

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. Hasan GÖK

EGZERSİZ STRES TESTİNDE KALP TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN
DÜZEYLERİ VE KORONER ARTER HASTALIĞI İLİŞKİSİ

Dr. Hatem ARI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Mehmet TOKAÇ

KONYA
2010

İÇİNDEKİLER:	Sayfa
İÇİNDEKİLER	i-ii
KISALTMALAR	iii-iv
TABLO DİZİNİ	v
ŞEKİL DİZİNİ	vi
1.GİRİŞ	1-2
2.GENEL BİLGİLER	3-27
2.1. Koroner Arter Hastalığı	3-8
2.1.1. Kronik koroner arter hastalığı	4-5
2.1.1.1. Kararlı Angina Pektoris	4-5
2.1.1.2. Semptomsuz KAH (Sessiz İskemi)	5
2.1.2. Akut Koroner Sendromlar(AKS)	6-7
2.1.3. İskemik Kardiyomiyopati	7-8
2.2. Aterosklerotik Koroner arter Hastalığının Risk Faktörleri	8
2.3. Anginalı Hastanın Klinik Değerlendirmesi	8-10
2.4. Kronik Koroner Arter Hastalığında Noninvaziv Tanı Yöntemleri	10-12
2.5. Egzersiz Stres Testi(Egzersiz Elektrokardiyografisi)	12-22
2.5.1. Egzersiz Tipleri ve Fizyolojisi	12-14
2.5.2. Egzersiz stres testinde egzersiz tipi ve egzersiz protokolleri	14-15
2.5.3. Egzersiz Stres Testinde Dikkat Edilecek Noktalar	15-17
2.5.4. Egzersiz Stres Testinin Koroner Arter Hastalığında Kullanımı	17-18
2.5.5. Egzersiz Stres Testinin Yorumlanması	18-22
2.5.5.1. Klinik Yanıtlar	18-19
2.5.5.2. Hemodinamik Yanıtlar	19-20
2.5.5.3. Elektrokardiyografik Yanıtlar	20-22
2.6. Miyokardiyal Hasar Belirteçleri ve Diğer Biyokimyasal Belirteçlerin Stabil	
Koroner Arter Hastalığında Egzersiz Stres Testi İle Beraber Kullanımları	22-27
2.6.1. Miyokard Hasarı ve Nekrozu Belirteçleri	22-24
2.6.1.1. Kardiak troponinler:	23
2.6.1.2. Kreatin kinaz (CK):	23-24
2.6.2. İskemi Modifiye Albumin(İMA):	24-25
2.6.3. Kalp Yağ Asidi Bağlayıcı Protein(H-FABP)	25-27
3.GEREÇ VE YÖNTEM	28-31
3.1. Hastalar	28-29
3.2. Koroner Anjiyografi	29
3.3. Ekokardiyografi	29
3.4. Laboratuvar Tetkikleri	29-31
3.4.1. Troponin I ve H-FABP Ölçümleri	30-31
3.4.1.1. Troponin I Ölçümü:	30
3.4.1.2. H-FABP Ölçümü	30-31
3.5. Egzersiz Stres Testi	31
3.6. İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	32-39
4.1. Hastaların Bazal Karakteristik Özellikleri	32-34

4.2. Egzersiz Testi Bulguları	35-37
4.3. Troponin ve Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein Düzeyleri	37-39
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	40-48
5.1. Sonuç	47-48
6. ÖZET	49-50
7. SUMMARY	51-52
8. KAYNAKLAR	53-60
9. TEŞEKKÜR	61

KISALTMALAR

ABD Amerika Birleşik Devletleri

AKS Akut Koroner Sendrom

AMİ Akut Miyokard İnfarktüsü

BKİ Beden Kütle İndeksi

CK-MB Kreatin Kinaz-MB

cTn Kardiyak Troponin

cTnI Kardiyak Troponin-I

cTnT Kardiyak Troponin-T

DM Diyabet

EF Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG Elektrokardiyografi

EKO Ekokardiyografi

ESC İng. Avrupa Kardiyoloji Derneği

EST Egzersiz Stres Testi

FABP İng. Yağ Asidi Bağlayıcı Protein

H-FABP İng. Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein

HT Hipertansiyon

İMA İskemi Modifiye Albumin

KAG Koroner Anjiyografi

KAH Koroner Arter Hastalığı

KKY Konjestif Kalp Yetersizliği

LBBB İng. Sol Dal Bloğu

LV İng. Sol Ventrikül

LVH İng. Sol Ventrikül Hipertrofisi

MET Metabolik Ekvivalan

Mİ Miyokard İnfarktüsü

MPS Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi

NSTEMİ İng. ST Segment Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsü

PE Pulmoner Emboli

SAP İng. Kararlı Angina Pektoris

STEMİ İng. ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü

S.Ü.M.T.F.H. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi

UAP İng. Kararsız Angina Pektoris

VO₂max İng. Maksimum Oksijen Tüketimi

VT Ventriküler Taşikardi

TABLO DİZİNİ

Tablo Numarası:	Sayfa
Tablo 1. Göğüs ağrısı nedenleri	9
Tablo 2. Göğüs ağrısının klinik sınıflaması	9
Tablo 3. Yaşa, cinsiyete ve semptomlara göre test öncesi KAH olasılığı	10
Tablo 4. Stres testleri ve tanısal performansları	12
Tablo 5. Klinik önemi olan metabolik eşdeğerler	14
Tablo 6. Egzersiz testi komplikasyonları	16
Tablo 7. Egzersiz testi kontrendikasyonları	16
Tablo 8. Egzersiz testini sonlandırma endikasyonları	17
Tablo 9. EST'nin obstrüktif KAH tanısında kullanımı	18
Tablo 10. Egzersiz stres testinde kötü prognoz ve çok damar hastalığı göstergeleri	22
Tablo 11. Hastaların bazal karakteristik özellikleri	33
Tablo 12. Bazal EKG değerlendirmesi	34
Tablo 13. Hastaların ilaç kullanımları	34
Tablo 14. EST'deki elektrokardiyografik olmayan verilerin karşılaştırılması	35
Tablo 15. EST'de elektrokardiyografik verilerin karşılaştırılması	36
Tablo 16. H-FABP düzeyleri	38
Tablo 17. Heriki grup arasında H-FABP ölçümleri arasındaki farkların karşılaştırması	39

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Sekil Numarası</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Akut koroner sendrom yelpazesi ve değerlendirmesi	7
Şekil 2. Hastaların anjiyografik özellikleri	32
Şekil 3. cTnI ölçümleri	37
Şekil 4. H-FABP düzeyleri	38
Şekil 5. H-FABP ölçümleri arasındaki farkın karşılaştırılması	39

