T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

MİYOKARDİAL İSKEMİNİN BELİRLENMESİNDE İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN İLE EGZERSİZ STRES ELEKTROKARDİOGRAFİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Murat ÖZMEN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU

ERZURUM-2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

İLGİ: 20.11.2019 tarih ve 1900331734 sayılı yazınız.

TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı tıpta uzmanlık öğrencisi Arş.Gör.Dr. Murat ÖZMEN' nin "**Miyokardial İskeminin Belirlenmesinde İskemi Modifiye Albumin İle Egzersiz Stres Elektrokardiografinin Karşılaştırılması**" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan tez jürisine üye olarak seçildiğimizin ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, 29.11.2019 tarihinde toplanmış ve ilgili öğrenci tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir .

Bilgilerinize arz ederiz.

Prof.Dr.Fuat GÜNDOĞDU
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI

29.11.2019

Prof Dr. Şule KARAKELLEOĞLU
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

JÜRİ ÜYESİ

29.11.2019

Dr. Öğr. Üyesi Kamuran KALKAN
Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi
Erzurum BEAH Kardiyoloji Kliniği
Öğretim Üyesi

JÜRİ ÜYESİ

29.11.2019

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ ..... **iii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **ix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Koroner Dolaşım 3
2.1.1. Koroner Akım 3
2.1.2. Koroner Kan Akımının Kontrolü 3
2.1.3. Koroner ve Kollateral Dolaşım 4
2.2. Miyokard İskemisi 4
2.2.1. Sunu İskemisi 5
2.2.2. İstem İskemisi 5
2.2.3. Miyokard İskemisi Patogenezi 5
2.2.4. Miyokardiyal Stunning ve Hiberne Miyokard 5
2.3. Stabil İskemik Kalp Hastalığı 6
2.3.1. Kararlı Angina Pektoris 6
2.3.2. İskemik Kalp Hastalığı Patofizyoloji 7
2.3.3. İskemik Kalp Hastalığının Teşhis Yöntemleri 8
2.3.3.1. İskemik Kalp Hastalığı Teşhisinde İnvazif Yöntem 8
2.3.3.2. Noninvazif Testler 8
2.3.4. Yüksek Risk Altındaki Hastların Tanınması: 11
2.4. Egzersiz Stres Testi 12
2.4.1. Egzersiz Protokolleri 12
2.4.2. Egzersiz Testinin Endikasyonları 13
2.4.3. Egzersiz Kapasitesi 13
2.4.4. Efor Testinin Değerlendirilmesi 15
2.4.4.1. Egzersize Karşı Oluşan Normal Elektrokardiyografik Cevaplar: 15
2.4.4.2. Egzersize Karşı Oluşan Anormal Elektrokardiyografik Değişikler 16

2.4.4.3. Egzersize Karşı Oluşan Kalp Hızı Cevabı 17
2.4.4.4. Egzersize Karşı Oluşan Kan Basıncı Cevabı 17
2.4.4.5. Efor Testinin Koroner Arter Hastalığı Teşhisinde Kullanımı 17
2.5. İskemi Modifiye Albumin (İMA) 18
2.5.1. Albumin-Cobalt Bağlanma Testi 21
3. GEREÇ VE YÖNTEM 21
3.1. Biyokimyasal Parametreler 22
3.2. Efor Testi 22
3.3. İskemi-Modifiye Albumin 23
3.4. İstatistiksel Analiz 23
4. BULGULAR 24
5. TARTIŞMA 29
6. SONUÇLAR 36
KAYNAKLAR 37

KISALTMALAR DİZİNİ

ACC : Amerikan Kardiyoloji Koleji
AD : Anlamlı değil (istatistikte)
AHA : Amerikan Kalp Cemiyeti
AKS : Akut Koroner Sendrom
Alb : Albumin
AMİ : Akut Miyokard İnfarktüsü
AS : Ateroskleroz
BNP : B-Tipi Natriüretik Peptit
BT : Bilgisayarlı Tomografi
BUN : Kan Üre Nitrojeni
Ca : Kalsiyum
CK : Kreatin Kinaz
CK-MB : Kreatin Kinaz M Bandı
Crea : Kreatinin
CRP : C-Reaktif Protein
cTn : Kardiyak Troponin
Dk : Dakika
DKB : Diyastolik Kan Basıncı
DKY : Dekompanse Kalp Yetmezliği
DM : Diyabetes Mellitus
DTT : Dithiothretiol
E : Erkek
EF : Ejeksiyon Fraksiyonu
ESC : Avrupa Kardiyoloji Derneği
EKG : Elektrokardiyografi
EST : Egzersiz Stres Testi
FDA : Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu
Glu : Kan Şekeri
HDL : Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HT : Hipertansiyon

İMA : İskemi Modifiye Albumin

İKH : İskemik Kalp Hastalığı

İSA : İnsan Serum albümini

K : Kadın

K : Potasyum

KAH : Koroner Arter Hastalığı

KAG : Koroner Anjiyografi

KB : Kan Basıncı

Kol : Kolesterol

KMRG : Kalbin manyetik rezonans görüntülemesi

LDL : Düşük Dansiteli Lipoprotein

MET : Metabolik Eşdeğer

MDCT : Multidedektör Bilgisayar Tomografisi

MPS **:** Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi

Mg **:** Magnezyum

mg : Miligram

Mİ : Miyokard İnfarktüsü

mmHg : Milimetre Civa

mV : Milivolt

myo : Miyoglobin

Na : Sodyum

NSTEMI : ST Segment Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü

OH^- : Hidroksil radikali

SKB : Sistolik Kan Basıncı

SAP : Stabil Angina Pektoris

STEMI : ST Segment Elevasyonu Olan Miyokard İnfarktüsü

TG : Trigliserid

USAP **:** Anstabil Anjina Pektoris, Kararsız Anjina

VT : Ventriküler Taşikardi

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. İnvazif olmayan test sonuçlarına göre risk sınıflaması 11
Tablo 2. Klinik önemi olan metabolik eşdeğerler 14
Tablo 3. Efor testinin sonlandırılma endikasyonları 14
Tablo 4. Egzersiz testinde kötü prognoz ve çok damar hastalığı göstergeleri 17
Tablo 5. Efor testinin kontrendike olduğu durumlar, tabloda özetlenmiştir 18
Tablo 6. Hastaların (n=108) genel demografik özellikleri 24
Tablo 7. Hastaların (n=108) biyokimyasal parametreleri 25
Tablo 8. Koroner angiografilerinde koroner arter hastalığı saptanmış olanlar ile olmayanların karşılaştırılması 26
Tablo 9. Eforlu ekg pozitif ve negatif bulunan hastaların demografik özellikleri 27
Tablo 10. Koroner Arter Hastalığı olan Hastalarda Eforlu Ekg ve İMA (İskemi Modifiye Albumin) karşılaştırılması 28
Tablo 11. Koroner Arter Hastalığı olmayan hastalar ile Eforlu Ekg ve İMA (İskemi Modifiye Albumin) karşılaştırılması 28

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İskemik Kalp Hastalığının patofizyolojisi 6
Şekil 2. Miyokardiyal iskemide ağrı paternleri 7
Şekil 3. Miyokardiyal oksijen ihtiyacı (sol) ile ve sunumu (sağ) arasındaki dengeyi etkileyen faktörler 8
Şekil 4. Üç boyutlu ekokardiografik görüntülemeden oluşturulan sol ventriküler hacim kalıbı 10
Şekil 5. Egzersize karşı oluşan normal ST segment çökmesi 15
Şekil 6. Egzersize bağlı patolojik ST segment çökmesi ve yükselmesi 16
Şekil 7. Normal insan serum albuminin biyokimyasal yapısı 19
Şekil 8. Serbest radikal oluşumu 19
Şekil 9. İskemi Modifiye Albumin oluşumu 20
Şekil 10. Kardiyak belirteçlerin zamansal değişimi 20

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile örnek olan, her konuda yardım ve desteğini hissettiğim, saygıdeğer hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU'na ve Ana bilim dalı başkanımız Prof. Dr. Fuat GÜNDOĞDU'ya Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, birikim ve deneyimlerinden faydalandığım, değerli hocalarıma Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK, Prof. Dr.Serdar SEVİMLİ, Prof. Dr Ednan BAYRAM, Doç Dr. Muhammet Hakan TAŞ, Doç. Dr Selim TOPÇU, Dr. Öğr. Üyesi Yavuzer KOZA' ya

Ayrıca, tezimin tasarımı ve gelişimi sırasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Nuri BAKAN' a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım araştırma görevlisi doktor arkadaşlarım; Dr. İbrahim SARAÇ, Dr. Sidar Şiyar AYDIN ve Dr. Mustafa ÖZKOÇ'a, hemşireler ve personellere,

Her zaman her koşulda yanımda olduğunu hissettiren ve bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan ve bana ayaklarımın üzerinde durmayı öğreten sevgili annem, rahmetli babam a ve ayrıca bana her konuda destek olan sevgili kardeşlerime,

Benden desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım, sevgili eşim Sümeyye BAKAN ÖZMEN'e ve biricik oğlum Mustafa Talha ÖZMEN'e teşekkür ederim.

Dr. Murat ÖZMEN

ÖZET

Miyokardial İskeminin Belirlenmesinde İskemi Modifiye Albumin İle Egzersiz Stres Elektrokardiografinin Karşılaştırılması

Amaç: Bu çalışmada stabil anjina pektoris hastalarında miyokard iskemisinin belirlenmesinde İskemi Modifiye Albumin (İMA) ile Egzersiz Stres Testinin karşılaştırılması ve immobil ya da egzersiz yapamayan hastalarda İskemi Modifiye Albuminin ölçülmesinin tanıdaki değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metod: Çalışmaya kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı sebebiyle gelen ve mps sonucunda iskemi raporlanan 108 hasta alındı. Hastaların ilk kabullerinde başlangıç EKG' leri çekildi ve efor testi sonrası İMA düzeyleri için kan alındı. İMA albumin kobalt bağlanma (ACB) yöntemiyle çalışıldı. İMA için sonuçlar ortalama±standart sapma şeklinde ifade edildi. İstatistikte mann-witney u testi, korelasyon testleri kullanıldı.

Bulgular: Çalışmamızda hastalar koroner angiografi sonuçlarına göre; koroner arter hastalığı olan ve olmayan, eforlu ekg sonucuna göre; iskemi düşünülen ve düşünülmeyen olgular şeklinde gruplara ayrılarak bu gruplarda İMA (İskemi Modifiye Albumin) ve eforlu ekg sonuçları karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak bu gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda İMA' nın (İskemi Modifiye Albumin) iskemi kanıtı olarak anlamlı yükselme göstermediği tespit edildi ($p > 0,05$).

Sonuç: Stabil angina pektorisli hastalarda miyokard iskemisinin belirlenmesinde, bu hasta grupları arasında yapılan çalışmada eforlu ekg ile İMA arasında korelasyon bulunamamıştır. Bu yüzden immobil hastalarda miyokard iskemisinin belirlenmesinde İMA' nın (İskemi Modifiye Albumin) ölçülmesinin yarar sağlamayacağı ve egzersiz stres testinin yerine kullanılamayacağı kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İskemi Modifiye Albumin, Egzersiz Stres Testi (EST), Stabil Anjina Pektoris

ABSTRACT

Comparison of Ischemia Modified Albumin and Exercise Stress Electrocardiography in the Determination of Myocardial Ischemia

Objectives: In this study, it is aimed to compare Ischemia Modified Albumin (IMA) and Exercise Stress Test in the determination of myocardial ischemia in stable angina pectoris patients and to investigate the diagnostic value of Ischemia Modified Albumin in immobilized or non-exercised patients.

Materials and method: 108 patients who were admitted to the cardiology outpatient clinic with chest pain and diagnosed as ischemia after mps were included in the study. Initially ECGs of the patients were recorded and blood samples were taken for diagnosis of IMA levels. IMA was studied with albumin cobalt binding method (ACB). IMA results were expressed as mean+standart deviation. In statistics mann-whitney u correlation tests were used.

Results: In our study, according to coronary angiography results patients were grouped as with coronary artery disease and without coronary artery disease; according to stress-ECG results patients were grouped as ischemic patients and non-ischemic patients. After that Ischemic Modified Albumin (IMA) and stress-ECG results were compared in these groups. Statistically determined that between groups IMA (Ischemia Modified Albumin) was not significant evidence of ischemia.

Conclusions: There is no significant difference was found between Exercise ECG and IMA in the study of patient groups in the determination of myocardial ischemia in patients with stable angina pectoris. That is why, it has been concluded that the measurement of IMA is not useful in determining myocardial ischemia in immobile patients and that it cannot be used in place of stress ECG test.

Keywords: Ischemic Modified Albumin, Exercise Stress Test, Stable Angina Pectoris

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İskemik kalp hastalığı miyokarda yeteri kadar kan ve oksijenin ulaşamaması ve buna bağlı olarak ortaya çıkan klinik tabloları ifade eden bir terimdir. Aynı durumu ifade etmek için " koroner kalp hastalığı " tabiride sıklıkla kullanılmakla birlikte ,koroner arterlerin tamamen normal olduğu bazı nadir hallerde (aort darlığı ,tromboemboli vs) de miyokard iskemisinin oluşabilmesi ilk terimin daha doğru olduğuna işaret eder.Miyokard iskemisine miyokard oksijen ihtiyacı ve oksijen temini arasındaki dengesizlik meydana getiren çok sayıda patoloji yol açabilir (1).

İskemik kalp hastalığı gelişmiş ülkelerde en çok ölüme yol açan hastalık grubudur. Kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle ortaya çıkan ölümler halen tüm kanser ölümlerinin yaklaşık iki katı ve tüm non-kardiyovasküler ölümlerin toplamı kadardır. İskemik kalp hastalığı farklı klinik tablolarla ortaya çıkabilir. İskemik kalp hastalığı vakalarının yaklaşık üçte birinde stabil bir şekilde tipik veya atipik angina ile ortaya çıkmaktadır. İskemik kalp hastalığı kronik veya akut olarak ortaya çıkar. Akut klink tablolar akut koroner sendromlar (kararsız angina pektoris ,ST yükselmesiz miyokard infarktüsü, ST yükselmeli miyokard infarktüsü) ve fatal ventriküler aritmiler ile ani ölümü içerir. İskemik kalp hastalıklarının kronik formlarını ise stabil angina pektoris veya sessiz iskemi ile seyreden stabil klinik tablolar oluşturur

Son yıllarda iskemi durumlarında serum albumin yapısında değişikliklerin oluştuğunun belirlenmesi, yeni bir serum kardiyak iskemi belirtecinin bulunmasına olanak sağlamıştır. Albumin yapısındaki son amino terminali, kobalt, bakır ve nikel gibi transisyon metallerinin bağlandığı bölgedir(3). İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bozulması gibi nedenler, bu transisyon metallerinin albuminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır (4-6).

