.1177/2047487315569401. Epub 2015 Feb 16. PMID: 25687109.
- 29- Ahmed AA, Patel K, Nyaku MA, ve Ark. A. Risk of Heart Failure and Death After Prolonged Smoking Cessation: Role of Amount and Duration of Prior Smoking. *Circ Heart Fail.* 2015 Jul;8(4):694-701. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001885. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26038535; PMCID: PMC5499230.
- 30- Patnode CD, Henderson JT, Thompson JH, ve Ark.. Behavioral Counseling and Pharmacotherapy Interventions for Tobacco Cessation in Adults, Including Pregnant Women: A Review of Reviews for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015 Oct 20;163(8):608-21. doi: 10.7326/M15-0171. Epub 2015 Sep 22. PMID: 26389650.
- 31- Winzer EB, Woitek F, Linke A. Physical Activity in the Prevention and Treatment of Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc.* 2018 Feb 8;7(4):e007725. doi: 10.1161/JAHA.117.007725. PMID: 29437600; PMCID: PMC5850195.
- 32- European Society of Cardiology, 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice
- 33- Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR ve Ark. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med.* 2010 Dec 2;363(23):2211-9. doi: 10.1056/NEJMoa1000367. Erratum in: *N Engl J Med.* 2011 Sep 1;365(9):869. PMID: 21121834; PMCID: PMC3066051.
- 34- Cardoso D, Moraes G, Rosa G ve Ark. Effectiveness of Nutritional Treatment Assessed by The Quality of The Diet in Patients With Choronic Coronary Artery Disease. *Nutr Hosp.* 2015 Sep 1;32(3):1344-52. doi: 10.3305/nh.2015.32.3.9175. PMID: 26319859.

- 35- Akgüllü Ç, Sırıken F, Eryılmaz U, Akdeniz M, ve Ark. The relation between compliance to the Mediterranean diet and the extensiveness of coronary artery disease. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2015 Jun;43(4):340-9. doi: 10.5543/tkda.2015.49321. PMID: 26142787.
- 36- Dimovski K, Orho-Melander M, Drake I. A favorable lifestyle lowers the risk of coronary artery disease consistently across strata of non-modifiable risk factors in a population-based cohort. *BMC Public Health.* 2019 Nov 27;19(1):1575. doi: 10.1186/s12889-019-7948-x. PMID: 31775698; PMCID: PMC6882082.
- 37- Guo Y, Yin F, Fan C, Wang Z. Gender difference in clinical outcomes of the patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018 Jul;97(30):e11644. doi: 10.1097/MD.00000000000011644. PMID: 30045311; PMCID: PMC6078653.
- 38- Cai Q, Mukku VK, Ahmad M. Coronary artery disease in patients with chronic kidney disease: a clinical update. *Curr Cardiol Rev.* 2013 Nov;9(4):331-9. doi: 10.2174/1573403x10666140214122234. PMID: 24527682; PMCID: PMC3941098.
- 39- Fioranelli M, Bottaccioli AG, Bottaccioli F ve Ark. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based. *Front Immunol.* 2018 Sep 6;9:2031. doi: 10.3389/fimmu.2018.02031. PMID: 30237802; PMCID: PMC6135895.
- 40- Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM ve Ark. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004 Apr 1;350(14):1387-97. doi: 10.1056/NEJMoa032804. PMID: 15070788.
- 41- Ho RC, Neo LF, Chua AN ve Ark. Research on psychoneuroimmunology: does stress influence immunity and cause coronary artery disease? *Ann Acad Med Singap.* 2010 Mar;39(3):191-6. PMID: 20372754.
- 42- Javaheri S, Redline S. Insomnia and Risk of Cardiovascular Disease. *Chest.* 2017 Aug;152(2):435-444. doi: 10.1016/j.chest.2017.01.026. Epub 2017 Jan 30. PMID: 28153671; PMCID: PMC5577359.
- 43- Mehra R. Sleep apnea and the heart. *Cleve Clin J Med.* 2019 Sep;86(9 Suppl 1):10-18. doi: 10.3949/ccjm.86.s1.03. PMID: 31509499.