1.GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH) gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır. Ülkemizde de hastalığın prevalansı artarak en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmektedir. Hastalığın ilk ortaya çıkış şekli çoğu zaman akut miyokard infarktüsü (AMI) şeklinde olsada asemptomatik KAH'dan ani kardiyak ölüme kadar değişen bir spektrumda karşımıza çıkabilmektedir. Bu hasta grubunun içerisinde stabil koroner arter hastalığıda önemli bir yer tutmaktadır. Tanı ve tedavi metodlarının gelişmesi ile KAH'nın erken ve doğru tanısının hasta sonlanımları üzerinde olumlu katkılar sağladığı gösterilmiştir. Bu geniş yelpaze içerisinde özellikle akut koroner sendrom (AKS) tanısında miyokardiyal hasar biyokimyasal belirteçleri üzerinde önemli gelişmeler sağlanmış olmakla beraber asemptomatik KAH ve göğüs ağrısı ile gelen hastaların değerlendirilmesinde halen eksiklikler mevcuttur. Egzersiz stres testi (EST) stabil KAH tanısı için en sık kullanılan tanı metodu olmakla beraber nispeten düşük duyarlılık ve seçiciliği nedeniyle halen eksik yönleri vardır.

AKS'larda erken tanı ve tedavinin öneminin anlaşılmasıyla beraber buna yönelik birçok çalışma yapılmış olup , bu çalışmalarda iskemi modifiye albumin (İMA), kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP) gibi yeni biyokimyasal belirteçlerin bugün için klasik hale gelmiş olan kardiyak troponin (cTn) ve kreatin kinaz-MB'ye (CK-MB) göre plazmada daha erken yükseldikleri ve tanıda kullanılabilecekleri gösterilmiştir.

Elde edilen sonuçlardan sonra bu miyokardial iskemi ve hasar belirteçlerinin kalp yetersizliği, pulmoner emboli (PE) ve diğer kalp hastalıklarında tanı ve prognoz tayini amacıyla kullanılabilirliğine yönelik çalışmalar yapılmış, burada da olumlu sonuçlar alınmıştır.

Yapılan çalışmalar sonucu bu yeni belirteçlerin stabil koroner arter hastalığının tanısında kullanılıp kullanılamayacağı sorusuna yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda stres testleriyle oluşturulan geçici miyokardial iskeminin İMA ve H-FABP düzeylerini etkileyip etkilemedikleri araştırılmıştır. Bu çalışmalar özellikle İMA ile yapılmış olup çelişkili sonuçlar alınmış, daha az sayıda çalışmada ise H-FABP düzeylerine bakılmıştır.

Yaptığımız bu çalışmada anjiyografik olarak anlamlı KAH olan hastalar ile olmayan hastalarda efor testi öncesi , pik egzersizden hemen sonra, egzersiz sonrası 1. saatte, egzersiz sonrası 3. saatte H-FABP düzeylerine bakarak gruplar arasında ve her grupta egzersiz öncesi

ve sonrası farklı zaman periyodları arasında fark olup olmadığını, parametrelerdeki değişikliklerin egzersiz stres testi parametreleri ile ilişkisini, bu belirteçler ile EST parametrelerinin kombinasyonun efor testinin diyagnostik değerini artırıp artıramayacağını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı

KAH sıklıkla yaşamın erken dönemlerinde koroner arteriyel yatakta yağlı çizgilenmeler ile başlayıp ilerleyen süreçte obstrüksiyon nedeniyle koroner kan akımında azalma ve miyokard iskemisi oluşturan aterosklerozun neden olduğu patolojik bir süreçtir. KAH'ın tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) her 5 ölümden birine neden olarak ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer aldığı bildirilmiş olup, 13.200.000 kişinin koroner arter hastası olduğu, bunların 6.500.000'ünü anginalı hastaların, 7.200.000'inde miyokard infarktüsü (Mİ) geçirmiş kişilerin oluşturduğu tahmin edilmektedir(1). Ülkemizde ise Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılından bu yana yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının on yıllık izlem verilerine göre tüm ölümlerin %32'sinin KAH'ndan kaynaklandığı, yaklaşık iki milyon kişide KAH bulunduğu tahmin edilmekte, koroner arter hastası sayısının 2010 yılında 1,4 milyon daha artarak 3,4 milyon kişiye varacağı öngörülmektedir(2). Gelişen tanı ve tedavi modaliteleri nedeniyle AKS'larda sağkalımın artması, yaşlanan nüfus, artan diyabet, obezite, metabolik sendrom , genç popülasyonda artan risk faktörleri nedeniyle hastalığın prevalansının artacağı tahmini göz önüne alındığında, hastalığın formlarının erken tanısı ve risk faktörlerinin modifikasyonu daha fazla önem kazanmaktadır.

Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığının Klinik Tipleri

KAH şu klinik şekillerden biriyle karşımıza çıkabilir:

1- Kronik koroner arter hastalığı

a-Kararlı Angina Pektoris (SAP)

b-Semptomsuz KAH (sessiz iskemi)

2- Akut koroner sendromlar (AKS)

a- Kararsız Angina Pektoris (UAP)

b- ST Segment Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsü(NSTEMİ)

c- ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü(STEMİ)

d-Ani Kardiyak Ölüm

3-İskemik Kardiyomiyopati

KAH'ın ilk prezentasyonu farklı olabilmekle beraber Framingham Çalışmasında başlangıçta asemptomatik olan 5127 birey 14 yıl takip edilmiş ve erkeklerde hastalığın ilk ortaya çıkışı ağırlıklı olarak (%68) AKS şeklinde iken kadınlarda ağırlıklı olarak (%56) SAP şeklinde olduğu bildirilmiştir(3).

2.1.1. Kronik Koroner Arter Hastalığı

2.1.1.1. Kararlı Angina Pektoris(SAP)

SAP, tipik olarak efor veya duygusal stresle ortaya çıkan, istirahat ve nitrogliserin alımıyla geçen, göğüs, sırt, çene, boyun omuz yada kollarda, daha nadir olarak epigastrik bölgede ağrı ile seyreden klinik durumdur. Ağrının süresi genellikle 10 dakikayı geçmez. Bu terim göğüs ağrısının miyokard iskemisine bağlı olduğu durumlarda kullanılsa da göğüs duvarı, özefagus ve akciğerlere ait patolojilerde benzer semptomlara neden olabilmektedir. Miyokard iskemisinin en sık görülen nedeni aterosklerotik KAH olsada aort darlığı, hipertrofik ve dilate kardiyomiyopati, daha nadir olarak karşılaşılan koroner arter anomalileri gibi durumlarda miyokard iskemisine yol açarak stabil karakterde göğüs ağrısına neden olmaktadır. İstirahat anginası, kreşendo angina yada yeni başlayan ağır angina şeklinde prezente olan UAP'den ayırımı, başlangıçtan itibaren tanı ve tedavi protokolünü değiştireceğinden önem arzetmektedir.