Yapısında değişiklik meydana gelmiş olan bu albumine "iskemi modifiye albumin (İMA)" adı verilir ve albumin molekülündeki değişiklikler, hasta serumuna bir miktar kobalt eklenerek kolorimetrik olarak ölçülebilir. İMA ölçümü, albuminin kobalt bağlama kapasitesi ölçümü olarak bilinir ve albumine bağlanmamış kobaltın spektrofotometrik olarak ölçülmesini içerir. İMA konsantrasyonların da ki artma

miyokard iskemisini gösteren bir belirteç olarak koroner iskeminin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.(6-7-8)

Egzersiz testi, dinlenim durumunda var olmayan kardiyovasküler anormalliklerin ortaya çıkarılması ve kalp işlevlerinin yeterliliğinin belirlenmesinde sık kullanılan bir fizyolojik stres testidir. (9) Egzersiz elektrokardiografisi, kuşkulanılan veya kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı bulunan hastaların değerlendirilmesi için en sık kullanılan noninvazif yöntemlerden biridir. Girişimsel olmamasının yanı sıra yanetkisinin az olması ve radyasyon içermemesi önemli avantajlarıdır.

Bu çalışmada İskemi Modifiye Albumin (İMA) ile Egzersiz Stres Testi nin stabil anjına pektoris hastalarında miyokard iskemisinin belirlenmesinde karşılaştırılması ve immobil ya da egzersiz testini yapamayan hastalarda İskemi Modifiye Albuminin ölçülmesinin tanıdaki değerinin araştırılması amaçlanmıştır

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Dolaşım

Kalbin kasılma işlevinin sağlanması için kalbe oksijen sunumu yapan ve oluşan metabolitleri ortamdan uzaklaştıran sistemin tümüne koroner dolaşım denir. Koroner dolaşım birbirini izleyen 3 farklı sistemden oluşur (10). Arteriyel sistem akım direncinin büyük bir kısmını kontrol ederek kanı aortadan metabolik bölgeye ulaştırır. Kapiller sistem ise kan akımının ve doku –kan değişimini bölgesel kontrol ederek düzenler. Venöz sistem diyasyol sonunda intramiyokardiyal kan hacmini kontrol ederek miyokard lif uzunluğunu etkileyerek sistolde oluşur, diyastolde yok denecek kadar azdır.

2.1.1. Koroner Akım

Koroner direncin yaklaşık % 75 i arteriyel sistemde meydana gelir. Koroner kan akının birincil kontrolcüsü prekapiller arteriollerdir. Distal prekapiller arterioller ana noktadır. (11-12) .

2.1.2. Koroner Kan Akımının Kontrolü

1-Metabolik düzenleme: Koroner kan akımının temel belirleyicisi bölgesel metabolizmadır. Adenozin koroner kan akımı ve bölgesel metabolik düzenlemenin ana medyatörü olmakla birlikte üretimi oksijen sunum ve istem dengesi bozulduğu durumlarda yükselir (13-14).

2-Sinirsel kontrol: Kalp frekansı, kasılma gücü, metabolizma hızı koroner kan akımı sempatik uyarı ile artar. Sempatik uyarı sonucu salgılanan nöropeptid Y mikrovasküler kasılma ile iskemiye neden olur.

3-Perfüzyon basıncı: Miyokard perfüzyonunun ana itici güçteki değişiklilere rağmen sabit seviyelerde tutulmasına otoregülasyon denmektedir. Arteryel kan basıncı

artışında koroner kan akımı artmakta, ağır hipotansiyonda ise koroner kan akımı azalmasından dolayı miyokard da harabiyet görülür. (11)

4- Kalp frekansı: Kalp frekansında artış görülürken diyastol süresi kısalır. Fakat orta derecedeki frekans artısı miyokard metabolizmasını artırmasından dolayı koroner akımı üzerine olumlu yönde etkiler

5-Miyojenik kontrol: Arterioller düz kas artmış lümen içi basınca kasılmayla cevap verir, sonuçta artan direnç kan akımını artan perfüzyon basıncına rağmen normale dönmesini sağlar. Tarif edilen bu mekanizma miyojenik kontrol olarak bilinir. (11)

2.1.3. Koroner ve Kollateral Dolaşım

Koroner arterin tam veya tama yakın tıkanıklığı sonucu miyokard perfüzyonu kollaterallerle sağlanır(11). Kollatereller mevcut anastomotik kanallardan çıktıkları ve sonlandıkları yerlerdeki basınç farkı ve kimyasal aracıların sonucu olarak gelişir. Bu süreç arteriogenez olarak isimlendirilir(12). Bu kollateraller kapalı ve basınç farkı olmadığı için işlevsel değildirler. Kollateralların gelişmesi için en az 10 mmhg lık bir basınç farkının gelişmesi gerekir (15-16). Kollateral kan akımının gelişip olgunlaşmasını tamamlaması için en önemli uyaranların angina süresi, proksimal darlığın yerleşimi ve darlığın derecesi olduğu bilinmektedir. (17-18).

2.2. Miyokard İskemisi

Miyokard iskemisi miyokardın oksijen gereksinimi ile miyokard da kan (oksijen) sunum arasındaki dengenin bozulmasından meydana gelir. Miyokarda kan akımı tamamen kesildiği durumlarda miyokard enerji gereksinimini anaerobik yollardan kazanmaya çalışır. Şayet yaklaşık 20 dk içinde kan akımı sağlanamazsa geri dönüşümsüz kalp kası hasarı oluşmaya başlar (miyokard infarktüsü). Yaklaşık yirmi dakikanın altındaki iskemiler ise hasara neden olmazlar (10-11-19). Miyokard iskemisi sunu ve istem iskemisi olmak üzere iki başlık altında incelenebilir.

2.2.1. Sunu İskemisi

Sunu iskemisi veya düşük akımlı iskemi artmış vasküler tonus yada tıkanıklığa bağlı arter kan akımında azalma sonucu oluşur. Bu durum sıklıkla akut koroner sendromlarla ilişkilidir.

2.2.2. İstem İskemisi

Sabit ciddi bir koroner darlık varlığında, ezgersiz, taşikardi yada duygusal baskı sonucu artan miyokard oksijen tüketimi koroner kan akımındaki yetersiz artış nedeniyle iskemi ile sonuçlanır.

2.2.3. Miyokard İskemisi Patogenezi

İskemi pataogenezi; koroner arter darlığı bulunanlarda, efor dan sonra miyokard da oksijen ihtiyacının darlık nedeniyle karşılanamaması (kararlı angina pektoris gibi), aterom plağı ile önceden belirli bir darlığı olanlarda aterom plağının rüptüre olması çatlaması halinde gelişen trombotik süreçte, ileri derecede darlık veya tıkanıklığın gelişmesi ile (akut koroner sendromlar), küçük damar hastalığı (mikrovasküler angina), koroner arterlerde dinamik (geçici) darlık oluşması (koroner arter spazmı, varyant angina), koroner arter dışı nedenler; kalp debisinde aşırı artış (anemi, hipertiroidi, feokromositoma), oksijen gereksiniminde artma (aort darlığı/yetersizliği , hipertrofik kardiyomiyopati) gibi nedenlerle oluşur.

2.2.4. Miyokardiyal Stunning ve Hiberne Miyokard

Stunning ve hibernasyon terimleri iskemiye fizyolojik uyumun birer sonucudurlar. Kısa süreli ciddi bir iskeminin kasılma işlevini geçici olarak bozmasına stunning (sersemleme) denir. Kasılma işlevi yavaşça kademeli olarak düzelmesi zaman alabilir. Uzun süre azalmış kan akımına bağlı olarak istirahat sol ventrikül fonskiyonlarında bozulmaya hiberne miyokard (kış uykusuna yatmış miyokard) denir. Miyokard canlıdır fakat geçici olarak faaliyetlerini azaltmıştır (20-21-22) Miyokardial stunning, hiberne miyokard in tümünün iki ortak özelliği vardır; her ikiside iskemik

miyokarda hücre yaşamını devam ettirmek ,kan akımı yeniden sağlanınca ventrikül işlevlerinin yeniden sağlanmasını gerçekleştrmek ortak özelliklerindendir

2.3. Stabil İskemik Kalp Hastalığı

Stabil iskemik kalp hastalığı koroner arterlerin en sık ateromatöz plaklar ile tıkanmasından dolayı oluşur. Bu duruma yatkınlık oluşturan faktörler ise geleneksel risk faktörlerini içeren; sigara içme, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, mental stres, depresyon, cinsiyet, yaş yer almaktadır. İskemik kalp hastalıklarında klinik başvuru bir hayli değişken olmakla beraber kronik (stabil angina), kararsız (stabil olmayan (unstable) angina, prinzmetal (varyant) angina, mikrovasküler angina, ve akut miyokard infarktüsünde (AMİ) göğüs rahatsızlığı ortak ve baskın bir semptomdur. Diğer yandan iskemik kalp hastalıkları (İKH) göğüs ağrısının olmadığı asemptomatik (sessiz) iskemi, konjestif kalp yetmezliği, ani ölüm, kardiyak aritmiler gibi göğüs ağrısın hiç bulunmadığı veya belirgin olmadığı durumlarda da ortaya çıkabilir.

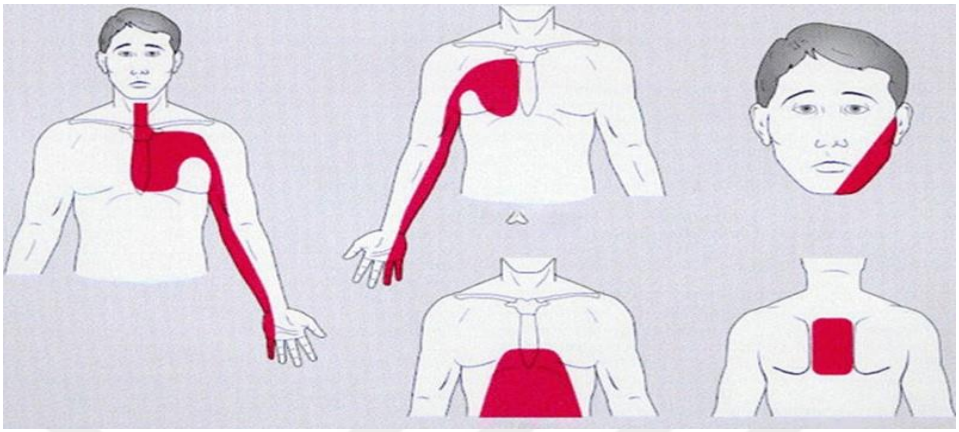
2.3.1. Kararlı Angina Pektoris

Miyokardiyal iskemi nedeniyle göğüs ve komşu bölgelerinde duyulan rahatsızlığa angina pektoris adı verilir. Miyokardiyal fonksiyonda bozulma ile birlikte sıklıkla egzersiz ile ortaya çıkar. Bu rahatsızlığı anlatmak için genelde kullanılan diğer özellikler arasında ise boğucu, ezici, ağırlık varmış gib terimler genelde kullanılır.



Şekil 1. İskemik Kalp Hastalığının patofizyolojisi (23)

Rahatsızlığın yeri genelde retrosternaldir, ancak genel de sol kolun ulnar kenarına yayılım gösterir, nadiren sağ kol ve her iki kolun dış yüzüde etkilenebilir.

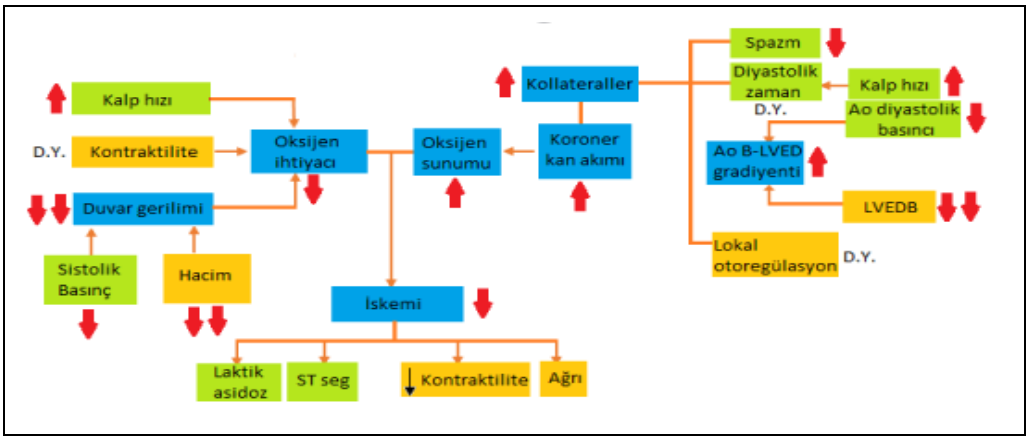


Şekil 2. Miyokardiyal iskemide ağrı paternleri (24)

Genellikle göğsün tamamına veya bir kısmına, göğsün sol tarafına, boyna sol önkolun ve elin ulnar tarafına yayılan ağrı mevcuttur. Ciddi iskemik ağrılarda sağ göğüs ve sağ kolada yayılım gösterir. Fakat bu alanların izole tutulumları nadirdir. Çeneye, sırta, epigastruma yayılımı ise daha az görülür. Özellikle yaşlılarda olmak üzere dispne, halsizlik, yorgunluk, geğirme gibi angina ekivalanları (yani anginadan başka miyokardiyal iskemi semptomu olan durumlar) daha sık görülür. Yokuş yukarı çıkarken veya soğukta oluşan ağrı anginayı düşündürür. Tipik angina pektoris dinlenme yada nitrogliserin kullanımı ile geçmektedir tabiki nitrogliserinle geçmesi tanısal fayda sağlamakla birlikte özofajial ağrı ve diğer ağrı sendromlarınında buna cevap verebileceği unutulmamalıdır. Dinlenme ya da nitrogliserinle ağrının 5-10 dakikadan fazla sürede rahatlamaması semptomların iskemiye bağlı olmadığını ya da alternatif olarak akut miyokard infarktüsü veya kararsız angina pektoris gibi ciddi iskemiye bağlı olduğunu gösterir.