- 44- Kim JH, Hayek SS, Ko YA ve Ark. Sleep Duration and Mortality in Patients With Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2019 Mar 15;123(6):874-881. doi:

- 10.1016/j.amjcard.2018.11.057. Epub 2018 Dec 18. PMID: 30598240; PMCID: PMC6397049.
- 45- Pop-Busui R, Braffett BH, Zinman B ve Ark; DCCT/EDIC Research Group. Cardiovascular Autonomic Neuropathy and Cardiovascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. *Diabetes Care*. 2017 Jan;40(1):94-100. doi: 10.2337/dc16-1397. Epub 2016 Nov 1. PMID: 27803120; PMCID: PMC5180458.
- 46- Kalra S, Kishor K. Anjinal Equivalents: As simple as ABCDE. *J Pak Med Assoc*. 2019 May;69(5):747-748. PMID: 31105304.
- 47- European Society of Cardiology, 2019 Guidelines on Chronic Coronary Syndromes
- 48- Birnbaum Y, Sclarovsky S, Solodky A ve Ark. Prediction of the level of left anterior descending coronary artery obstruction during anterior wall acute myocardial infarction by the admission electrocardiogram. *Am J Cardiol*. 1993 Oct 1;72(11):823-6. doi: 10.1016/0002-9149(93)91071-o. PMID: 8213517.
- 49- Kim TY, Alturk N, Shaikh N ve Ark. An electrocardiographic algorithm for the prediction of the culprit lesion site in acute anterior myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 1999 Feb;22(2):77-83. doi: 10.1002/clc.4960220205. PMID: 10068843; PMCID: PMC6655669.
- 50- Garner KK, Pomeroy W, Arnold JJ. Exercise Stress Testing: Indications and Common Questions. *Am Fam Physician*. 2017 Sep 1;96(5):293-299. PMID: 28925651.
- 51- Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE ve Ark. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable anjin: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018 Sep 14;39(35):3322-3330. doi: 10.1093/eurheartj/ehy267. PMID: 29850808
- 52- Wykrzykowska JJ, Garg S, Girasis C ve Ark. Value of the SYNTAX score for risk assessment in the all-comers population of the randomized multicenter LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jul 20;56(4):272-7. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.044. PMID: 20633818.
- 53- Davies JE, Sen S, Dehbi HM ve Ark. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI. *N Engl J Med*. 2017 May 11;376(19):1824-1834. doi: 10.1056/NEJMoa1700445. Epub 2017 Mar 18. PMID: 28317458.

- 54- Miller JM, Rochitte CE, Dewey M ve Ark. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008 Nov 27;359(22):2324-36. doi: 10.1056/NEJMoa0806576. PMID: 19038879.
- 55- Ngam PI, Ong CC, Chai P ve Ark. Computed tomography coronary angiography - past, present and future. *Singapore Med J*. 2020 Mar;61(3):109-115. doi: 10.11622/smedj.2020028. PMID: 32488269; PMCID: PMC7905109.
- 56- Pons Lladó G, Carreras F, Leta R ve Ark. Estudio de perfusión miocárdica por cardiorresonancia magnética: comparación con la angiografía coronaria [Assessment of myocardial perfusion by cardiovascular magnetic resonance: comparison with coronary angiography]. *Rev Esp Cardiol*. 2004 May;57(5):388-95. Spanish. PMID: 15151772.
- 57- Lewis WR. Echocardiography in the evaluation of patients in chest pain units. *Cardiol Clin*. 2005 Nov;23(4):531-9, vii. doi: 10.1016/j.ccl.2005.08.009. PMID: 16278122.
- 58- Chen K, Miller EJ, Sadeghi MM. PET-Based Imaging of Ischemic Heart Disease. *PET Clin*. 2019 Apr;14(2):211-221. doi: 10.1016/j.cpet.2018.12.003. Epub 2019 Feb 1. PMID: 30826019; PMCID: PMC6426655.
- 59- Tsai IT, Wang CP, Lu YC ve Ark. The burden of major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Jan 4;17(1):1. doi: 10.1186/s12872-016-0436-7. PMID: 28052754; PMCID: PMC5210314.