Prevalansı heriki cinsiyette de yaşla beraber artarak 65-74 yaş arası kadınlarda %10-15'e erkeklerde ise %10-20 düzeylerine yükselmektedir(4). ABD'de anginalı hastalarda yıllık miyokard infarktüsü (MI) oranının %3-3,5 civarında olduğu, ancak bu hastaların yarısının hastaneye ulaşmadan öldüğü bildirilmiştir(5). Bu hastaların önemli bir kısmında UAP yada SAP'in değerlendirilmesi ve tedavisi amacıyla hastaneye yatırıldığı, kalan kısmında angina nedeniyle günlük aktivitelerinin kısıtlandığı düşünüldüğünde mortalitenin yanında önemli bir morbidite nedeni olduğuda görülmektedir.

SAP'li hastalarda bir kişinin prognozunun başlangıçtaki klinik, işlevsel ve anatomik risk

faktörlerine göre 10 kata kadar değişmesi nedeniyle dikkatli bir risk değerlendirmesi yapılmasının önemi Avrupa Kardiyoloji Derneğinin (ESC) '2006 Kararlı Angina Pektoris Tedavi Kılavuzu'nda vurgulanmıştır(4). SAP tanısı ve değerlendirmesi klinik değerlendirme, laboratuvar ve özgül kardiyak incelemelerden oluşmaktadır.

Klinik değerlendirmede, öykü ve fizik muayene, anginanın olası nonkardiyak ve aterosklerotik koroner arter hastalığı dışı nedenlerine yönelik olmanın yanı sıra AKS spektrumu içerisinde yer alan ve mortalitesi SAP'e göre daha yüksek olan UAP'den ayırma yönelik değerlendirmeler içermelidir. Bu değerlendirme sırasında KAH risk faktörleri ve eşlik eden hastalıklarda irdelenmelidir.

Laboratuvar incelemeleri anemi gibi iskeminin muhtemel nedenlerini, lipid düzeyleri gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ve ilişkili durumları saptamaya yönelik olmalıdır. Bunun yanında HemogloblinA1c hs-CRP gibi bazı belirteçler de prognozla ilişkili olduğundan dolayı laboratuvar incelemesine dahil edilebilir. UAP kuşkusu bulunduğu miyokardial hasar belirteçleri laboratuvar incelemesine dahil edilmelidir.

Özgül kardiyak incelemeleri invaziv yada noninvaziv testler şeklinde gruplamak mümkündür. Özgül kardiyak incelemeler tanı ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi yanında prognoz açısından önemli bilgiler sağlamaktadır.

Sonuçta yapılan klinik değerlendirme, laboratuvar ve özgül kardiyak testler sayesinde bir risk değerlendirmesi yapmak mümkün olacak ve bu da hastanın semptom kontrolünden ileri revaskülarizasyon tekniklerine kadar değişen tedavi seçeneklerine yönlendirilmesinde rehberlik edecektir.

2.1.1.2.Semptomsuz KAH (Sessiz İskemi)

Anlamlı derecede KAH olan hastaların bir kısmında hiçbir semptom yoktur. Bu hastaları klinik bulgular gelişmeden saptama konusu ilgi uyandırmış ve KAH gelişmesi için riskli gruplarda özellikle egzersiz stres testleri ile tarama birçok çalışmanın konusu olmuştur. Özellikle egzersiz kapasitesi, kronotropik yanıt gibi elektrokardiyografik olmayan EST parametreleri kullanılarak prognostik değerlendirme yapılabileceği bildirilmiş olsada, seçilmiş hasta gruplarında rutin EST ile taramanın prematür mortalite ve morbiditeyi azaltıp azaltmadığı, randomize klinik çalışma yokluğu nedeniyle bilinmemektedir(6). Bu yönde yapılacak olan çalışmalar ve tarama testi olarak EST'nin duyarlılığını ve seçiciliğini artıracak

Çalışmaların bu konuya ışık tutması beklenmektedir.

2.1.2.Akut Koroner Sendromlar(AKS)

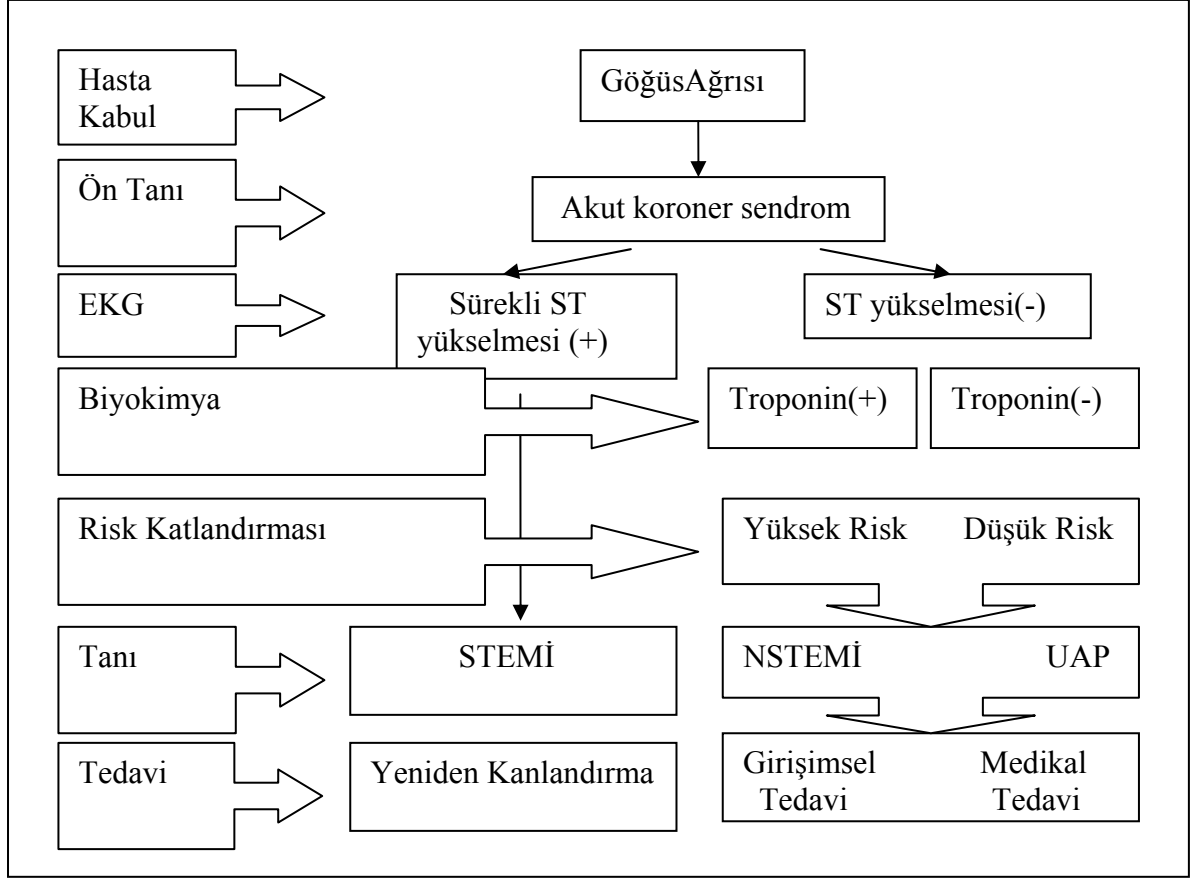
AKS, patofizyolojisinde üzerine farklı derecede trombüs ve distal emboli binen aterosklerotik plak yırtılması yada erozyonunun rol oynadığı miyokardial iskemiyle sonuçlanan klinik durumdur. Bu tanım UAP, NSTEMİ, STEMI ve ani kardiyak ölümü kapsamaktadır.