2.3.2. İskemik Kalp Hastalığı Patofizyoloji

Miyokardın oksijen ihtiyacı ile miyokarda sunulan oksijen ihticayı arasındaki dengesizlikten angina pektoris meydana gelir. Bunlardan ilki kalp hızı, sol ventrikül duvar gerilimi ve kontraktilite ile artabilirken ikicisi koroner kan akımı ve koroner arteriyel oksijen içeriği ile belirlenir



Şekil 3. Miyokardiyal oksijen ihtiyacı (sol) ile ve sunumu (sağ) arasındaki dengeyi etkileyen faktörler (25) (Angina pektorisi rahatlatmada, nitratlar oksijen ihtiyacını azaltıp sunuyu artırarak olumlu etkiler yaparlar. Kalp hzıında refleks artış koroner kan akımı zamanını azaltmaya eğilimliyse de, kollaterallerin genişlemesi ve sol ventrikül diyastol sonu basıncının (LVEDB) düşmesi kan akım için basınç gradientinin artmasına yol açarak koroner kan akımı artırmaya yarar. (Ao B-LVED=Aortik basınç- sol ventrikül diyastol sonu basınç, NC=DY değişiklik yok, LVEDB= Sol ventrikül diyastol sonu basıncı)

2.3.3. İskemik Kalp Hastalığının Teşhis Yöntemleri

Tanı modaliteleri arasında invazif ve non invazif testler mevcuttur.

2.3.3.1. İskemik Kalp Hastalığı Teşhisinde İnvazif Yöntem

Koroner Arteriografi ve Kateterizasyon: Klinik muayane ve noninvazif yöntemler ne kadar vazgeçilme olursa olsun KAH tanısı koymada kesin yöntem kardiyak kateterizasyon ve koroner arteriografidir.

2.3.3.2. Noninvazif Testler

Biyokimyasal Testler: Stabil iskemik kalp hastalığı olan hastalar genellikle KAH gelişimi için risk faktörü olan metabolik anormallikler tespit edilir. Bilinen veya şüphelenilen tüm KAH lı hastalarda toplam kolestrol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolestrol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolestrol, trigliseritler, serum kreatinini ve açlık kan glukoz seviyelerine bakılmalıdır. Akut faz proteini C-reaktif proteininin yüksek duyarlılıklı (hs- CRP) ölçümünün kardiyovasküler olay riski ile güçlü bir bağlantısı olduğu gösterilmiştir. BNP ve N-terminal pro – BNP stabil İKH tanısına yardımcı olmak için yeterli özgünlüğe sahip değildir fakat bu belirteçler KAH

riski altında olan veya KAH tanısı konmuş hastalarda gelecek kaardiyovasküler riskler ile ilişkilidir. (26) .

Dinlenim Elektrokardiogramı: Kronik kararlı İKH hastalarının yaklaşık yarısında dinlenim EKG' si normaldir. Q dalgaları ve tek başına özgün olmayan ST-T değişiklikleri kronik KAH hastalarında en sık görülen EKG bulgularıdır.

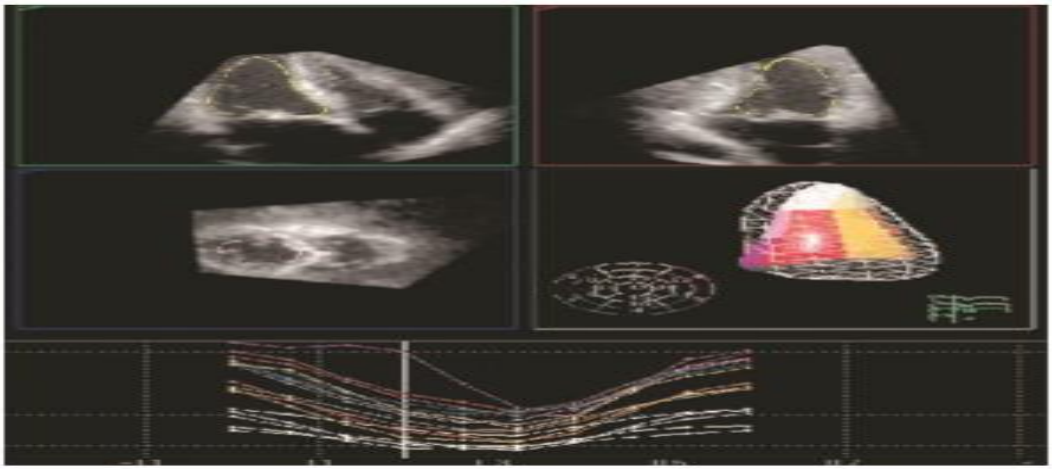
Egzersiz Stres Testi: Egzersiz EKG ' si özellikle orta riskli KAH olduğu düşünülen ve EKG leri normal olan özellikle yeterli iş yükü sergileyebileceği tahmin edilen göğüs ağrısı sendromlu hastalarda faydalıdır. Egzersiz testinin ek tanısal katkısı KAH prevalansı yüksek ve düşük hastalarda sınırlı olsada, test her iki grubta fonskiyonel kısıtlanma hakkında ve test öncesi KAH olasılığı yüksek olan hastalarda iskeminin ciddiyetini belirlemede ve prognostik bilgi sağlamada önemlidir (27). Egzersiz testinin yorumlanması egzersiz kapasitesi (süre ve metabolik ekivalan) ile klinik, hemodinamik ve elektrokardiografik cevabının dikkate alınmasını gerektirir. Antianjinal farmakolojik tedavi, bir tarama aracı olarak egzersiz testinin hassasiyetini azaltır. Bu nedenle, egzersiz testinin amacı iskemi teşhisi ise, mümkünse, antianjinal ilaçların yokluğunda yapılmalıdır. Uzun etkili beta bloker alan hastalar için iki veya 3 günlük ilaç kullanılmaması gerekir. Uzun süre etkili nitratlar, kalsiyum antagonistleri ve kısa etkili beta blokerler için, testten önceki gün ilaçların bırakılması gereklidir. Fakat egzersiz testinin amacı günlük aktivitenin güvenli seviyelerini tespit etmek veya fonksiyonel kısıtlılığın derecesini belirlemek veya prognoza klavuzluk etmekse ilaç kullanımı ile test yapılabilir.

Nükleer Kardiyoloji Teknikleri

a) Stres Miyokardiyal Perfüzyon Görüntelemesi: Egzersiz perfüzyon görüntülemesi ile eşzamanlı elektrokardiografik test KAH tanısında, çok damar hastalığını tespit etmede ve iskemik yada infarktüse uğramış miyokard dokusunu saptamada tek başına egzersiz elektrokardiografisine üstündür. Göğüs ağrısı ve dinlenim EKG ' si normal olan hastalarda KAH taraması ve tespiti için ilk seçenek her zaman egzersiz EKG' si düşünülmelidir .

b) Farmakolojik Nükleer Stres Testi: Yeterli derecede egzersiz yapamayacak hastalar (yaşlılar, periferik damar hastalığı, pulmoner hastalık, artrit, diğer ortopedik sınırlılıklar, obezite geçirilmiş inmesi olan hastalar) için dipiridamaol veya adenozin türevleriyle farmakolojik vazodilatatör stres testi kullanılabilir (28).

Stres Ekokardiografi: Kapak fonksiyonlarını değerlendirilmesi, sol ventrikül hipertrofisi, iskemi altındaki global ve bölgesel sol ventrükül fonksiyonunu, kronik KAH hastalarının değerlendirilmesinde iki boyutlu ekokardiografi faydalıdır (29). Bölgesel hacim değişiklikleri alttaki noktasal grafikte gösterilmiştir. Her bir çizginin rengi sol ventriküler kalıptaki bölgeye denk gelmektedir.



Şekil 4. Üç boyutlu ekokardiografik görüntülemeden oluşturulan sol ventriküler hacim kalıbı: (30) (alt sağ)

Göğüs Röntgeni: Normal dinlenim EKG si varlığında ve hasta miyokart infarktüsü geçirmemişse kronik stabil KAH hastalarında göğüs röntgenogramı normaldir. Şayet kardiyomegali varsa geçirlmiş miyokard infarktüsü ile birlikte ciddi KAH, önceden bulunan hipertansiyon yada eşlik eden kardiyomiyopati veya kapak hastalığı gibi iskemik olmayan bir durumun varlığına işaret eder.

Bilgisayarlı Tomografi: Kardiyak multidedektör BT (MDBT) koroner ateroskleroz için tanısal olan koroner kalsifikasyonun tespiti için yüksek duyarlılığa sahip olmasının yanısıra MDBT ayrıca koroner arter angiografisinin görüntülenmesini de sağlar.

Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme: Bu görüntüleme modalitesi aorta, serebral ve periferik arteryel vaskülariteyi göstermede önemlidir ve KAH tanısında çok amaçlı invazif olmayan bir görüntüleme metodu olarak ortaya çıkmaktadır.

2.3.4. Yüksek Risk Altındaki Hastların Tanınması:

Bilinen KAH'ı olmayan asemptomatik hastalarda egzersiz testi genelde önerilmemektedir (31). Ciddi egzersize başlayacak asemptomatik bireylerde, ambulatuar EKG monitorizasyonunda miyokardiyal iskemi delili olan hastalar ve kardiyak bigisayarlı tomografi de ciddi koroner kalsifikasyonu olanlarda egzersiz testi uygundur (32) .

Tablo 1. İnvazif Olmayan Test Sonuçlarına Göre Risk Sınıflaması (33)

Yüksek Risk (> % 3 yıllık mortalite) 1. Ciddi dinlenim sol ventrikül disfonksiyonu (LVEF < % 0.35) 2. Yüksek koşu bandı skoru (skor < - 11) 3. Ciddi egzersiz sol ventrikül disfonksiyonu (egzersiz EF< % 0.35 4. Stresle tetiklenen geniş perfüzyon defekti (özellikle anterior yerleşimli ise) 5. Stresle tetiklenen birden çok perfüzyon defektinin orta büyüklükte yer kaplaması 6. Geniş, sabit pefüzyon defekti ile birlikte sol ventrikül dilatasyonu veya artmış akciğer tutulumu (Talyum-201) 7. Stresle tetiklenen orta pefüzyon defekti ile birlikte sol ventrikül dilatasyonu veya artmış akciğer tutulumu (Talyum-201) 8. Ekokardiografik duvar hareket bozukluğunun (iki segmentten fazlasını içeren) düşük doz dobutaminde (< 10 mg/kg/dk) veya düşük hızda (< 120 vuru/dk) gelişmesi 9. Yaygın iskeminin stres ekokardiografik delili
Orta Risk (1-3 yıllık mortalite oranı) 1. Hafif/orta dinlenimde sol ventrikül disfonksiyonu (LVEF= 0.35-0.49 2. Orta riskli koşu bandı skoru (-11 <skor < -5) 3. Stresle tetiklenen orta perfüzyon defekti ile birlikte sol ventrikül dilatasyonu ve artmış akciğer tutulumu (talyum- 201) olmaması 4. Sadece yüksek dobutamin dozlarında ve iki veya daha az segmenti ilgilendiren sınırlı stres ekokadiografik iskemi
Düşük Risk (< % 1 yıllık mortalite oranı) 1. Düşük koşu bandı skoru (skor > 5) 2. İstirahat veya stresle normal ya da küçük miyokardiyal perfüzyon defekti 3. Normal stres ekokardiografik duvar hareketi yada sınırlı dinlenim anormalliklerinin stres sırasında değişmemesi

2.4. Egzersiz Stres Testi

Egzersiz stres testi, kalp işlevinin yeterliliğinin belirlenmesinde ve dinlenm durumunda mevcut olmayan kardiyovasküler anormalliklerin ortaya çıkarılmasında yaygın kullanılan bir metottur. Egzersiz elektrokardiografisi şüphelenilen ve kanıtlanmış kardiyovasküler hastalığı bulunan hastaların tanısında en sık kullanılan noninvazif yöntemlerdendir. Bu test esas olarak fonksiyonel kapasitenin ölçülmesinde prognozun araştırılmasın da, tedavinin etkilerini belirlemek ve KAH (koroner arter hastalığı) yaygınlığını değerlendirmek için kullanılır.

2.4.1. Egzersiz Protokolleri

Başlıca egzersiz tipleri izotonik veya dinamik egzersiz, izometrik veya statik egzersiz ve direnç(rezistif egzersiz; izometrik ve izotonik kombine) egzersiz çeşitlerini içermektedir. Dinamik protokoller en fazla kardiyovasküler rezervi değerlendirmek için kullanılırlar . Genelde miyokardın oksijen ihtiyacının en yüksek seviyeye çıktığı ilk 6-12 dk lık sürede sürekli ve ağırlığı giderek artan bir egzersiz tanısal ve prognostik amaçlı olmak üzere optimal bir testtir.

Egzersiz kapasitesinin saptanması hastanın iyilik durumunun, prognozunun ve hastalığın gidişatının bir göstergesi olup koroner kalp hastalığının takibinde çok yararlıdır(34). Bu test sırasında adayın EKG ve kan basıncının devamlı izlenmesiyle kan basıncında ve elektrokardiogramında P, QRS ve ST-T değişiklikleriyle birlikte ritm ve ileti bozuklukları da belirlenmiş olur. American Heart Association, American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation ve American Collage of Sports Medicine gibi organizasyonların 20 yılı aşan çalışmalarında tarayıp hazırladıkları rehberler, yöntemlerle efor testi protokolü konusunda bütünlük sağlanmıştır. Güvenlik önlemleri, gerekli donanım, hasta hazırlığı, test tipi ve protokolü seçimi, testi sonlandırma nedenleri ve test sonrası izlem egzersiz testi öncesi belirlenmesi gereken önemli konulardandır (35-36-37)

Hastaya randevu verilmesi sırasında egzersiz testi hakkında bilgi verilmesi, testin potansiyel risklerinin açıklanması ve hastadan rızasını gösteren bir yazılı onay

alınması gereklidir. Bunun yanısıra hastaya rahat bir elbise ve yüksek tabanlı olmayan atletik ayakkabılar giyinerek gelmesi, test yapılmadan en az 2 saat önce hafif bir kahvaltı yapması, testin yapılmasından en az 12 saat öncesinde zorlu egzersizlerden, kahve ve sigara içilmesinden kaçınılması tavsiye edilir. Kardiyak ilaçlardan hangilerinin kesilip, hangilerinin nasıl kullanılacağı testin amacına bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Standart 12 derivasyonlu EKG testten önce görülerek endikasyon kararı ona göre verilmelidir Hekim test öncesi hastanın anamnezini almalı, kullandığı ilaçları kaydetmeli, alışkın olduğu aktivite düzeyinin belirlenmesine yardımcı olabilecek sorular yöneltmeli, özellikle efor sırasında göğüs ağrısı ve diğer semptomlarının olup olmadığı belirlenmelidir. Muayenede kalp, akciğerler, periferik nabızlar dikkatle gözden geçirilmeli, her iki koldan kan basıncı ölçülmeli, kilo ve boy ölçümleri yapılmalıdır

2.4.2. Egzersiz Testinin Endikasyonları

Egzersiz testinin en sık üç ana endikasyonu vardır; KAH tanısında yardımcı olma, fonksiyonel kapsiteyi belirleme ve prognoz tayinidir.