- 60- Armstrong PW, Gershlick AH, Goldstein P ve Ark. , STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PKG in ST-segment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;368(15):1379–1387.
- 61- Laksono S, Setianto B, Surya SP. Drug-eluting balloon: is it useful? *Egypt Heart J*. 2020 Nov 11;72(1):80. doi: 10.1186/s43044-020-00116-7. PMID: 33175218; PMCID: PMC7658274.
- 62- Kastrati A, Dibra A, Spaulding C ve Ark. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007 Nov;28(22):2706-13. doi: 10.1093/eurheartj/ehm402. Epub 2007 Sep 27. PMID: 17901079.
- 63- Pache J, Kastrati A, Mehilli J ve Ark. Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO-2) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Apr 16;41(8):1283-8. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00119-0. PMID: 12706922.

- 64- Jolly SS, Cairns JA, Lavi S ve Ark. TOTAL Investigators. Thrombus Aspiration in Patients With High Thrombus Burden in the TOTAL Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Oct 2;72(14):1589-1596. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.047. PMID: 30261959.
- 65- Maeng M, Holm NR, Erglis A ve Ark.; Nordic-Baltic Percutaneous Coronary Intervention Study Group. Long-term results after simple versus complex stenting of coronary artery bifurcation lesions: Nordic Bifurcation Study 5-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 2;62(1):30-4. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.015. Epub 2013 May 1. PMID: 23644088.
- 66- Değirmenci H. , Bakırcı EM. , Hamur H. Bifurkasyon Lezyonlarına Güncel Yaklaşım. *MN Kardiyoloji* 2015;22(4):209-216.
- 67- Chen SL, Zhang JJ, Ye F ve Ark. Study comparing the double kissing (DK) crush with classical crush for the treatment of coronary bifurcation lesions: the DKCRUSH-1 Bifurcation Study with drug-eluting stents. *Eur J Clin Invest*. 2008 Jun;38(6):361-71. doi: 10.1111/j.1365-2362.2008.01949.x. PMID: 18489398; PMCID: PMC2439595.
- 68- Galassi AR, Tomasello SD, Capodanno D ve Ark. Mini-crush versus T-provisional techniques in bifurcation lesions: clinical and angiographic long-term outcome after implantation of drug-eluting stents. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009 Mar;2(3):185-94. doi: 10.1016/j.jcin.2008.12.005. PMID: 19463424.
- 69- Valentín V. Clopidogrel en el síndrome coronario agudo sin ascenso del segmento ST. Repercusiones clínicas del estudio CURE [Clopidogrel in acute coronary syndromes with non-ST elevation. Clinical implications of the CURE trial]. *Rev Esp Cardiol*. 2001 Oct;54(10):1127-34. Spanish. PMID: 11591313.
- 70- Suleiman S, Coughlan JJ, Touma G ve Ark. Contemporary Management of Isolated Ostial Side Branch Disease: An Evidence-based Approach to Medina 001 Bifurcations. *Interv Cardiol*. 2021 Apr 5;16:e06. doi: 10.15420/icr.2020.30. PMID: 33897832; PMCID: PMC8054348.
- 71- Virmani R, Farb A, Burke AP. Coronary angioplasty from the perspective of atherosclerotic plaque: morphologic predictors of immediate success and restenosis. *Am Heart J*. 1994 Jan;127(1):163-79. doi: 10.1016/0002-8703(94)90522-3. PMID: 8273736.
- 72- Akin I, Pohlmann S, Nienaber CA ve Ark. A different way of coronary lesion preparation: stentablation and rotastenting. *Clin Med Insights Cardiol*. 2012;6:53-6. doi: 10.4137/CMC.S8959. Epub 2012 Feb 20. PMID: 22408370; PMCID: PMC3296494.

- 73- Vaquerizo B, Fernández-Nofreiras E, Oategui I ve Ark. Second-Generation Drug-Eluting Balloon for Ostial Side Branch Lesions (001-Bifurcations): Mid-Term Clinical and Angiographic Results. *J Interv Cardiol.* 2016 Jun;29(3):285-92. doi: 10.1111/joic.12292. Erratum in: *J Interv Cardiol.* 2016 Oct;29(5):553. PMID: 27245124.