AKS'larda tanı ve tedavi zincirini başlatan semptom göğüs ağrısıdır, bundan sonraki tanı ve tedavi yönlendirmesi ise elektrokardiyografi (EKG) temelinde bir algoritme göre yapılır. EKG'ye göre hastalar iki gruba ayrılır.

Akut başlangıçlı göğüs ağrısı ile beraber srekliplik gösteren (>20 dakika) ST elevasyonu bulunan hastalar: Bu hastalar ST yükselmesi bulunan AKS hastaları olarak adlandırılırlar ve bu hastaların çoğu STEMI'ne ilerler. Genellikle damar lümeninde tam tıkanma görülsede, plak yırtılması sonucu oluşan trombotik süreçte trombüs oluşumu ve endojen lizis beraber olduğundan kan akımında aralıklı tıkanmalar ve reperfüzyon oluşabilir. Bu nedenle STEMI için primer perkütan girişim uygulanan hastaların yaklaşık %25-30'unda anjiografide infarktla ilişkili arterin açık olduğu saptanmıştır(7). Bu hastalarda tedavide amaç miyokard hasarını azaltmak için olabildiğince erken, fibrinolitik tedavi veya perkütan girişim ile kan akımının yeniden sağlanmasıya yöneliktir.

Akut başlangıçlı göğüs ağrısı olup ST elevasyonu bulunmayan hastalar: Bu hastalar ST yükselmesi bulunmayan AKS (NSTEMI-AKS) olarak adlandırılırlar ve EKG'lerinde hiçbir bulgu olmayabileceği gibi ST segment depreyonu, T dalgası negatifliği veya düzleşmesi, Tdalgası yalancı normalleşmesi görülebilir. Bu hastalarda genellikle lümeni tam tıkanmayan, değişik dercelerde trombüs içeren komplike olmuş aterotrombotik plak miyokard iskemisinden sorumludur. Hastaların bir kısmında damar lümeninde tam tıkanıklık gözlenebilir. Bu hastaların seyri trombüsün ilerlemesi veya endojen lizisi, sürece bağlı olan vazospazmın çözülmesi ve distal alana kollateral akım varlığına göre seyredecek ve değişik derecede miyokardial hasar ile sonlanacaktır. Bu hastalarda ilk strateji semptomların ve miyokardial iskeminin düzeltilmesi, seri EKG ve miyokardial hasar belirteçlerinin ölçümüdür. Bu yaklaşımla başlangıçta NSTEMI-AKS olarak adlandırılan hasta grubu miyokardial hasar belirteçlerinin yükseldiği grupta NSTEMI ve yükselmediği grupta UAP olarak ayrılacaktır. UAP olarak değerlendirilen hasta grubundan bir kısmında da ayırıcı tanıda akut başlangıçlı

göğüs ağrısının nedeninin KAH olmadığı anlaşılabacaktır. Tedavi nihai tanı ve hastayla ilk karşılaşmadan itibaren yapılacak olan risk değerlendirmesine göre planlanır. Şekil 1’ de AKS yelpazesi ve ilk değerlendirilmesi özetlenmiştir.



Şekil 1. Akut koroner sendrom yelpazesi ve değerlendirilmesi

Ani kardiyak ölüm ise AKS sendrom yelpazesinde değerlendirilen bir diğer klinik durumdur. Epidemiyolojisi tanımına ve coğrafi bölgelere göre oldukça değişiklik göstermekle beraber ABD ve diğer gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler ölümlerin %50'sinden sorumlu tutulmuştur(8). Aterosklerotik koroner arter hastalığı önde gelen sebep olarak belirtilmiştir ve yapılan çalışmalarda ani kardiyak ölümden sonra hayatta kalanların %40-86'sında koroner arterlerde %75'den fazla darlık olduğu görülmüştür(8).

2.1.3. İskemik Kardiyomiyopati

Aterosklerotik koroner arter hastalığının bir diğer ortaya çıkış şeklide iskemik kardiyomiyopati olarak tanımlanan ve sol ventrikül disfonksiyonu semptomları ile günyüzüne çıkan formdur. İskemik kardiyomiyopati dilate kardiyomiyopatinin en sık görülen formudur ve

çoğunlukla önceden geçirilmiş Mİ öyküsü veya bulgusu olan hastalarda ortaya çıkar(8). Bir veya daha fazla sessiz Mİ geçiren bazı hastalarda iskemik kalp hastalığının ilk belirtisi olarak kalp yetmezliği semptomları ortaya çıkabilir. Diğer hastalarda ise geçirilmiş Mİ'ne ait klinik ve EKG bulgusu olmaması, apopitozun da muhtemel rol oynadığı iskemiye bağlı ilerleyici miyosit kaybını düşündürür(10). Bu hastaların bir kısmında eş zamanlı SAP bulunabilir. Tedavi özgül kardiyak incelemeler ile miyokardial iskemi ve canlı doku varlığı temeline dayandırılır.

2.2. Aterosklerotik Koroner arter Hastalığının Risk Faktörleri

Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002'de yayınladığı Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu'nda KAH'nın majör ve bağımsız risk faktörleri şu şekilde tanımlanmıştır(11):

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menopoz)
2. Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması)
3. Sigara içiyor olmak
4. Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)
5. Hiperkolesterolemi (total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL-kolesterol ≥ 130 mg/dl)
6. Düşük HDL-kolesterol değeri (< 40 mg/dl)
7. Diabetes mellitus (diyabet bir risk faktörü olmanın yanısıra, koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır)

Yine bu klavuzda HDL-kolesterolün 60 mg/dl'nin üzerinde olmasının hastalık riskini azalttığı ve risk hesaplamalarında bir risk faktörünün düşülmesini sağladığı belirtilmiştir.