ACC/AHA kalp yetersizliği klavuzları uygun olduğunda egzersiz testinin görünteleme çalışmaları ile desteklenmesini ve kalp nakli açısından değerlendirilen veya dispnenin sebebinin belirlenemediği bunun yanısıra eşlik eden pulmoner hastalığı olan bireylerde kardiyopulmoner egzersiz testini önermektedir(38-39).

2.4.3. Egzersiz Kapasitesi

Elde edilen maksimum kalp hızı, yaşın ilerlemesiyle giderek azalır. Obezlerde ve sedanter hayat sürdürenlerde maksimum kalp hızı daha düşüktür. Öngörülen maksimum kalp hızına, zayıf motivasyon, kullanılan ilaçlar veya kalp ve periferik damar hastalıkları, akciğer, endokrin ya da iskelet sistemi hastalıkları nedeniyle çoğu zaman ulaşılamaz. Bu nedenle efor testinde hedef kalp hızı için aşağıdaki formül kullanılmaktadır. Hedef kalp hızı, **Maksimum Kalp Hızı (vuru/dakika)=220-yaş (yıl)** formülü ile hesaplanır. Bununla birlikte hastaları pratikte değerlendirmek ve

objektif kriterlere göre değerlendirmek için daha uygun bir parametre geliştirilmiştir ve metabolik eşdeğer kavramı pratiğe girmiştir(40).

MET: Metabolik eşdeğer ya da oturur pozisyonda istirahat oksijen alım ünitesi olarak tanımlanır. **1 MET=3,5 Ml/kg/dk** oksijen alımıdır. Bundan yola çıkılarak egzersiz, prognoz ve maksimum kapasiteyi objektif olarak değerlendirmek için normal değerler tanımlanmıştır (40). Klinik önemi olan MET değerleri tablo 2'de özetlenmiştir

Tablo 2. Klinik önemi olan metabolik eşdeğerler (40)

• **1 MET**	İstirahat
• **2 MET**	2 mil/saat (3,2 km/saat) yürüme düzeyi
• **4 MET**	4 mil/saat (6,4 km/saat) yürüme düzeyi
• **<5 MET**	Kötü prognoz;MI sonrası üst düzey aktivite sınırı
• **10 MET**	Tıbbi tedavi ile prognoz bypass tedavisi kadar iyi
• **13 MET**	Mükemmel prognoz
• **18 MET**	Kaliteli atletler
• **20 MET**	Dünya klasındaki atletler

Tablo 3. Efor testinin sonlandırılma endikasyonları (41)

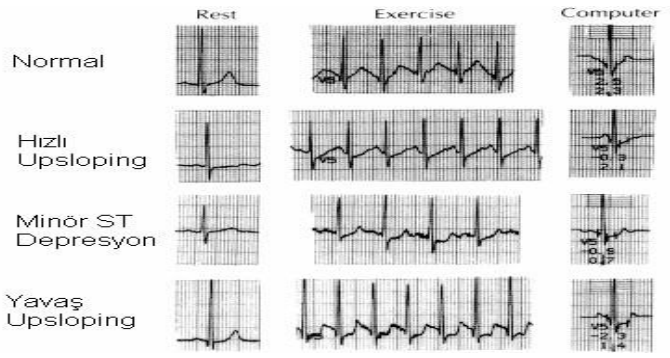
Kesin endikasyonlar	• Sistolik KB >10 mmHg' dan daha fazla düşme • Ciddi yeni anjina ortaya çıkması • Kötü perfüzyon göstergeleri (Siyanoz ve solukluk) • Ataksi, senkop gibi nörolojik semptomlar • Devamlı VT gelişmesi • 1mm ST yükselmesi (Q dalgası olmayan derivasyonlar • Hastanın kendi isteği ile
Göreceli Endikasyonlar	• Aşırı ST çökmesi (>3-4 mm) • Artan göğüs sıkıntısı • Yorgunluk, nefes darlığı ve bacaklarda kramp • Supraventriküler aritmiler • Yeni dal bloğu (VT den ayırt edilemeyen) • Hipertansif cevap (240/120 mmHg ve üzeri)

2.4.4. Efor Testinin Değerlendirilmesi

2.4.4.1. Egzersize Karşı Oluşan Normal Elektrokardiyografik Cevaplar:

Egzersizde inferior derivasyonlarda P dalgasının amplitüdü artar, PR segmenti kısalır ve depresse olur. Atriyal repolarizasyona bağlı olabilecek değişiklikler (Ta dalgası) inferiyor derivasyonlarda yalancı pozitif ST depresyonuna sebep olabilir. PQ segmentinde ortaya çıkan "slope" un dik olması durumunda yalancı pozitif ST depresyonu ihtimali daha fazladır. Yalancı pozitif ST depresyonu özellikle P dalgasının normalden aşırı ölçüde uzun olduğu durumlarda yani inferiyor derivasyonlarda belirgindir (42)

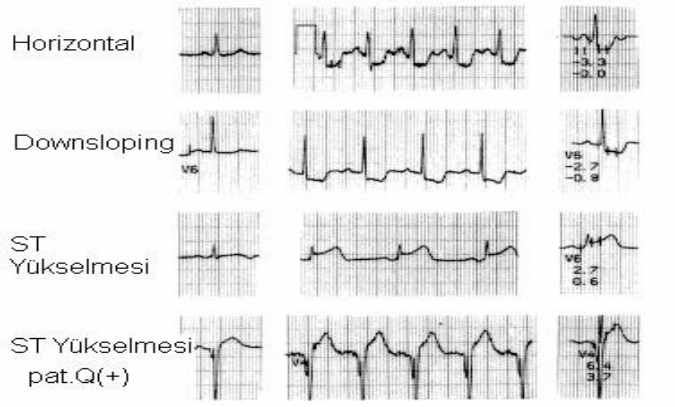
Maksimal efor esnasında ve recovery' nin ilk dakikasında R dalgası amplitüdünde görülen değişiklikler, lateral derivasyonlarda, özellikle V_5' de R dalgasının amplitüdü azalır. Egzersize bağlı iskemi durumunda ise QRS süresinde belirgin bir artış olabilir (43). Lateral ve inferiyor derivasyonlarda özellikle V_5 ve aVF' de S dalgasının derinliğinde maksimal efor sırasında ortaya çıkan artış, recovery döneminde istirahat düzeylerine döner. Maksimal efor sırasında lateral derivasyonlarda ortaya çıkan J (Junction veya kavşak noktası) bileşkesindeki depresyon, toparlanma sürecinde yavaş yavaş efor öncesi değerlere döner. İstirahat EKG' sinde J bileşkesinde elevasyon olan olgularda, efor sırasında J bileşkesinin izoelektrik hatta dönüşü normal bir bulgudur. Bu değişiklikler maksimum eforda doruğa ulaşıp, toparlanma periyodunun erken fazında geriler (40).



Şekil 5. Egzersize karşı oluşan normal ST segment çökmesi

2.4.4.2. Egzersize Karşı Oluşan Anormal Elektrokardiyografik Değişiklikler

ST segmentinin downsloping ya da horizontal biçimde ve J bileşkesinden 80 ms sonra depresyonu veya elevasyonu anlamlıdır ve egzersize bağlı miyokard iskemisinin en yaygın bulgusudur (44). İskemiye bağlı ST segment depresyonu, yaygın subendokardiyal iskeminin bir sonucudur. Bu anormal cevabın standart kriteri, birbiriyle ilişkili en az 3 derivasyonda 1.0 mm (0.1 mV) veya daha fazla horizontal veya "downsloping" ST depresyonu olmasıdır. Downsloping ST depresyonu genellikle, horizontal ST depresyonundan daha fazla bir iskemiye işaret eder. Downsloping bir ST depresyonu horizontal bir ST depresyonundan daha ağır bir kliniğe işaret ettiği gibi, her ikisi de upsloping ST depresyonundan daha önemlidir. ST segment depresyonunda alternans görülmesi, ağır iskemiyi düşündürmelidir (45). Konveks ST segment depresyonu ise patolojik olmayıp, bazan Ta veya U dalgasının süperpoze olmasının bir sonucu olarak karşımıza çıkar. Egzersiz sonucu oluşan patolojik ST segment değişiklikleri şekil '6 da gösterilmiştir.



Şekil 6. Egzersize bağlı patolojik ST segment çökmesi ve yükselmesi

İstirahat EKG'sinde Q dalgası olmayan (daha önce Mİ geçirmeyen) olgularda egzersiz sırasında ST elevasyonu gelişmesi, sıklıkla ağır proksimal damar lezyonu veya şiddetli bir spazma bağlıdır. İstirahat EKG' sinde U dalgası normal olan olgularda egzersiz sırasında U dalgasının negatifleşmesi, miyokard iskemisini gösterebilir ve genellikle sol-ön inen arter lezyonuna işaret eder. QTc intervalinde oluşabilen değişikliklerin yalnız başına güvenilir bir belirleyici değildir.

2.4.4.3. Egzersize Karşı Oluşan Kalp Hızı Cevabı

Sempatik sistem aktivitesinin artışına bağlı olarak kalp hızı artar. Ortalama kalp hızında yaş ile birlikte bir azalma ortaya çıkar. Egzersizle birlikte paralel bir kalp hızı artışı olmaması, kronotropik yetersizlik olarak isimlendirilir ve genellikle ağır KAH' a işaret eder (46-47).

2.4.4.4. Egzersize Karşı Oluşan Kan Basıncı Cevabı

Artan iş yüküyle birlikte sistolik kan basıncında yükselme izlenirken, diyastolik kan basıncı genelde aynıdır. Sistolik kan basıncındaki başlangıca göre düşme en önemli kriterdir. Egzersizdeki hipotansiyon sol ventrikül disfonksiyonu, iskemi veya çıkış yolu obtrüksiyonunun göstergesi olabilir. En yüksek kan basıncına maksimum eforda ulaşılması beklenir. Egzersiz sonlandırıldığında periferik göllenme nedeniyle sistolik kan basıncı aniden düşer. Bu yüzden hastalar ayakta bekletilmemelidirler. Supin pozisyonunda yatırılmalıdırlar. Düşük sistolik kan basınçları genellikle 2–3 damar hastalığı, düşük ejeksiyon fraksiyonu veya her ikisi ile ilişkili olabilir (48-49).

Tablo 4. Egzersiz testinde kötü prognoz ve çok damar hastalığı göstergeleri (50)

Egzersiz kapasitesinin ≤5 MET
• Egzersizle sistolik kan basıncının 120 mmHg üzerine çıkmaması yada başlangıca göre 10 mmHg yada daha fazla düşmesi
• ST segment depresyonunun ≥2 mm ve 5 derivasyon ve fazlasında görülmesi
• ST segment yükselmesi (pat Q yok)
• Düşük egzersizde anjina gelişmesi
• 30 saniye ve üzerinde sürekli VT gelişmesi

2.4.4.5. Efor Testinin Koroner Arter Hastalığı Teşhisinde Kullanımı

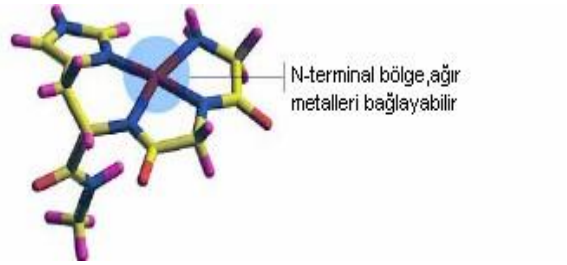
Tıkayıcı koroner arter hastalığı tanısı amacıyla kullanımı egzersiz testinin en yaygın uygulama alanlarından biridir. Bununla birlikte bazı durumlarda efor testinin yapılmaması gerekir.