- 74- Schwartz L, Morsi A. The draw-back stent deployment technique: a strategy for the treatment of coronary branch ostial lesions. *J Invasive Cardiol* 2002;14:66–71. PMID: 11818640.
- 75- Szabo S, Abramowitz B, Vaitkus P. New technique of aortoostial stent placement. *Am J Cardiol* 2005;96:212H.
- 76- Brunel P, Martin G, Bressollette E ve Ark. "Inverted" provisional T stenting, a new technique for Medina 0,0,1 coronary bifurcation lesions: feasibility and follow-up. *EuroIntervention.* 2010 Feb;5(7):814-20. doi: 10.4244/eijv5i7a136. PMID: 20142196.
- 77- Çaylı M, Elbasan Z, Gür M ve Ark. Modified flower petal technique in the treatment of Medina type 0,0,1 or 0,1,0 lesions. *EuroIntervention.* 2015 Nov;11(7):772-9. doi: 10.4244/EIJV11I7A154. PMID: 26603986.
- 78- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, ve Ark. PLATO Investigators, Freij A, Thorsén M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009 Sep 10;361(11):1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327. Epub 2009 Aug 30. PMID: 19717846.
- 79- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, ve Ark. TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007 Nov 15;357(20):2001-15. doi: 10.1056/NEJMoa0706482. Epub 2007 Nov 4. PMID: 17982182.
- 80- ten Berg JM, van 't Hof AW, Dill T ve Ark. : On-TIME 2 Study Group. Effect of early, pre-hospital initiation of high bolus dose tirofiban in patients with ST-segment elevation myocardial infarction on short- and long-term clinical outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jun 1;55(22):2446-55. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.091. PMID: 20510211.
- 81- Sibbing D, Bernlochner I, Schulz S, ve Ark. Prognostic value of a high on-clopidogrel treatment platelet reactivity in bivalirudin versus abciximab treated non-ST-segment elevation myocardial infarction patients. ISAR-REACT 4 (Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: Rapid Early Action for Coronary Treatment-4) platelet

- substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2012 Jul 31;60(5):369-77. doi: 10.1016/j.jacc.2012.02.044. Epub 2012 Jun 6. PMID: 22682553.
- 82- Aung T, Halsey J, Kromhout D ve Ark. ; Omega-3 Treatment Trialists' Collaboration. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. *JAMA Cardiol*. 2018 Mar 1;3(3):225-234. doi: 10.1001/jamacardio.2017.5205. PMID: 29387889; PMCID: PMC5885893.
- 83- Flather MD, Yusuf S, Køber L ve Ark. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet*. 2000 May 6;355(9215):1575-81. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02212-1. PMID: 10821360.
- 84- Cooper-DeHoff RM, Chang SW, Pepine CJ. Calcium antagonists in the treatment of coronary artery disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2013 Apr;13(2):301-8. doi: 10.1016/j.coph.2013.01.008. Epub 2013 Feb 9. PMID: 23402734.
- 85- Wei J, Wu T, Yang Q ve Ark. Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol*. 2011 Jan 7;146(1):4-12. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.05.019. Epub 2010 Jun 16. PMID: 20557963.
- 86- Fox K, Ford I, Steg PG ve Ark.; BEAUTIFUL Investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Sep 6;372(9641):807-16. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61170-8. Epub 2008 Aug 29. PMID: 18757088.
- 87- Salazar CA, Basilio Flores JE, Veramendi Espinoza LE, ve Ark. Ranolazine for stable angina pectoris. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 8;2(2):CD011747. doi: 10.1002/14651858.CD011747.pub2. PMID: 28178363; PMCID: PMC6373632.
- 88- Peng S, Zhao M, Wan J ve Ark. The efficacy of trimetazidine on stable anjin pectoris: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Cardiol* 2014;177:780785.
- 89- Weir CB, Jan A. BMI Classification Percentile And Cut Off Points. 2020 Jul 10. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 31082114.