2.3. Anginalı Hastanın Klinik Değerlendirmesi

Angina pectoris, miyokardiyal oksijen ihtiyacı ve sunumu arasındaki uyumsuzluk sonucu gelişen kalp kökenli göğüs ağrısı ve göğüste sıkıntı hissi olarak tanımlanır. Hernekadar bu terim iskemik kökenli göğüs ağrısına atfedilsede perikardit, aort diseksiyonu gibi iskemik olmayan kardiyak patolojiler, özofagus, göğüs duvarı ve akciğer gibi kalp dışı yapılardan kaynaklanan rahatsızlıklarda tümüyle aynı semptomlara neden olabilir. Ayrıca KAH yokluğunda normal yada artmış miyokard oksijen ihtiyacına karşı yetersiz kan akımı nedeniyle oluşan iskemide anginanın nedeni olabilir. Bunların arasında artmış sol ventrikül sistolik

basıncı ve duvar gerilimi veya sol ventrikül hipertrofisinin (LVH) gözlemlendiği aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati ve sistemik hipertansiyon sayılabilir(12). Göğüs ağrısına neden olan kardiyak ve nonkardiyak sebeplerin özeti Tablo 1.' de verilmiştir.

Tablo 1. Göğüs ağrısı nedenleri

1- Angina pectoris, AKS 2- Diğer kardiyovasküler nedenler a) İskemik olduğu düşünülenler 1.Aort stenozu 2.LV Hipertrofisi 3.Hipertansiyon 4.Pulmoner hipertansiyon 5.Aort yetersizliği 6.Ciddi anemi, hipoksi b) İskemik kökenli olmayanlar 1.Aort diseksiyonu 2.Perikardit 3.MVP 3- Gastrointestinal nedenler a) Özofagus spazmı b) Özofagial reflü c) Özofagus yırtılması d) Peptik ulkus	4- Psikojenik nedenler a) Anksiyete b) Depresyon c) Kardiyak psikoz d) Kisisel çıkar amaçlı 5- Nörojenik, kas- iskelet hastalıkları a) Toraks çıkış sendromu b) Servikal omurda diskopati c) Kostokontrit d) Herpes zoster e) Göğüs duvarı ağrısı 6- Pulmoner nedenler a) Pulmoner emboli b) Pnömotoraks c) Pnömoni 7- Plörezi
---	---

Miyokard iskemisinin yol açtığı rahatsızlık genellikle göğüste, sternum yakınında, epigastriumdan çeneye kadar, omuzlar arasında, kollarda, el bileği ve parmaklara kadar herhangi bir yerde hissedilebilir. Rahatsızlık genellikle göğüste basınç, ağırlık, boğulma, sıkışma, bazende yanma şeklinde tarif edilir ve vakaların çoğunda 10 dakikadan kısa sürelidir. Göğüs ağrısının lokalizasyonu, özelliği, süresi, eforla ilişkisi, ortaya çıkartan ve rahatlatan faktörler sorgulanmalıdır. Bu sorgulamaya göre göğüs ağrısı Tablo 2.'deki gibi sınıflandırılmaktadır(13).

Tablo 2. Göğüs ağrısının klinik sınıflaması

Tipik Angina: 1- Karakteristik nitelik ve süredeki substernal göğüs ağrısı 2- Efor ya da emosyonel stresle açığa çıkması 3- Dinlenme ya da nitrogliserin ile geçmesi Atipik angina: Yukarıdaki özelliklerin ikisini karşılar. Kalp dışı göğüs ağrısı: Tipik angina özelliklerinin birini karşılar ya da hiçbirini karşılamaz.

Vakaların çoğunda öykü ve fizik muayene ile güvenilir bir tanı konabilsede, tanıyı doğrulamak ve altta yatan hastalığın ağırlığını belirleyebilmek için miyokardial iskemiye gösteren özgül kardiyak incelemelere gerek duyulur. Diamond ve Forrester tarafından yapılan bir çalışmada klinik verilerle (yaş cinsiyet ve semptomlarla) KAH olasılığını tahmin etmenin mümkün olacağı bildirilmiştir(14). Bu yaklaşım daha sonraki prospektif çalışmalarda da test edilmiş ve doğrulanmıştır(15,16). ACC/AHA Egzersiz Testi Kılavuzunda bu klinik verilerle elde edilen test öncesi KAH olasılığının (Tablo 3’de verilmiştir) tanısal testlerin seçiminde ve test sonuçlarının yorumlanmasında yol gösterici olarak kullanılması, test öncesi KAH olasılığının yüksek ve düşük olduğu grupta test sonuçlarının KAH olasılığını tahmin etmede dramatik değişiklikler yapmaması nedeniyle tavsiye edilmiştir(17).

Ayrıca klinik değerlendirme yapılırken plak rüptürü ile ilişkili olabilen ve başından itibaren tanı ve tedavi algoritmasını değiştiren, mortalitesi SAP’ e göre daha yüksek olan UAP’ e yönelik değerlendirmede önemli noktalardan birisi olmalıdır.

Tablo 3. Yaşa, cinsiyete ve semptomlara göre test öncesi KAH olasılığı

TİPİK		ATİPİK		ANGİNA DIŞI		ASEMPTOMATİK		
ANGİNA		ANGİNA		GÖĞÜS AĞRISI				
Yaş(Yıl)	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
30-39	Orta	Orta	Orta	Çok Düşük	Düşük	Çok Düşük	Çok Düşük	Çok Düşük
40-49	Yüksek	Orta	Orta	Düşük	Orta	Çok Düşük	Düşük	Çok Düşük
50-59	Yüksek	Orta	Orta	Orta	Orta	Düşük	Düşük	Çok Düşük
60-69	Yüksek	Yüksek	Orta	Orta	Orta	Orta	Düşük	Düşük

Not:Yüksek >%90, Orta %10-90 , Düşük <%10 ve Çok Düşük <%5 olasılıkları göstermektedir

2.4. Kronik Koroner Arter Hastalığında Noninvaziv Tanı Yöntemleri

Kronik KAH’nın saptanmasında çeşitli noninvaziv ve invaziv tanı testleri vardır. Bu testler hastada fonksiyonel olarak önemli koroner arter stenozunu saptamaya yardımcı olmanın yanında, prognoz tayini ve risk sınıflandırması yapmaya da olanak sağlar ve genellikle tanı ve prognoz tayini ayrı ayrı değil, beraber yapılmaktadır. Bu testlerin bir kısmı koroner anatomiye

göstermeye yönelik invaziv ve noninvaziv testler iken, günümüzde halen daha sık olarak kullanılan noninvaziv testler ise normal koroner arterler ile fonksiyonel olarak önemli derecede darlık bulunan koroner arterlerin beslediği miyokard bölgeleri arasında kan akımı heterojenitesi ve miyokardial iskemi oluşturmak için, egzersiz yada farmakolojik ajanların kullanıldığı stres testleridir.