Tablo 5. Efor testinin kontrendike olduğu durumlar, tabloda özetlenmiştir (51)

Kesin Kontrendikasyonlar	• Akut Miyokard İnfarktüsü (2 Gün içinde) • Tedaviye dirençli kararsız anjina pektoris • Hemodinamik bozulmaya yol açan aritmiler • Kontrol altına alınamayan kalp yetmezliği • Akut pulmoner emboli • Akut miyokardit veya perikardit • Semptomatik ciddi aort darlığı • Akut aort diseksiyonu • Semptomatik ciddi aort darlığı
Göreceli Kontrendikasyonlar	• Sol ana koroner lezyonu • Orta derece aort darlığı • Elektrolit bozuklukları • Şiddetli hipertansiyon • Hipertrofik kardiyomyopati • Yüksek dereceli AV Bloklar

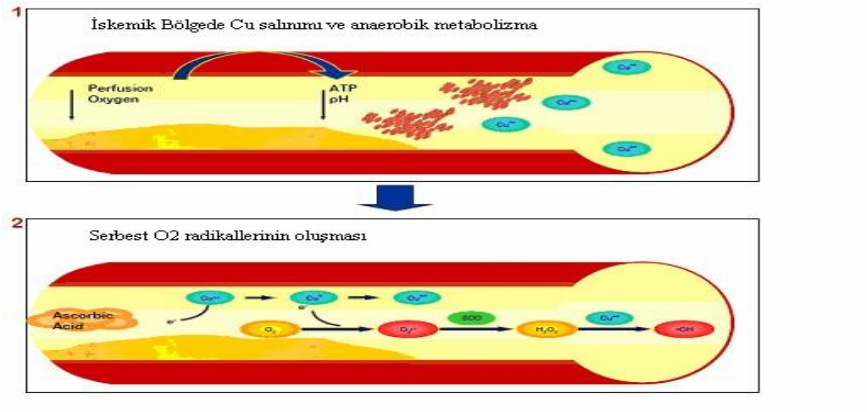
2.5. İskemi Modifiye Albumin (İMA)

Acil serviste akut koroner sendrom tanısı koyabilmek için, hastaların iskemik semptomlar başladıktan ne kadar süre sonra acile başvurdukları önemlidir. Akut koroner sendrom ön tanısı ile acil servise başvuran hastaların ağrısız dönemde çekilen EKG' leri çoğunlukla normaldir (52). Ayrıca troponin ve kreatinin kinaz gibi izoenzimler semptomlar başladıktan 2–6 saat içinde serumda yükselirler. Bu yüzden acil servislerde test sonuçlarının negatif olması nedeniyle AKS' li hastalar evlerine gönderilmektedir. Ancak miyokardiyal iskemi şüphesi olan bir hastanın 12– 24 saat için gözlem altında tutulması gereklidir. Bu yüzden yanlış tanı oranını azaltacak, hızlı ve erken tanı koymaya yardımcı olacak yeni bir takım testlere ve yeni belirteçlere ihtiyaç vardır (53). İnsan serum albumini (İSA) 585 aminoasit içeren ve 66,500 Dalton ağırlığındadır ve peptid yapısındadır. İnsan serum albuminin vücuttaki görevleri ozmotik basıncı sağlamalı ve bir takım metabolitlerin kanda taşınmasını sağlamak, lipid metabolizmasını düzenlemek ve serbest oksijen radikallerini düzenlemek olarak açıklanabilir (54). İSA sadece insanlarda bulunan amino grup terminaline sahiptir. Bir çok çalışmada primer olarak Cobalt, Bakır ve Nikel gibi metallerin bu amino terminali tarafından doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir (55).



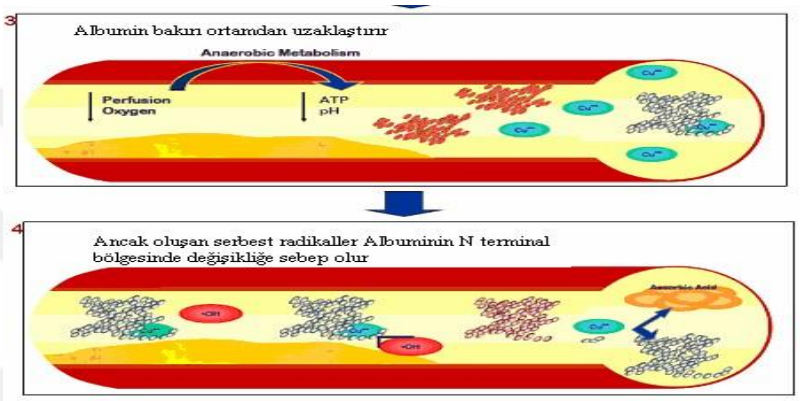
Şekil 7. Normal insan serum albuminin biyokimyasal yapısı

Fakat iskemi durumunda serbest radikallerin etkisi ile N-terminal bölgesi bir takım biyokimyasal değişimlere uğrar. İMA oluşabilmesi için reaktif oksijen türlerinin (H_2O_2, OH^-, O_2^{-}) oluşması gereklidir. İskemi esnasında henüz hücre ölümü gerçekleşmeden ortamda serbest oksijen radikalleri mevcuttur. İMA oluşmasında daha çok OH^- (Hidroksil) serbest radikalinin etkisi olduğu tahmin edilmektedir (56). Normal insan serum albumininde hidroksil radikalinin etkisiyle N-Terminal bölgesinde yapısal değişiklik oluşur ve bu durumda iskemi modifiye albumin olarak adlandırılır. İskemi modifiye albumin ağrı başladıktan dakikalar içinde (yaklaşık 10 dakika) serumda gözlenir. N terminal bölgesi yapısal olarak değişikliğe uğramış İMA'nın normal insan serum albuminin aksine serbest metalleri bağlama kapasitesi çok düşüktür. İnsan serum albumini invivo hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı sonucu değişikliğe uğramaktadır. İskemik bölgede kanlanmanın azalması sonucunda anaerobik metabolizma serbest metallerin indirgenmesi ve süperoksid dismutaz enziminin katalizör etkisiyle serbest oksijen radikallerinin oluşmasına sebep olur (57).



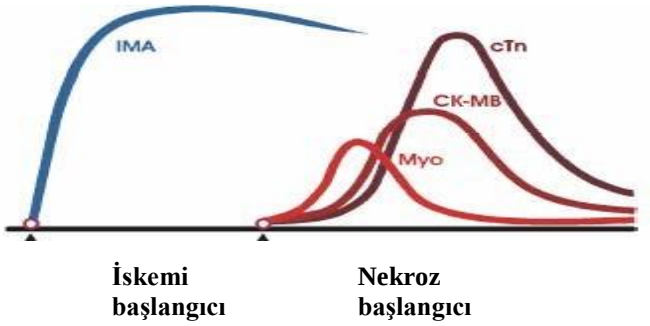
Şekil 8. Serbest Radikal Oluşumu (58)

İnsan serum albumini iskemik ortamda serbest radikaller tarafından N terminal ucundan biyokimyasal olarak farklılaşır. Oluşan bu yeni yapı İskemi modifiye albumin olarak adlandırılır. İMA' nın serbest metallere olan bağlanma kapasitesi normal serum albuminine göre oldukça düşüktür . (şekil 9). Bu durum İMA' nin serumda tespiti için yeni bir tanı yönteminin geliştirilmesine yol açmıştır. İMA son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, aşırı travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda ve infeksiyonlarda da serumda yükselmektedir (57).



Şekil 9. İskemi Modifiye Albumin oluşumu (59)

Kardiyak biyokimyasal markerler olan CK-MB, troponin veya miyoglobin daha çok hücresel nekroz göstergeleridir fakat miyokardial iskemi göstergesi değillerdir. İMA akut koroner sendromlarda miyorkardiyal iskemi tanısında acil servislerde kullanılabileceği konusunda USA Food and Drug Administarition (FDA) lisansı almıştır. Yapılan çalışmalarda İMA için normal değer 85 U/ml olarak belirlenmiştir (60-61).



Şekil 10. Kardiyak belirteçlerin zamansal değişimi

2.5.1. Albumin-Cobalt Bağlanma Testi

Albumin cobalt bağlanma testi invitro ortamda yapılır. Alınan serum örneğine cobalt eklenir. Eklenen cobalt normal albumine ve daha az olmak üzere İMA' ya N terminal amino bölgesinden bağlanır. Serumdaki bağlanamayan İMA spektofotometrik yöntemle ölçülür. Bu ölçümü yapabilmek için serbest cobaltla reaksiyona giren ve renk değişikliğine yol açan Dithiothretiol (DTT) isimli protein ortama eklenir. DTT albumine bağlanmış cobaltla reaksiyona giremez. Ortamdaki bağlanamayan serbest cobalt miktarı İMA değerini yansıtır (62).

Alınan kan örneği en çok iki saat içinde santrifüj edilip -20 ile -70 santigrat derecede saklanmalıdır. Bekletilen serum örnekleri uygun şekilde saklandığı sürece farklı sonuçlara neden olmaz. Ayrıca çok fazla tekrar edilmediği sürece yeniden dondurulmaya uygundur ve herhangi bir bozulma meydana gelmez (63).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'na 2018-2019 tarihleri arasında göğüs ağrısı şikâyetiyle başvuran ve miyokard perfüzyon sintigrafisi sonucu iskemi lehine yorumlanan 108 hasta alındı. Hastaların anamnezleri alındı ve rutin poliklinik muayeneleri yapıldı. Hastalardan troponin, WBC, hemogram, platelet, HBA1C, kreatinin, sodyum, potasyum, magnezyum, kalsiyum, fosfor, ürik asit, BUN, glukoz, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, kan albumin düzeyi ve İMA için kan örnekleri alındı. İMA için alınan kan örnekleri santrifüj işlemine tabi tutularak serumları ayırt edildi. Serum örnekleri -70°C'de muhafaza edildi. Hastalardan kan alındıktan sonra Bruce Protokolüne göre efor testi yapıldı. Daha önceden, ileri aort darlığı tanısı olan, dekompanse kalp yetersizliği bulunan ,ventriküler taşikardisi olan ,böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar, akut perikardit veya miyokardit geçirenler, iskelet kası hastalığı olanlar, sistemik enfeksiyonu olan hastalar ve kanser hastaları çalışma dışı bırakıldı. Çalışmanın Helsinki Deklerasyonuna ve etik kurallara uygunluğu Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

3.1. Biyokimyasal Parametreler

Kan lipitleri, Total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol BECKMAN COULTER AV 5800 Clinical System cihazı ve kitleri ile çalışıldı. Normal değerler. Total kolesterol için 70–220 mg/dl, HDL kolesterol için 30–70 mg/dl, LDL kolesterol için 60–170 mg/dl, alındı. Hastalardan böbrek fonksiyonları ve biyokimyasal testler (Troponin, BUN, ürikasit, Crea, Na, K, Mg, Ca, P, Glu, Hmg, WBC, PLT, HBA1C) serum albumin seviyeleri için kan alındı. Böbrek fonksiyonları için BECKMAN COULTER AV 5800 Clinical System cihazı ve kitleri kullanıldı. Hastaların troponin değerleri BECKMAN COULTER DXI-600 Clinical System cihazı ve kitleri ile çalışıldı. Hastların hemogram değerleri Sysmex XN-1000 Clinical System cihazı ve kitleri ile çalışıldı. Normal değerler Troponin için 0,00-0,04 , BUN için 6–22 mg/dl, kreatin için 0,67–1,17 mg/dl, Ürik asit için 3,5-7,5 mg/dl, Na için 136–146 mmol/L, K için 3,5–5,1 mmol/L, Mg için 1,6-2,6 mg/dl, Ca için 8,8-10,6 mg/dl, P için 2,5-4,5 mg/dl , Glukoz için 74-106 mg/dl, Hg için 14,4-18,3 g/dl , WBC 3,9-10,8 10^3/ mL,

için PLT için 145-344 10^3/ mL , HBA1C için % 3,5-5,6 mmol/molHb , albumin için 3,5–5,2 g/dl olarak alındı.

3.2. Efor Testi

Hastalara egzersiz stres testi TEPA TM-PRO 2000 marka cihazla Bruce protokolüne göre yapıldı. Tüm hastaların egzersiz öncesi rutin 12 derivasyonlu elektrokardiyografileri çekildi. Kalp hızı, KB ve EKG her stage sonunda kaydedildi. Hedef kalp hızı için 'Maksimum Kalp Hızı (vuru/dakika)=220-yaş (yıl) formülü kullanıldı. Test sonunda hastalar supin pozisyonuna alındı. Bu pozisyonda 3–5 dak. kadar rutin hemodinamik parametreler takip edildi. Testi sonlandırılacak değişiklikler gözlendiğinde bunlar normale dönünceye kadar yakın takip edildi. Efor testinde göğüs ağrısı olması, sistolik kan basıncının başlangıç kan basıncına göre 10 mmHg ve daha fazla düşmesi, bradikardi ya da ciddi aritmi gelişmesi, ardışık 2 ya da daha fazla derivasyonda ST segmentinin downsloping ya da horizontal biçimde J bileşkesinden 80 ms sonra 1 mm ve daha fazla çökme gözlenmesi ya da elevasyonu olması testin pozitif olma kriterleri olarak alındı. Tipik göğüs ağrısının olmadığı upslopping tipte ST segment çökmesi pozitif kriter olarak olarak kabul edilmedi.

3.3. İskemi-Modifiye Albumin

İskemi modifiye albumin düzeyleri Bar-Or arkadaşlarının geliştiridiği metoda göre kolorimetrik yöntem ile ölçüldü. Ölçümler için Spekol 1300 marka spektrofotometre kullanıldı. Kullanılan malzemeler Kobalt 2 Klorür ($CoCl_2$) Çözeltisi, Dithiothreitol (DTT) Çözeltisi (1.5 g/dl), İzotonik NaCl Çözeltisi (0.9 g/dl). Çalışma prosedürü 200 ml hasta serumuna 1 g/l kobalt klorür çözeltisinden 50 ml eklendi, karıştırıldı ve oda sıcaklığında 10 dakika inkübe edildi. Daha sonra 1.5 g/l DTT çözeltisinden 50 ml eklendi ve karıştırıldı. Sonra oda sıcaklığında 2 dakika inkübe edildi. 0,9 g/l NaCl çözeltisinden 1 ml eklendi. Numune körleri de benzer şekilde DTT eklenmeden yerine distile su eklenerek hazırlandı. Test karışımlarının absorbansları BECKMAN DU 530 Life Science UV/Vis Spectrophotometer cihazıyla 470 nm2 de okundu. Sonuçlar, absorbans ünitelerinde rapor edildi (ABSUs).

3.4. İstatistiksel Analiz

Analizler IBM SPSS istatistik analiz programı ile yapıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minumum, maksimum yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına örneklem büyüklüğü < 50 olduğu durumda Shapiro Wilk-W testi ile > 50 olduğu durumda Kolmogorov Simirnov testi ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda İndependent Samples t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2 lik kıyaslamalarda beklenen değer (>5) ise Pearson Ki-kare testi, beklenen değer (3-5) arasında ise ki-kare yates testi ve beklenen değer (< 3) ise Fisher ' s Exact testi kullanılarak yapıldı. Çoklu gruplar Anovis yöntemi ile değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

Çalışmaya kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısıyla başvuran ve MPS (Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi) sonucu iskemi lehine yorumlanan 108 hasta (62 erkek ve 46 kadın) alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaşları 34 ile 78 arasında değişmekteydi (ortalama 57±11). Hastaların demografik özellikleri tabloda gösterilmiştir.