- 90- Wöhrle J, Markovic S. Perkütane koronare Intervention ostialer Läsionen [Percutaneous coronary interventions for ostial lesions]. *Herz*. 2016 Nov;41(7):579-584. German. doi: 10.1007/s00059-016-4466-9. PMID: 27480783.
- 91- Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol*. 2002 Apr;18(4):371-9. PMID: 11992130.
- 92- European Society of Cardiology, 2018 Clinical Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension.
- 93- Barry E, Roberts S, Oke J ve Ark. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ*. 2017 Jan 4;356:i6538. doi: 10.1136/bmj.i6538. PMID: 28052845.
- 94- European Society of Cardiology, CVD Prevention in Clinical Practice Guideline.
- 95- Brueck M, Heidt M, Kramer W ve Ark. Comparison of interventional versus conservative treatment of isolated ostial lesions of coronary diagonal branch arteries. *Am J Cardiol*. 2004 May 1;93(9):1162-4. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.01.048. PMID: 15110213.
- 96- Weinstein JM, Cafri C, Wolak A ve Ark. Medical treatment versus angioplasty for isolated ostial diagonal stenoses: a comparative clinical follow-up. *J Invasive Cardiol*. 2012 May;24(5):222-3. PMID: 22562916.
- 97- Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM ve Ark. ORBITA investigators. Percutaneous coronary intervention in stable anjin (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2018 Jan 6;391(10115):31-40. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32714-9. Epub 2017 Nov 2. Erratum in: *Lancet*. 2018 Jan 6;391(10115):30. PMID: 29103656.
- 98- Rakisheva A, Marwan M, Achenbach S. The ISCHEMIA trial: Implications for non-invasive imaging. *Anatol J Cardiol*. 2020 Jul;24(1):2-6. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.82428. PMID: 32628146; PMCID: PMC7414812.
- 99- Kim HY, Doh JH, Lim HS ve Ark. Identification of Coronary Artery Side Branch Supplying Myocardial Mass That May Benefit From Revascularization. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017 Mar 27;10(6):571-581. doi: 10.1016/j.jcin.2016.11.033. Epub 2017 Mar 1. PMID: 28259665.

- 100- Wöhrle J, Markovic S. Perkutane koronare Intervention ostialer Läsionen [Percutaneous coronary interventions for ostial lesions]. *Herz*. 2016 Nov;41(7):579-584. German. doi: 10.1007/s00059-016-4466-9. PMID: 27480783.
- 101- Dishmon DA, Elhaddi A, Packard K ve Ark. High incidence of inaccurate stent placement in the treatment of coronary aorto-ostial disease. *J Invasive Cardiol*. 2011 Aug;23(8):322-6. PMID: 21828393.
- 102- Waksman R. A new generation of drug-eluting stents: Indications and outcomes of bioresorbable vascular scaffolds. *Cleve Clin J Med*. 2017 Dec;84(12 Suppl 4):e20-e24. doi: 10.3949/ccjm.84.s4.05. PMID: 29281608.
- 103- Çoner A, Çiçek D, Akıncı S ve Ark. Mid-term clinical outcomes of new generation drug-eluting stents for treatment of diffuse coronary artery disease. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018 Dec;46(8):659-666. doi: 10.5543/tkda.2018.10.5543/tkda.2018.62678. PMID: 30516523.
- 104- Berland J, Lefèvre T, Brenot P, ve Ark. DEBSIDE trial investigators. DANUBIO - a new drug-eluting balloon for the treatment of side branches in bifurcation lesions: six-month angiographic follow-up results of the DEBSIDE trial. *EuroIntervention*. 2015 Dec;11(8):868-76. doi: 10.4244/EIJV11I8A177. PMID: 26696455.
- 105- Koo BK, Lee SP, Lee JH ve Ark. Assessment of clinical, electrocardiographic, and physiological relevance of diagonal branch in left anterior descending coronary artery bifurcation lesions. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012 Nov;5(11):1126-32. doi: 10.1016/j.jcin.2012.05.018. PMID: 23174636.
- 106- Jim MH. Shoulder technique: a modified sleeve technique devised for treating isolated coronary stenosis at side branch ostium. *Int J Cardiol*. 2014 Jan 15;171(1):94-5. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.11.076. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24342408.