Noninvaziv testler obstrüktif KAH tanısını kabul edilebilir bir oranda doğrulamakta ve uygun şekilde yapılan bir risk sınıflandırmasına imkan verebilmekle beraber daha ileri bir risk sınıflaması ve tedavinin yönlendirilmesine olanak sağlayan invaziv koroner anjiyografi gereksiniminin belirlenmesinde de rehberlik eder.

Noninvaziv stres testlerinden en sık ve genellikle ilk basamak olarak kullanılanı egzersiz stres testidir. Bunun yanında egzersiz yada farmakolojik ajanlarla oluşturulan stres ile ekokardiyografi (EKO) veya miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) gibi görüntüleme metodlarının kombinasyonlarında stres görüntüleme metodları olarak kardiyoloji pratiğinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İskeminin daha fizyolojik şekilde ortaya çıkarılması ve semptomların daha doğru değerlendirilmesine olanak sağladığı için mümkün olduğunda egzersiz ile görüntüleme yapılması yeğlenmekle birlikte egzersiz yapamayan hastalarda ve teknik şartlar sebebiyle mümkün olmadığı durumlarda farmakolojik ajanlarla yapılan stres testleride kullanılabilir. Bu testlerde dobutamin gibi miyokard oksijen tüketimini artıran ve fiziksel egzersizin etkisini taklit eden kısa etkili bir sempatomimetik ajan, artışı doz protokolü ile kullanılabilir. Alternatif olarak ilaç verildiğinde perfüzyonu artan hastalık bulunmayan koroner arterlerin suladığı bölgelerle, perfüzyonun daha az arttığı, hatta çalma fenomeni nedeniyle azaldığı hemodinamik açıdan anlamlı darlık olan koroner arterlerin suladığı bölgeler arasında zıtlık oluşturan adenozin ve dipiridamol gibi vazodilatör ajanlar kullanılabilir.

EST'ne göre nispeten daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmaları egzersiz görüntüleme metodlarının avantajlarıdır ve Tablo 4'de stres testleri ve metanalizlerdeki tanısal performansları özetlenmiştir(17,18,19,20,21,22,23). İskemik alanların yerini ve miktarını belirleyebilmeleri, istirahat EKG'sinde ST çökmesi, sol dal bloğu (LBBB), pacemaker ritmi gibi anormallikler bulunduğu yapılabilmeleri veya hasta egzersiz yapamadığında tanısal bilgiler sağlayabilmeleri, stres görüntüleme metodlarının diğer avantajlarıdır.

Tablo 4. Stres testleri ve tanısal performansları

KAH Tanısında	Duyarlılık(%)	Özgüllük(%)
Egzersiz EKG'si (Egzersiz Stres Testi)	68	77
Egzersiz ile EKO	80-85	84-86
Egzersiz ile Miyokard Perfüzyon Görüntülenmesi	85-90	70-75
Dobutamin ile Stres EKO	40-100	62-100
Vazodilatör Ajan ile Stres EKO	56-92	87-100
Vazodilatör Ajan ile Stres Miyokard Perfüzyonu	83-94	64-90

Stres testleri dışında noninvaziv tanı metodlarından Elektron Demeti Bilgisayarlı Tomografi ile koroner aterosklerozun göstergesi olan koroner kalsiyum miktarını saptamak mümkündür ve bunun için özel yazılımla hesaplanan Agatston puanı geliştirilmiştir(24). Topluma dayalı çalışmalarda koroner koroner kalsiyum skoru anlamlı KAH riskinin daha yüksek olduğu hastaları belirleyebilmekle birlikte anginalı hastaların değerlendirilmesinde rutin olarak önerilmemektedir(25,26). Ayrıca bilgisayarlı tomografide sağlanan gelişmelerle koroner arterlerin görüntülenmesi mümkün olmuş ve tanısal amaçla koroner arterlerin görüntülenmesinde konvansiyonel koroner anjiyografiye alternatif olup olamayacağı tartışılmaya başlanmıştır. Yapılan çalışmalarda 64 dedektör kullanılarak yapılan çok kesitli bilgisayarlı tomografik anjiyo ile koroner arter hastalığını saptamada testin duyarlılığı %90-94, özgüllüğü %95-97, negatif tahmin değerinin ise %93-99 olduğu bildirilmiştir(27,28). Özellikle negatif prediktif değerinin çok yüksek olması nedeniyle test öncesi hastalık olasılığının düşük olduğu (<%10) hastalarda stres testleriyle kesin sonuç alınamadığında kullanılabilirdiği Avrupa Kardiyoloji Derneğinin '2006 Kararlı Angina Pektoris Tedavi Kılavuzu'nda bildirilmiştir(4).

2.5. Egzersiz Stres Testi (Egzersiz Elektrokardiyografisi)

Egzersiz stres testi uzun yıllardır kardiyoloji pratiğinde genişçe yer bulmuş, istirahatte varolmayan kardiyovasküler anormallikleri ortaya çıkarmak için fizyolojik bir stres olan egzersizin kullanıldığı, hastada kuşku edilen veya var olduğu bilinen kardiyovasküler hastalığın değerlendirilmesi için kullanılan noninvaziv stres testidir.

2.5.1. Egzersiz Tipleri ve Fizyolojisi

Egzersiz tipleri statik (izometrik) egzersiz, dinamik (izotonik) egzersiz ve direnç (izotonik ve izometrik) egzersizleri olarak sınıflandırılmaktadır.

Statik(izometrik) egzersizde; Bu tip egzersizde çok az kas kısalmasıyla güç oluşturulur ve dinamik egzersize göre daha fazla bir kan basıncı artışı oluşturulur(29). Aktif kas gruplarında

artmış olan direnç nedeniyle kan akımı sınırlandığından kalp debisi dinamik egzersizde olduğu kadar yükselmemektedir.

Dinamik (izotonik) egzersiz: Bu tip egzersizde kas liflerinin uzunluğunda kısalma esastır. Yürüme, koşma, yüzme gibi aktiviteler bu tür egzersize örnektir ve stres testlerinden en sık kullanılan treadmill testindeki egzersiz dinamik bir egzersizdir.