Tablo 6. Hastaların (n=108) genel demografik özellikleri

YAŞ (MEAN ± SD)	57 ± 11
CİNSİYET (ERKEK) % (n=62)	57,4
KAH (+) % (n=58)	53.7
KKY (+) % (n=10)	9.3
HT (+) % (n= 34)	31.5
DM (+) % (n= 16)	14.8
EFORLU EKG (+) % (n= 56)	51.9
MDCT (+) % (n= 9)	29

Hastaların % 31,5 inde (34 hasta) hipertansiyon, % 9,3 ünde (10 hasta) konjestif kalp yetersizliği mevcuttu. Hastaların % 14.8 i (16 hasta) diyabetikti. Hastaların % 53.7 sinde (58 hasta) koroner arter hastalığı saptanmışken, % 46,3 ünde (50 hasta) koroner arterler normal bulunmuştu. Hastalar mevcut demografik özelliklerine koroner arter hastalığı olanlar veya olmayanlar, eforlu ekg sonucu iskemi düşünülen olgular ve düşünülmeyen olgular olarak gruplara ayrıldılar. Bu hastalar arasında eforlu elektrokardiografi ve İMA (İskemi Modifiye Albumin) sonuçları karşılaştırıldı. Ayrıca hastalardan alınan kan örneklerinden çalışılan biyokimyasal

parametlere ait demografik özellikler tabloada verilmiştir. Diğer bazal karakteristik özellikler açısından kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık yoktu

Tablo 7. Hastaların (n=108) biyokimyasal parametreleri

İMA	(MEAN ± SD)	1,09 ± 0,21 absu
TROPONİN	(MEAN ± SD)	0,006 ± 0.012 mg/dl
KREATİNİN	(MEAN ± SD)	0,94± 0,56 mg/dl
ALBUMİN	(MEAN ± SD)	3,99 ± 0,40 mg/dl
NA	(MEAN ± SD)	138 ± 3 mmol/L
K	(MEAN ± SD)	4,12 ± 0,41 mmol/L
MG	(MEAN ± SD)	1,95 ± 0,28 mg/dl
CA	(MEAN ± SD)	9,15 ± 0,58 mg/dl
P	(MEAN ± SD)	3,38 ± 0,75 mg/dl
ÜRİK ASİT	(MEAN ± SD)	5,46 ± 1,95 mg/dl
BUN	(MEAN ± SD)	18,58 ± 8,10 mg/dl
LDL	(MEAN ± SD)	135 ± 62 mg/dl
HDL	(MEAN ± SD)	44 ± 11 mg/dl
TRİGLİSERİD	(MEAN ± SD)	192 ± 123 mg/dl
GLUKOZ	(MEAN ± SD)	123 ± 66 mg/dl
HG	(MEAN ± SD)	14,33 ± 1,80 g/dl
WBC	(MEAN ± SD)	8139 ± 2186 mg/dl
PLT	(MEAN ± SD)	259 ± 62 10^3 / mL
HBA1C	(MEAN ± SD)	6,56 ± 1,60 mmol/mol Hb

(İMA:İ skemi Modifiye Albumin), NA:Sodyum, K:Potasyum, MG:Magnezyum, CA:Kalsiyum, P:Fosfor, BUN:Kan Üre Nitrojeni, LDL:Düşük dansiteli lipoprotein, HDL:Yüksek Dansiteli Lipoprotein, HG:Hemoglabin, WBC: Beyaz kan hücresi, PLT:Trombosit)

Hastaların ortalama troponin değerleri 0,006 ±0,012 mg/dl olarak saptandı ve normal kabul edildi. Çalışmaya alınan hastaların mevcut troponin değerleri takiplerinde negatif olarak seyretti. Ortalama kreatin değerleri 0,94 ± 0,56 mg/dl saptandı. Hastalarda akut ve kronik böbrek yetersizliği izlenmedi. Ortalama albümin değerleri 3,99 ± 0,4 mg/dl saptandı ve takiplerinde hipoalbuminemi izlenmedi. Hastaların ortalama HBA1C değerleri 6,56 ± 1,6 mmol/mol Hb saptandı. % 14.8 hasta diyabetikti.

Çalışmada yalnızca 2 hastanın elektrokardiografisinde aritmi izlendi, diğerlerinin ekg leri normal sinüs ritmiydi.

Tablo 8. Koroner angiografilerinde koroner arter hastalığı saptanmış olanlar ile olmayanların karşılaştırılması

	KAH (-) (n=50)	KAH (+) (n=58)	P Değeri
CİNSİYET (ERKEK) %	48 (n=24)	65,5 (n=38)	0,06
CİNSİYET (KADIN)%	52 (n=26)	34,5 (n=20)	0,06
KKY (+)%	0.0 (n=0)	17,2(n=10)	0,02
HT (+) %	18 (n=9)	43,1 (n=25)	0,005
DM (+) %	12 (n=6)	17,2 (n=10)	0,44
EFORLU EKG (+) %	22 (n=11)	77,6 (n=45)	0,001
MDCT (+) %	11,1 (n=2)	53,8 (n=7)	0,017
İMA (MEAN ± SD)	1,12 ± 0,18	1,06 ± 0,23	0,08

Koroner angiografilerinde KAH (Koroner Arter Hastalığı) tespit edilmiş olanlarda kalp yetersizliği görülme sıklığı KAH (Koroner Arter Hastalığı) olmayanlara göre anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Aynı şekilde hipertansiyonu olan hastalarda koroner arter hastalığı gelişme riski istatiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,05$). Diyabeti olan hastaların koroner arter hastalığı ile ilişkisi istatiksel olarak anlamlı bulunumadı.($p=0,44$). Efor testi sonucunda iskemi düşünülen hastalar ile MDCT (Multidedektör Bilgisayarlı Tomografi) sonucunda koronerlerinde lezyon olduğu raporlanan hastalarda koroner arter hastalığı tespit edilme oranı, her iki testte de negatif sonucu olan hastalara göre anlamlı derecede yüksekti ($p=0,001$ ve $p=0,017$). Ancak İMA (İskemi Modifiye Albumin) değerleri bakımından koroner arter hastalığı olanlarla olmayanlar arasında anlamlı fark yoktu. İMA değerleri koroner arter hastalığı olanlarda $1,06 \pm 0,23$ ve olmayanlarda $1,12 \pm 0,18$ olarak bulundu ($p > 0.05$).

Tablo 9. Eforlu ekg pozitif ve negatif bulunan hastaların demografik özellikleri

	EFORLU EKG (-) (n=52)	EFORLU EKG (+) (n=56)	P DEĞERİ
CİNSİYET (ERKEK) %	46.2 (n=24)	67.9 (n=38)	0,02
CİNSİYET (KADIN)%	53.8 (n=28)	32,1 (n=18)	0,02
KKY (+) %	3,8 (n=2)	14,3 (n=8)	0,12
HT (+) %	21,2 (n=11)	41,1 (n=23)	0,02
DM (+) %	15,4 (n=8)	14,3 (n=8)	0,48
MDCT (+) %	26,3 (n=5)	33,3 (n=4)	0,01
İMA (MEAN ± SD)	1,10 ± 0,17	1,08 ± 0,25	0,08

Hastalar eforlu ekg sonucu iskemi düşünülmeyen(negatif) ve eforlu ekg sonucu iskemi düşünülen (pozitif) hastalar olarak gruplara ayrılıp, karşılaştırıldığında bu gruplarda cinsiyet açısından farklılık gözlemlenmedi. Hipertansiyonu olan hastaların % 41,1 inde eforlu EKG pozitif, % 21,2 ‘ sinde negatif bulundu (p=0,02). Diyabetik hastalarda eforlu EKG pozitif olma ile negatif olma oranları arasında anlamlı fark bulunamadı (p=0,48). MDCT (Multidedektör Bilgisayarlı Tomografi) sonucu koroner lezyon olarak raporlanan hastalarda eforlu EKG pozitifliği, eforlu EKG’ si negatif olanlara göre anlamlı bir şekilde daha yüksekti (p<0,05). Eforlu ekg pozitif ve negatif olan hastalarda İMA değerleri sırasıyla 1,08 ± 0,25 ve 1,10±0,17 olarak ölçüldü, her iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi (p=0,08)

Egzersiz stres testi sonuçları ile koroner anjiogramlarında koroner arter hastalığı tanısı alıp almamalarına göre dört gruba ayrılan hastalar arasında yapılan karşılaştırmalar, Tablo-10 ve Tablo 11 de gösterilmiştir.

Tablo 10. Koroner Arter Hastalığı olan Hastalarda Eforlu Ekg ve İMA (İskemi Modifiye Albumin) karşılaştırılması

	KAH (+) (n=58)	İMA (MEAN ± SD)	P DEĞERİ
EFORLU EKG (+) %	80,4 (n=45)	1,06 ± 0,123	0,51
EFORLU EKG (-) %	25 (n=13)	1,07 ± 0,170	0,51

Eforlu ekg sonucu iskemi düşünülen yani pozitif kabul edilen hasta grupları (56 hastanın % 80, 4 ünde (n=45)) ve eforlu ekg sonucu iskemi düşünülmeyen yani negatif olarak kabul edilen 52 hastanın % 25 ‘ inde (n=13)) , koroner arter hastalığı tanısı konmuş olup, bu gruplarda İMA (İskemi Modifiye Albumin) değerleri karşılaştırıldığında, İMA (İskemi Modifiye Albumin) istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,51).

Tablo 11. Koroner Arter Hastalığı olmayan hastalar ile Eforlu Ekg ve İMA (İskemi Modifiye Albumin) karşılaştırılması

	KAH (-) (n=50)	İMA (MEAN ± SD)	P DEĞERİ
EFORLU EKG (+) %	19,6 (n=11)	1,16 ± 0,221	0,51
EFORLU EKG (-) %	75 (n=39)	1,10 ± 0,174	0,51

Eforlu ekg sonucu iskemi düşünülen pozitif kabul edilen hastalar (56 hastanın % 19,6 (n=11)) ile eforlu ekg sonucu iskemi düşünülmeyen yani negatif olarak kabul edilen (52 hastanın % 75 (n=39)) ve koroner arter hastalığı olmayan hastalarda İMA (İskemi Modifiye Albumin) değerleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p=0,51)

5. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sıklığı giderek artan bir sağlık sorunudur. Bu yüzden son yıllarda erken tanı ve tedavi daha önemli bir hal almıştır. Araştırmacılar stabil koroner kalp hastalığının erken tanısının, hastalığın tedavisi ve prognozunda çok önemli olduğu görüşünde birleşmişledir. Semptomsuz koroner kalp hastalığının tanısı amacıyla klinikte 12 derivasyonlu EKG, egzersiz testi ve miyokard sintigrafisi en sık kullanılan tekniklerdir. Bununla birlikte son yıllarda koroner arter hastalığının erken tanısı ve prognozunu tayin etmek amacıyla C Reaktif Protein ve Leptin gibi bir takım biyokimyasal belirteçler üzerinde araştırmalar ön plana çıkmıştır. İskemi modifiye albümin de özellikle acil servislerde akut koroner sendrom tanısında üzerinde önemle durulan biyokimyasal belirteçlerden biridir.(64-65-66) Şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda İskemi modifiye albuminin akut koroner sendromlarda özellikle acil servislerde tanı aşamasında kullanılabileceği tespit edilmiştir ve bu konuda FDA onayı almıştır(66). Fakat İskemi modifiye albüminin stabil koroner arter hastalarında hastalarında kullanımı ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamızda İMA(İskemi Modifiye Albumin) ve efor testi stabil koroner arter hastalığı olanlar ve olmayanlarda karşılaştırılmıştır. İMA nın akut koroner arter hastalığı olanlarda belirgin şekilde yükselmesi, İMA düzeyinin belirlenmesi ile stabil koroner arter hastalığı erken tanısının konmasında yarar sağlayabileceği fikrini uyandırmış ve bu çalışma planlanmıştır.

Egzersize karşı kardiyovasküler sistemdeki ilk yanıt parasempatik sistemdeki baskılanmaya bağlı kalp hızı artışıdır. Bunu sempatik sistemin devreye girmesiyle kalp hızındaki artışın devamı izler (67). Kalp hızı artışının sonucu olarak miyokardiyal oksijen ihtiyacı artmaktadır. Bu artış koroner arter hastalığı bulunan bireylerde lezyonun derecesine göre miyokardiyal iskemiye yol açmaktadır.

Daha önce yapılan çalışmalarda İMA düzeylerinin akut koroner hadiselerle ilişkili olduğu gösterilmiştir .

Andrew Worster ve arkadaşları çalışmalarında acil servise göğüs ağrısı şikâyetiyle başvuran 546 hastalık bir seride 85 U/ml ve üzerindeki İMA düzeylerinin kısa dönem major kardiyak olaylarla ilişkili olduğunu saptamışlardır (68).

Mutrie ve arkadaşları 113 hastalık bir seride İMA düzeylerinin kısa dönem prognozla ilişkili olduğunu saptamışlardır (69). Bütün bu çalışmalar akut koroner sendromlu hastalarda yapılan çalışmalardır ve hasta sayıları da yeterlidir. İMA' nın miyokardiyal iskemi sonucu kanda yükseldiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise kararlı angina lı hastalar ön plana alınmıştır. Bu hastaların troponin değerleri negatif olarak seyretmiştir, ve akut koroner sendromlu hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Bunun yanı sıra bizim çalışmamızda hastalarda prognoz takibi yapılmamıştır. Bununla birlikte efor sonrası İMA düzeylerinin kararlı koroner kalp hastalığının tanısından ziyade takibinde kullanılabileceği düşüncesi çalışmamızın öne çıkan sonuçlarından biri olmuştur. Kararlı anginalı hastalarda İMA düzeylerinin mortalite ve morbididite üzerine olan etkisinin ortaya konmasının tanı, takip ve tedaviye yön vermesinde daha fazla sayıda çalışmaya ve daha fazla hastayla yapılan çalışmalara ihtiyaç olacaktır.

Sinha ve arkadaşları acil servislere göğüs ağrısı şikayetiyle gelen 208 hastada İMA ve troponin T bakmışlar ve 85 U/ml ve üzerindeki İMA değerleri, pozitif troponin T ve EKG ile birlikte üç parametrenin akut koroner sendrom için duyarlılığını % 95 olarak bulmuşlardır (70).

Mutrie ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada İMA için cutt-of değeri 85 U/ml olarak alırken, akut koroner sendromlarda İMA ve troponin I birlikte değerlendirildiğinde % 85 lik bir duyarlılık saptamışlardır . Çünkü kardiyak troponinin miyokard nekrozunun bir göstergesi olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir. İskemiden daha çok minör miyokard nekrozunu gösteren bir belirteçtir. Troponin serum düzeyleri iskemi başladıktan yaklaşık 2–4 saat zarfında serumda yükselmektedir (71). Ama İMA için bu süre dakikalarla ifade edilmektedir (72). Bizim çalışmamızdaki hastalar kararlı angina pektorisli hastalar olduğu için troponin değerleri negatifti.

Eryol ve arkadaşları efor sonrası ve öncesi 100 hastanın troponin düzeylerini değerlendirdiklerinde sadece 4 hastada troponin pozitifliği saptamışlardır. Bu hastalardan 2 sinin efor testi normal olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların başlangıç troponin düzeyleri negatifken efor sonrası 6 ve 24. saatlerde bakılan troponin düzeyleri pozitifleşmiştir (73).

Lippi ve arkadaşlarının sağlıklı aerobik sporcuları üzerindeki yaptıkları çalışmada, aşırı egzersiz sonrası troponin seviyesinde değişiklik saptanmamıştır. Çalışmamızda bir kaç hasta dışında diğer tüm hastaların başlangıç EKG' leri akut iskemi ve artimi yönünden normaldi. Sadece 2 hastada aritmi (atriyal fibrilasyon) mevcuttu. Bu iki hastanın da birinde koroner arter hastalığı mevcut değildi. Ayrıca hiçbir hastanın istirahat ağrısı yoktu.

Efor testi sırasında oluşan iskemi test sırasında göğüs ağrısı, hipotansiyon, bradikardi ve aritmi gibi hemodinamik bulguların ortaya çıkmasıyla tespit edilebildiği gibi sadece elektrkardiyografik olarakta belirlenmektedir. Bu EKG değişiklikleri sıklıkla ST segment çökmesi ya da yükselmesi olarak ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların hiçbirinde ST segment yükselmesi gözlenmedi.

Gibbons ve arkadaşları tarafından hazırlanan 2002 ACC/AHA klavuzunda efor testinde 1 mm ve üzerinde horizontal-downsloping ST çökmeleri pozitif kriter olarak kabul edilmiştir. Upsloping tipte çökmelerin daha çok yalancı pozitif elektrokardiyografik değişikliler olduğu belirtilmiştir (74). Sketch ve arkadaşları 107 hastalık bir çalışmada horizontal ve downslopping ST çökmelerinin her ikisinin birlikte duyarlılık ve özgüllüğünü sırasıyla % 64 ve % 81 olarak açıklamışlardır. (75).

Nair ise daha çok hastayla yapmış olduğu bir çalışmada (280 hasta) duyarlılık ve özgüllüğü % 66 ve % 93 olarak bulmuştur (76). Diğer bazı çalışmalarda da 1mm' lik horizontal - downsloping ST çökmelerinin duayarlılık ve özgüllüğü % 50 ve % 90 olarak açıklanmıştır. 2002 ACC/AHA efor testi klavuzunda ise downslopping ve horizontal tipte ST segment çökmesinin iskemi göstergesi olarak 9153 hastalık 31 çalışmanın metaanalizi sonucu duyarlılık ve özgüllüğü % 69 ve % 70 olarak açıklanmıştır (77).

Froelicher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada downslopping tipte ST segment çökmesinin horizontal ve upslopping tipte ST segment çökmesine göre daha fazla iskemi göstergesi olduğunu tespit etmişlerdir (78**)** . Özellikle test sırasında düşük egzersizde meydana gelen göğüs ağrısının ciddi koroner arter hastalığının bir göstergesi olduğu bilinmektedir (78).

Bizim çalışmamızda göğüs ağrısı tespit edilen hastaların hepsinde en az 1 mm' lik ve üzeri ST depresyonu mevcuttu.

Efor testi pozitifliği ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin duyarlılık ve özgüllüğü ACC/AHA klavuzunda şimdiye kadar yapılmış tüm çalışmalar incelendiğinde, ki bu 24074 hastalık bir grubu kapsıyor, duyarlılık %68 ve özgüllük % 77 olarak saptanmıştır (77). Bu hasta grubunda daha önce kalp krizi geçirmiş hastalar ve efor testinin dışlanma kriterleri doğrultusunda efor testinin yapılmaması gereken hastalar çıkarıldığında (hasta sayısı 11691), duyarlılık % 67 ve özgüllük % 72 olarak hesaplanmıştır (77). Bununla birlikte efor testinde çok büyük ölçekli çalışmalarda bile yaklaşık % 30'a yakın yalancı negatif sonuçlar bildirilmiştir. Bu yüzden bazen ciddi koroner arter hastalığı bulunan hastalarda bile efor testi normal olduğu için değerlendirme hataları yapılmaktadır. Bu nedenle gelecekte efor sonrası İMA düzeyleri ile yüksek riskli bireylerin belirlenmesinin kararlı koroner kalp hastalığının tanısında, takibinde ve tedavinde önemli bir yer tutabileceğini düşünüyoruz. Efor testi ve İMA' nın birlikte kullanımı ile efor testinin duyarlılık ve özgüllüğünün artacağı miyokard iskemisi tanısına katkıda bulunabileceği yönüyle bu konuda çok daha geniş ölçekli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Bununla birlikte efor sonrasında İMA'nın sadece kardiyak kaynaklı olarak yükselmediği yönünde çelişkili ve karşıt görüşler de mevcuttur. Periferik iskemide özellikle ekstremite kaslarındaki oluşabilecek iskemi ile İMA' nın kanda yükseldiğini gösteren bir takım çalışmalar mevcuttur.

Giusepe Lippi ve arkadaşları İMA düzeylerini profesyonel bisiklet sporcuları ve sedanter yaşam süren kontrol grubuyla karşılaştırdıklarında sırasıyla 100±13 U/ml ve 94±6 U/ml bulmuşlardır ($p<0,05$) (79). Lippi' nin çalışmasında katılımcılar önce

düşük egzersizde daha sonra yüksek bir iş yükünde egzersize tabi tutulmuşlar ve 12–24 saatlik bir dinlenme periyodu sonunda efor sonrası İMA için kan alınmıştır. Lippi' nin çalışmasında hastaların bazal EKG' leri hakkında herhangi bir bilgi yoktu. Ayrıca miyokardiyal iskemi çalışmada ekarte edilmemişti. Bizim çalışmamızda hastaların miyokardiyal iskemileri mevcut olup iskemi miyokard perfüzyon sintigrafisi ile doğrulanmıştı. Çalışmamızda Lippi nin çalışmasındaki gibi uzun bir dinlemin periyodu da uygulanmamıştır. Lippi çalışmasının sonucunda İMA yüksekliğini aşırı egzersize bağlı olan geri dönüşümsüz kas nekrozuna bağlı olabileceğini idda etmiştir. Eğer İMA yükselmesi kas nekrozuna bağlı ise aynı iş yüküne tabi tutulan sedanter grupta İMA' nın neden yükselmediğini açıklayamamıştır. Fakat muhtemel kas nekrozuna bağlı İMA değerleri henüz açıklığa kavuşturulmuş bir durum değildir .Lippi çalışmasında İMA düzeyi için 100 U/ml cut-off değerini kullanmıştır. Bununla birlikte İMA düzeylerinin 85 U/ml üzerinde olması akut koroner sendrom tanısında kullanılabileceği konusunda görüş birliği mevcuttur. (80). Literatürde kas iskemisine bağlı İMA düzeyleri hakkında bir sınır değer belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise hastalarda kas nekrozu olacak kadar zorlu bir egzersiz söz konusu değildir. Ayrıca miyokard nekrozu olmayan stabil koroner arter hastaları çalışmaya alınmıştır. Bunun yanı sıra bizim çalışmamızda cut- off değeri belirtilmemiştir. Zaten koroner arter hastalığı olmayan hastaların efor sonrası İMA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme tespit edilmemiştir.

Majed ve arkadaşları ise artroskopik diz cerrahisi yapılan 23 hastada operasyon sonrası İMA düzeylerinin başlangıca göre anlamlı olarak yükseldiğini saptamışlardır (81). Hastaların bacak kan akımları cerrahi sırasında turnike yöntemiyle kesilmiş ve cerrahi öncesi ve sonrası İMA düzeyleri karşılaştırılmıştır. Cerrahi öncesi ve sonrası İMA düzeylerini 90,2 U/ml ve 96,7 U/ml olarak tespit etmiştir ($p<0,05$). Bunun aksine Debashis Roy ve arkadaşları ise 23 ardışık periferik arter hastalığı olan bir grupta yaptıkları bir çalışmada, treadmill- efor testinde başlangıç ve peak egzersizdeki İMA düzeylerini sırasıyla 74.6 ±15.6 ve 69.5 ±14 bulmuşlardır ($p< 0,05$). Bu hasta grubunda daha sonra uyguladıkları dobutamin stres EKO ile miyokardiyal iskemi araştırılmış ve hiçbir hastada duvar hareket bozukluğu saptanmamıştır. Dobutamin stres EKO sırasında başlangıç ve pik kalp hızındaki ölçülen serum İMA düzeyleri arasında

anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (p=0,6) (82). Bizim çalışmamızda efor testi sonrasında koroner arter hastalığı olan veya olmayan hastaların efor sonrasında İMA seviyeleri karşılaştırılmıştır. Bunun yanısıra çalışma başlangıcında hastalar çalışmaya dahil edilirken miyokardiyal iskemi göstergesi olarak miyokard perfüzyon sintigrafisi ile iskemi doğrulanmıştır. Çalışmamızdaki hasta sayısı her iki çalışmadan da daha fazladır. Ayrıca Debashis' in çalışmasında da görüldüğü üzere İMA miyokardiyal iskemisi olmayan hastalarda (dobutamin stres ekosu negatif olan hastalar) yükselmemektedir. Majed yapmış olduğu çalışmada miyokardiyal iskemiyi dışlamamıştır. Bizim çalışmamızda hiçbir hastada periferik arter hastalığı hikayesi ya da semptomu bulunmuyordu. Debashis' in çalışmasında görüldüğü üzere eforla periferik iskemi olabilecek hastalarda da İMA yükselmemiştir. Bununla birlikte teorik olarak periferik iskemi sırasında da oluşabilecek oksijen radikalleri sonucu İMA yüksekliği oluşabilir. Ancak yapılacak çalışmalarda önce koroner iskeminin dışlanması gerekmektedir.

Apple ve arkadaşları 14 maraton koşucusu üzerinde 2004 Londra maratonu sonrasında yaptıkları bir çalışmada İMA düzeylerinde başlangıca göre bifazik bir cevap bulmuşlardır. Başlangıç İMA düzeyleri efor sonrası hemen ölçümde önce anlamlı olarak azalmış daha sonra birinci saatte normal düzeylere gelmiştir. Bu yüzden İMA 'nın efor sonrası miyokardiyal iskemi tanısında güvenirliğinin düşük olduğunu savunmuşlardır (83). Bununla birlikte zorlu egzersizlerde efor sırasında hemokonsantrasyon ve aşırı laktat üretimi olmaktadır. Oluşan aşırı laktat albumin bağlanma testi sırasında çapraz reaksiyonla İMA düzeylerinin düşük çıkmasına sebep olabilmektedir. Egzersiz stres testi maraton koşusu gibi zorlu bir egzersiz testi olarak kabul edilemez. Maraton gibi zorlu egzersizler sırasında böbreklerden de aşırı miktarda proteinüri olmaktadır. Dolayısıyla Apple' in çalışmasındaki sonuç aşırı egzersize bağlı üriner proteinüri kaynaklı olabilir. Bizim çalışmamızda serum laktat düzeylerine bakılmadı. Çalışmamızın hasta sayısı Apple' in çalışmasına göre oldukça fazla idi. Bununla birlikte bizim çalışmamızda proteinüriye neden olablecek hiçbir hastalık grubu alınmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda stabil koroner arter hastalarında ve İMA düzeylerinin ölçülmesinin eforlu ekg yapamayacak immobil hastalarda miyokard

iskemisinin tanısına istatistiksel olarak anlamlı katkı sağlamadığı görüldü. İlerde daha fazla hasta ile yapılabilecek geniş çaplı çalışmalarda bunun daha farklı sonuçlar vereceği ve immobil hastalarda miyokard iskemisi lehine İMA(İskemi Modifiye Albumin) yeni bir biyokimyasal marker olarak karşımıza çıkabileceği kanısındayız. Daha önceki birkaç çalışmada semptomsuz koroner kalp hastalığı tanısında, miyokard perfüzyon sintigrafisi ve farmakolojik stres ekokardiyografi yöntemleri kullanılarak iskemi modifiye albumin ile miyokardiyal iskemi arasındaki ilişki araştırılmıştır . Fakat hem sintigrafinin hem de stres ekokardiyografinin yüzde yüz koroner arter hastalığını gösterdiğini söylemek zordur. Literatürde kararlı anginalı hastalarda İMA düzeyleri ile eforlu ekg karşılaştırılmış olduğu bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamız bu konuda bir ilk olma özelliğini taşımaktadır. Efor testinin yapılan çalışmalarda ortalama %30 yalancı negatif değeri olduğu bildirilmektedir (84) . Poliklinik değerlendirmelerinde efor testi normal olduğu için koroner arter hastalığının tanısının koyulamadığı hasta sayısı hiç de az değildir. Bizim çalışmamız ışığında daha çok hasta ile yapılacak çalışmalarda efor testinin yalancı negatif sonuçlarında mümkün olduğunca azalma sağlanabileceğini düşünüyoruz.

SINIRLAMALAR

1. 1-Çalışmamızda miyokard perfüzyon sintigrafisi sonucu iskemi lehine yorumlanan hastaların normal koroner arter sonuçları ile karşımıza çıkmaları ve sintigrafi sonucunun yanlış pozitif sonuçları nedeniyle çalışmanın bu yönde etkilenmesi en önemli sınırlandırmasıdır.
2. Diğer bir kısıtlılık ise çalışma grubumuzun sadece stabil koroner arter hastaları ile sınırlı olmasıydı. O nedenle bulgularımız akut koroner sendromlu tüm hastalara uyarlanamamaktadır
3. Hasta sayısının az olmasıda çalışmanın sınırlamalarındandır. Bu çalışmanın sonucunu etkilemiş olabilir.