Dinamik egzersiz sırasında sempatik sistem aktive olurken parasempatik sistem baskılanır ve kalp hızında artış olur. Egzersize katılan kaslarda belirgin vazodilatasyon sonucu total periferik direnç düşer, iskelet kaslarının çalışması ve sempatik venokonstrüksiyon sayesinde periferik venöz dönüş artar. Diyastolde ventriküle daha fazla kan gelmesiyle gerilen ventrikül daha kuvvetli kontraksiyona başlar ve atım volümü artar. Egzersize olan hemodinamik yanıt, egzersizin şiddeti ve katılan kas miktarına bağlıdır. Egzersizin erken fazında kardiyak debi artışı Frank-Starling mekanizmasının kullanılmasıyla artırılan atım volümü ve kalp hızındaki artışla sağlanırken, daha sonraki fazlarda ise sempatik sistem aracılı kalp hızındaki artışla sağlanır(30). Ağır bir dinamik egzersiz sırasında kardiyak debi istirahatteki göre 4-6 kata kadar artabilir. Pulmoner yatak bu 4- 6 kat artışa pulmoner basınçta anlamlı artış olmadan uyum sağlayabilir. Egzersize olan kalp hızı cevabı yaş, postür, kan hacmi ve çevresel faktörler gibi birçok faktörden etkilenir. Yaşlılarda maximum kalp hızı ve kardiyak debi azalmış beta adrenerjik yanıtı dolayısı daha düşüktür(31,32). Maximum kalp hızı **220-yas ± 12 vuru** olarak formüle edilebilir ve bu değer maksimal güvenli kalp hızı sınırını gösterir(30). Tüm bu değişiklikler sonucu sistolik kan basıncı, ortalama arterial basınç ve nabız basıncında artma olurken diyastolik kan basıncı çok fazla değişmez.

Egzersiz sonrası hemodinamik değişiklikler dakikalar içinde bazal değerlere döner. Bu geri dönüşte vagal reaktivasyon önemli bir mekanizmadır ve iyi eğitilmiş sporcularda daha hızlıdır.

Direnç (izotonik ve izometrik) egzersiz: Bu tür egzersizde kardiyovasküler yanıt, izotonik ve izometrik bileşenlerin derecesine göre belirlenir.

Maksimum oksijen Tüketimi(VO₂max), Metabolik ekivalan (MET):

Maksimum oksijen tüketimi (VO₂max), toplam kas kitlesinin büyük bir kısmını kapsayan dinamik egzersiz sırasında kişinin inspire edilen havadan alabileceği maksimum oksijen miktarıdır(33). Yaş, cinsiyet, egzersiz durumu, kalıtım ve kardiyovasküler klinik durumlardan etkilenmesine rağmen VO₂max kardiyovasküler fonksiyonların ve egzersiz kapasitesinin en iyi göstergesi kabul edilir(34). Genellikle MET (Metabolik ekivalan) adı verilen ünitelerle ifade edilir. İstirahatte ve oturur pozisyonda, ortalama oksijen tüketimi 3.5 ml/kg/dk.dır ve bu “1 MET” şeklinde ifade edilir. MET, erişilen egzersiz seviyelerini belirtmekte de sık

kullanılan bir terimdir. Buna dayanılarak egzersiz, prognoz ve maksimum kapasiteyi objektif olarak değerlendirmek için normal değerler belirlenmiştir ve klinik önemi olan değerler Tablo 5’de özetlenmiştir(35).

Tablo 5. Klinik önemi olan metabolik eşdeğerler

▪ 1 MET	İstirahat
▪ 2 MET	2 mil/saat yürüme düzeyi (3,2 km/saat)
▪ 4 MET	4 mil/saat yürüme düzeyi (6,4 km/saat)
▪ <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

Miyokardiyal oksijen tüketimi(MVO₂) ve iskemi oluşumu:

Miyokardiyal oksijen tüketimi (MVO₂) esas olarak kalp hızı, sistolik kan basıncı, sol ventrikül diyastol sonu volümü, duvar kalınlığı ve kontraktilite tarafından belirlenir. Pratikte “double product” (kalp hızı x sistolik kan basıncı), miyokard perfüzyon gereksinimini gösteren güvenilir bir indeks olarak kullanılır. Miyokardiyal oksijen alımı ile koroner kan akımı arasında doğrusal bir ilişki vardır ve egzersizle koroner kan akımı 5 kata kadar artabilir(34). Fonksiyonel olarak anlamlı KAH’ı olan bir hastada bu artış sağlanamaz ve miyokardiyal iskemi ile sonuçlanır. Artmış duvar gerilimi nedeniyle oksijen ihtiyacı nisbeten daha fazla olan subendokardiyumda iskemi oluşur ve egzersiz testi sırasında gözlenen semptom ve bulgular ortaya çıkar.

2.5.2 Egzersiz stres testinde egzersiz tipi ve egzersiz protokolleri

Efor testinde kol ergometrisi, bisiklet ergometrisi, treadmill (yürüme bandı) testi gibi metodlar kullanılabilir. Ülkemizde ve tüm dünyada treadmill testi yaygın olarak kullanılmaktadır.

Treadmill testi bu kullanılan metodlar içinde en fizyolojik olanıdır ve hastaya maksimum oksijen kullandırır. Performansı dışarıdan yönlendirmek mümkündür. İş miktarı tahmini olarak ölçülür. Çünkü yapılan iş hastanın verimli yürümesine, kilosuna, yürüme ve koşma arasındaki enerji harcama değişikliklerine bağlıdır. Bisiklet ergometresiyle treadmilli karşılaştıran çalışmalarda maksimum kalp hızı değerlerinin kabaca aynı olduğu ancak treadmillde maksimum oksijen alımının % 6-25 fazla olduğu gösterilmiştir(36,37). İdeal egzersiz testinde iş miktarı (workload) yürüme seviyesine göre dereceli artmalı, test 6-12 dk sürmeli ve her bir evre süresi 2-3 dk. olmalıdır.

Tredmil testinde en yaygın kullanılan Bruce protokolüdür(38). Çok basamaklı bir protokoldür ve her bir kademe iş yükü artırılmadan önce “steady state” durumuna ulaşılmasına izin veren üçer dakikalık dönemlerden oluşur. Dezavantajı her kademedede büyük iş yükü artışı meydana getirmesi ve VO_2 max. hesabını daha az güvenilir kılmasıdır. Bazı hastalar fazla yük artışını tolere edemeyebilir ve test erken sonlandırılabilir. Daha düşük egzersiz düzeyleri amaçlandığında Modifiye Bruce protokolü uygulanabilir. Modifiye Bruce protokolünde standart Bruce protokolüne hızı 1.7 mil/st, eğimi ise % 0 ve % 10 olan iki stage daha eklenmiştir.

Bruce protokolünden başka Naughton, Balke-Ware, Cornell, Ramp protokolleri gibi farklı egzersiz düzeyleri amaçlandığında kullanılabilecek protokollerde vardır.

2.5.3. Egzersiz Stres Testinde Dikkat Edilecek Noktalar

Hastaya randevu verilmesi sırasında egzersiz testi hakkında bilgi verilmeli, test günü ağır egzersiz yapmamaları, testten önceki 3 saatte yemek yememeleri, sigara içmemeleri, kafeinli içecekler almamaları, rahat ayakkabılar ve giysiler ile teste gelmeleri tavsiye edilmelidir. Kısa bir öykü alınıp bilinen testi etkileyebilecek hastalıkları, kullandığı kalp üzerine etkili ilaçlar kaydedilmeli ve gerektiğinde mümkün ise digoksin, beta bloker gibi ilaçların düzenlenmesi yapılmalıdır. Fizik muayene ve öykü ile test için kontrendikasyon olup olmadığı, testin hangi endikasyonla istendiği belirlenmelidir. Ayrıca testin potansiyel riskleri ve yararları hastaya açıklanmalı, hastadan rızasını gösteren bir yazılı onay alınmalıdır.