6. SONUÇLAR

1. İskemik kalp hastalığı tüm dünyada ülkemizde olduğu gibi ciddi bir sağlık problemidir. Günümüzde kullanılan tanı testleri daha çok tanı ve iskemi ile nekroz sahasının genişliğini belirlemekte kullanılmaktadır
2. Mevcut biyobelirteçlerden troponin T, CK-MB nin yüksekliği tanıda ve nekroz sahasının genişliğini belirlemede oldukça yarar sağlamaktadır. Nekrozun olmadığı AKS' lu hastalar ile stabil angina pektoris hastalarında bu testler tanıda yetersiz kaldığı gibi KAH yaygınlığını belirlemede de yeterli olmamaktadır.
3. İMA düzeyleri NSTMI/USAP kliniği ile gelen akut koroner sendromlu hastalarda iskeminin erken dönemlerinde artış göstermekte ve iskemiyi gösterebilmektedir
4. Çalışmamızın sonucunda KAH tanısında sensitivitesi ve spesifitesi kayda değer bulunan İMA nın miyokard iskemisini ön görmede Kararlı anginalı hastalarda anlamlı bir biyobelirteç olmadığı gözlemlenmiştir.
5. Eforlu ekg ile karşılaştırıldığında hastalarda İMA miyokard iskemisini göstermede anlamlı bulunmamıştır.
6. Stabil angina pektorisli immobil ya da egzersiz yapamayan hastalarda miyokard iskemisini göstermede İMA(İskemiye Modifiye Albumin)' nın anlamlı bir biyokimyasal belirteç olmadığı belirlenmiş, ancak bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Boden WE, O'rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl j Med. 2007; (356):1503-16.
2. PT FJOG. The History and Physical Examination .In:Braunwald 's Heart Disease.A Textbook of Cardiovascular Medicine .Eds:DP Zipes ,P Libby , RO Bonow .E Braunwald .9 th Edition .Elsevier Saunders. 2012; p:107-25.
3. Bar–Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. The Journal of emergency medicine. 2000;19(4):311-5.
4. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. New England Journal of Medicine. 1985;312(3):159-63.
5. Cobbe S, Poole-Wilson P. The time of onset and severity of acidosis in myocardial ischaemia. Journal of molecular and cellular cardiology. 1980;12(8):745-60.
6. Berenshtein E, Mayer B, Goldberg C, Kitrossky N, Chevion M. Patterns of mobilization of copper and iron following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. Journal of molecular and cellular cardiology. 1997;29(11):3025-34.
7. Bar-Or D, Winkler JV, VanBenthuysen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. American heart journal. 2001;141(6):985-91.
8. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E. Characterization of the Co2+ and Ni2+ binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. The FEBS Journal. 2001;268(1):42-8.
9. Gibbons RJ ,Balady GJ ,Bricker JT, et al:ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing Summary article:A report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1997 Exercise Testing Guidelines) J Am Coll Cardiol ,2002; 40:1531.

10. Camm AJ, LuescherTF, Serruys PW, ed. The ESC Testbook of Cardiovascular Medicine . Oxford: UK, Blackwell Publishing; 2006 ; p 391-404.

11. Braunwald, Zipes, Libby, Bonow, A Textbook of Cardiovascular Medicine; edn 8, 2008;p 1103-1127.

12. Gewirtz H. Regulating myocardial blood flow in health and disease. Summary of an NHLBI workshop. Circulation 1997;95: 522-528.

13. Berne RM: The role of adenosine in the regulation of coronary blood flow.Circ Res.1980; 47:807-813.

14. Ishibashi Y,Duncker DJ, Zhang J, Bache RJ:ATP sensitive K channels, adenosine and nitric oxide mediated mechanisms account for coronary vasodilatation during exercise .Circ Res . 1998:31:61-7.

15. Gewirtz H, Tawakol A: Myocardium and determinants of oxygen demand. In Ischemic Heart Disease, edn 1. Manson Publishing 2007:34-36.

16. Berry C, Balachandıran KP, L' Allier PI. Importance of collateral circulation in coronary heart disase. Eur Heart J 2007;28: 278-291.

17. Seiler C: The human coronary collateral circulation. Heart 2003; 89: 1352-1357

18. Pepper MS .Manipulating angiogenesis. Arterioscl Vasc Thromb 1997; 17: 605-619.

19. Depre C, Vatner SF Cardioprotection in stunned and hibernating myocardium 2007; 12 (3-4):307-17.

20. Berry C, Balachandıran KP, L' Allier PI. Importance of collateral circulation in coronary heart disase. Eur Heart J 2007;28: 278-291.

21. Kloner RA , Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 2 Circulation .2001; 18, 104 (25):3158-67.

22. Kelly RF, Sluiter W, McFalls EO. Hibernating myocardium: is the program to survive a pathway to failure Circ Res. 2008; 102 (1):3-5.

23. Modified from Marzilli M, Bairey Merz CN, Boden WE, et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link. J Am Coll Cardiol 2012;60:951.

24. From Horwitz LD: Chest pain. In Horwitz LD , Groves BM (eds): Signs and symptoms in Cardiology .Philadelphia , JB Lippincott. 1985; p 9.

25. From Frishman WH: Pharmacology of the nitrates in angina pectoris. Am J Cardiol 1985;56:8I.

26. Omland T, Sabatine MS, Jablonski KA, et al: Prognostic value of B-Type natriuretic peptides in patients with stable coronary artery disease: The PEACE Trial. J Am Coll Cardiol 2007; 50:205.

27. Arena R, Myers J, Williams MA, et al: Assessment of functional capacity in clinical and research settings: A scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. Circulation 2007; 116:329.

28. Marcassa C, Bax JJ, Bengel F, et al: Clinical value, cost-effectiveness, and safety of myocardial perfusion scintigraphy: A position statement. Eur Heart J 2008 ; 29:557.

29. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al: Stress echocardiography expert consensus statement—Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). Eur Heart J 2009; 30:278.

30. Modified from Oh JK, Seward JB, Tajik AJ: The Echo Manual. 3rd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006. Used with permission of Mayo Foundation for Medical Education and Research.

31. Lauer M, Froelicher ES, Williams M, et al: Exercise testing in asymptomatic adults: A statement for professionals from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention. Circulation 2005; 112:771.

32. Albers AR, Krichaversusky MZ, Balady GJ: Stress testing in patients with diabetes mellitus: Diagnostic and prognostic value. Circulation 2006;113:583.

33. From Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina: A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to update the 1999 guidelines for the

management of patients with chronic stable angina) http://www.acc.org/clinical/guidelines/stable/stable.pdf).

34. American Thoracic Society/American College of Chest Physicians: Statement on cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 167:211, 2003. 97 Rowell LB. Human Circulation: Regulation During Physical Stres (4end ed). Oxford University Press, Toronto 1986, pp 252-357.

35. Leon AS, Franklin BA, Costa F, et al. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for cardiac Rehabilitation Programs. Circulation 2005 111:369–376.

36. Gary J, Philip A, Comoss P, et al. American Collage of Sports Medicine. Guidelines for Exercise Testing and Exercise Prescription. Circulation 2000;102:1069–1076.

37. Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, et al. Exercise stan dards: A stattements for health professionals from the American Heart Association. Revised Circulation 1995:91;580–632

38. 109 Hunt sA, Abraham WT, Chin MH, et al: ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult— summary article. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice guidelines (Writing Committee to Update the 2001 guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). J Am Coll Cardiol 2005;46:1116.

39. Hunt sA, Abraham WT, Chin MH, et al: 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice guidelines. J Am Coll Cardiol 2009; 53:e1

40. Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, et al. Exercise stan dards: A stattements for health professionals from the American Heart Association. Revised Circulation 1995:91;580–632

41. Fletcher GF, Circulation Froelicher VF, Hartley LH, et al. Exercise stan dards: A stattements for health professionals from the American Heart Association. Revised Circulation 1995:91;580-615

42. Sapin PM, Koch G, Blauwet MB, et al. Identification of false positive exercise tests with the use of electrocardiographic criteria. J Am Coll Cardiol 1991; 18:127–135.

43. Michaelides AP, Boudoulas H, Antonakoudis H, et al. Effect of number of coronary arteries significantly narrowed and status of intraventricular conduction on exercise-induced QRS prolongation in coronary artery disease. Am J Cardiol 1993; 70:1487–1489.

44. Bernard R. Exercise stres testing. In: Braunwald E. Heart Disease A textbook of the Cardiovascular Medicine, 5th ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996, pp 153–177.

45. Wayne VS, Bishop RL, and Spodick DH. Exercise induced ST segment alternans. Chest 1983; 5:824–828

46. Graettinger W,Smith D,Neutel J,et al. İnfluence of LV chamber size on maximal heart rate. Circulation 1991;84:18l–187

47. Hartley LH, Vogel JA, Cruz JC. Reduction of maximal exercise heart rate al altitude. J Appl Physiol 1974;36:362–365

48. Lauer M, Mehta R, Pashkow F, et al. Association oh chronotropic incompetans with echocardiogaraphic ischemia and prognosis. J Am Coll Cardiol 1998;32:1280–1286.

49. Dubach P, Froelicher VF, Klein J, et al. Exercise induced hypotension in male population: Criteria, caouses and prognosis. Circulation 1988;78:1380–1387.

50. Bogaty P,Guimond J,Robitaille NM, et al. A of reapprasial o exercise electrocardiographic indexes of severty of ischemic heart disease; Angiographic and scintigraphic correlates. J Am Coll Cardiol 1998 ;313:582

51. Gibbons RJ, Abrams J, Gary J. Balady, et al. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). J Am Coll Cardiol 1997;30:260-311

52. Cox J,Naylor CD. The Canadian Cardiovascular Society grading scala for angina pectoris. Ann Intern Med 1992;117:673-683

53. Gök H. Akut Koroner Sendromların tanısında yeni biyokimyasal markırlar. Türk Kardiyoloji Seminerleri: 2001:1; 20–32.

54. Robert K. Plasma proteins. In: John Dolan (eds), Harper' s Biochemistry. Middle East Edition, California 1993; pp 665–687.

55. ML Gallisteo, PL Mateo, J.M Sanchez-Ruiz, et al. Kinetic study on the irreversible denaturation of yeast phosphoglycerata kinase. Biochemistry. 1991;30:2061–2066.

56. Roy D,Quiles J,Gaze DC, et al. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albumin. Heart 2006;92:113–114.

57. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. Novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as amarker for myocardial ischemia-a preliminary report. J Emerg Med. 2000;19:311–315.

58. Sharma R.David Gaze, et al. İschemia modified albumin and troponin predicts in haemodialysis patients. Am J Kidney Dis.2006;47:493–5002.

59. Sharma R.David Gaze, et al. İschemia modified albumin and troponin predicts in haemodialysis patients. Am J Kidney Dis.2006;54:493–5002.

60. Wu AHB. The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. Medical Laboratory Observer. 2003;12:36–40.

61. M K Sinha, D Roy, D C Gaze, et al. Role of ''Ischemia Modified Albumin'', a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. Emerg Med J 2004;21:29–34

62. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuysen K, et al. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: A preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. Am Heart J. 2001;141:985–991.

63. Christenson RL, Duh SH, Sanhai WR, et al. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. Clin Chem 2001;47:464–470.

64. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intimae of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1998;18:1386 –1392.

65. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Eng J Med 2002;347:1557–1561.

66. Luizzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of Creactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. N Eng J Med 1994;331:417–425.

67. Correia LCL, Lakatta EG, O'Connor FC, et al. Attenuated cardiovasculer reserve during prolonged cycle exercise test in healty subjects. J Am Coll Cardiol 2002;40:1290–2000.

68. Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, et al. Capability of ischemiamodified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. CMAJ. 2005;172:1685– 1690.

69. Mutrie D, Pollack CV, Lai C, et al. Does IMA Correlate to Short-Term Prognosis? Clin Chem. 2004;50:1052–1055.

70. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. Emerg Med J. 2004;21:29–34.

71. Antman EM, Grudzien C, Sacks DB, et al. Evaluation of a rapid bedside assay for detection of serum cardiac trponin T. JAMA 1995;273:1279-1282

72. Pollack CV, Jr, Peacock WF, IV, Summers RW, et al. Ischemia-modified albumin (IMA) is useful in risk stratification of emergency department chest pain patients. Acad Emerg Med. 2003;10:555–556.

73. Namık Kemal Eryol, Emrullah Başar, İbrahim Özdoğru, Yüksel Çiçek, Adnan Abacı, Ramazan Topsakal, Servet Çetin. Should Troponin-T Be Assessed During Exercise Stress Testing in Patients with Stable Angina Pectoris? Anadolu Kardiyol Derg. 2002;2:132–137

74. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1991 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft

Surgery). American College of Cardiology/American Heart Association. J Am Coll Cardiol 1999; 34:1262–1347.

75. Sketch MH, Mohiuddin SM, Nair CK, et al. Automated and nomographic of analysis exercise tests. JAMA 1980;243:1052–1055.

76. Nair CK, Aronow WS, Sketch MH, et al. Diagnostic and prognostic significance of exercise-induced premature ventricular complexes in men and women: a four year follow-up. J Am Coll Cardiol 1983;1:1201–1206.

77. Gibbons RJ, Abrams J, Gary J. Balady, et al. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). J Am Coll Cardiol 1997;30:260-311

78. Froelicher VF, Yamada H, Morise A, et al. Review of studies using ultivariable analysis of clinical and exercise test data to predict angiographic coronary artery disease. Prog Cardiovasc Dis 1997;39:457–481.

79. Lippi G, Brocco G, Salvagno GL, et al. High-workload endurance training may increase serum ischemia-modified albumin concentrations. Clin Chem Lab Med. 2005;43;741–744.

80. Namık Kemal Eryol, Emrullah Başar, İbrahim Özdoğru, Yüksel Çiçek, Adnan Abacı, Ramazan Topsakal, Servet Çetin. Should Troponin-T Be Assessed During Exercise Stress Testing in Patients with Stable Angina Pectoris? Anadolu Kardiyol Derg. 2002;2:132–137

81. Refaai MA, Wright RW, Parvin CA, et al. Ischemia-modified albumin increases after skeletal muscle ischemia during arthroscopic knee surgery. Clin Chim Acta. 2006;366:264–268.

82. Debashis Roy, Juan Quiles, Rajan Sharma, et al. Ischemia-Modified Albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exerciseınduced skeletal muscle ischemia. Clinical Chemistry 2004;50:1656–1660

83. Apple FS, Quist HE, Otto AP, et al. Release characteristic of cardiac biomarkers and ischemia modified albumin as measured by the albumin cobalt binding test after marathon race. Clin Chem 2002;48:1097–100

84. Bogaty P,Guimond J,Robitaille NM, et al. A of reapprasial o exercise electrocardiographic indexes of severty of ischemic heart disease; Angiographic and scintigraphic correlates. J Am Coll Cardiol 1998;313:582