Test sırasında yüksek kaliteli EKG kaydı elde edilebilmesi için elektrodların yerleştirileceği deri yeterince hazırlanmalı, standart 12 derivasyonlu EKG kaydı alındıktan sonra yatar, oturur ve ayakta iken EKG kayıtları alınmalıdır. Hastaya yürüme bandında nasıl yürümesi gerektiği gösterilmeli, test sırasında oluşacak semptomlardan haberdar etmesi söylenmelidir.

Test sırasında her bir egzersiz evresinin sonunda, egzersizden hemen önce, egzersizi kestikten hemen sonra , bir iskemik yanıtın başlangıcı, dinlenme fazında en az 5 dakika boyunca dakikada bir kalp hızı, kan basıncı ve EKG kaydedilmelidir. Test sırasında EKG monitörden sürekli izlenmelidir.

Deneyimli personel ve uygun tekik ekipmanla yapıldığında oldukça güvenilir bir test olmasıyla birlikte her 2500 testte bir ölüm veya Mİ görülebileceği rapor edilmiştir(39). Efor testinde görülebilecek diğer komplikasyonlarda Tablo 6’da özetlenmiştir. Bu nedenle hangi hastaya efor testi yapılması gerektiği ve kontrendike olduğu durumlar iyi bilinmelidir ve Tablo 7’de efor testi kontrendikasyonları özetlenmiştir.

Tablo 6. Egzersiz testi komplikasyonları

Kardiyak Komplikasyonlar
Bradiaritmler
Taşiaritmler
Akut Koroner Sendromlar
Kalp Yetmezliği
Hipotansiyon, Şok, Senkop
Ölüm
Nonkardiyak
Kas İskelet Sistemi ve Yumuşak Doku Travması
Halsizlik ve Vücut Ağrıları
Egzersize Bağlı Astım Atağı

Tablo 7. Egzersiz testi kontrendikasyonları(17)

a) Kesin Kontrendikasyonlar:	b) Rölatif kontrendikasyonlar:
1- Akut MI ‘ın ilk iki günü içinde	1- Sol ana koroner arter stenozu
2- Semptomatik ciddi aort stenozu	2- Orta dercede kapak stenozları
3- Yüksek riskli anstabil angina pectoris	3- İstirahat DKB: >110 mmHg veya istirahat
4- Dekompanze semptomatik kalp yetmezliği	SKB: >200 mmHg ise
5- Akut pulmoner emboli ve pulmoner infarktüs	4- Elektrolit anormallikleri
6- Akut aort diseksiyonu	5-Taşiaritmler veya bradiaritmler
7- Akut miyokarditis, perikarditis	6- Hipertrofik kardiyomiyopati ve diğer sol
8- Semptomatik veya hemodinamik bozulmaya sebep olan, kontrol altında olmayan kardiyak aritmilerin varlığı.	ventrikül çıkış yolu obstruksiyonları
	8- Egzersiz yapmaya engel mental yada fiziksel bozukluklar
	9-Yüksek dereceli AV blok

Egzersiz testinde her ne kadar yaşa göre hesaplanan maksimum kalp hızına ulaşılması hedeflense de bazen bu kalp hızlarına ulaşamaz. Bazı durumlarda da testin güvenliği açısından testi sonlandırmak gerekir. Bu durumlarda Tablo 8’de özetlenmiştir.

Tablo 8. Egzersiz testini sonlandırma endikasyonları(17)

Kesin Endikasyonlar	Göreceli Endikasyonlar
• Artan işyüküne rağmen bazaldeki kan basıncına göre sistolik kan basıncında >10mmHg düşme iskeminin diğer kanıtlarıyla beraber olduğunda • Orta-Ciddi Angina oluşması • Ataksi, baş dönmesi, presenkop oluşması • Perfüzyon bozukluğu göstergeleri(siyanoz gibi) • EKG ve kan basıncı monitörizasyonunun yapılamaması • Sürekli ventriküler taşikardi(VT) • ST elevasyonu (>1mm ve V1 aVR ve Q dalgası olan derivasyonlar hariç) • Hastanın testi durdurmak istemesi	• Sistolik kan basıncında >10mmHg düşüş (iskeminin diğer kanıtları olmadığında) • >2mm ST depresyonu (downsloping veya horizontal) • Sürekli VT dışındaki aritmiler (SVT, bradiaritmiler, bloklar) • Kladikasyo veya bacak krampları, şiddetli dispne ve güçsüzlük • VT'den ayrılamayan LBBB gelişmesi • Artan göğüs ağrısı • Hipertansif yanıt (Sistolik> 250, diyastolik>115mmHg olduğunda)

2.5.4. Egzersiz Stres Testinin Koroner Arter Hastalığında Kullanımı

İskemik kalp hastalığı şüphesi olanlarda tanı amacıyla kullanımı EST'nin en sık kullanım alanı olsada, yaş cinsiyet, göğüs ağrısının tipi ve geçirilmiş Mİ öyküsü temelinde KAH olasılığının çok yüksek olduğu grupta risk değerlendirilmesi, prognoz tayini, daha ileri bir risk katlandırması için koroner anjiyografi ve revaskülarizasyon ihtiyacının belirlenmesinde de sık olarak kullanılmaktadır. ACC/AHA 2002 Egzersiz Testi Kılavuzu'na göre EST'nin obstrüktif KAH tansında kullanımı Tablo 9'da özetlenmiştir(17).

Bunun yanında;

- KAH öyküsü olan ve bilinen KAH'ı olan stabil hastalarda risk ve prognoz tayini, tedavinin değerlendirilmesi
- Düşük ve orta riskli UAP'de 12 saatlik enzim takiplerinin normal, iskemi ve kalp yetmezliği semptomlarının olmaması durumunda risk ve prognoz tayini amacıyla
- Akut MI sonrası 4. günden sonra erken dönemde risk ve prognoz tayini, günlük aktivite sınırlarının belirlenmesi ve tedavinin değerlendirilmesi, daha sonrası kardiyak rehabilitasyon programının bir parçası olarak

- Revaskularizasyon öncesi iskeminin gösterilmesi , revaskularizasyon sonrası yineleyen stabil iskemik semptomların değerlendirilmesi ve kardiyak rehabilitasyonun bir parçası olarak kullanılmaktadır(17,40,41).

Tablo 9. EST'nin obstrüktif KAH tanısında kullanımı

Sınıf 1	Yas, cinsiyet ve semptomlar baz alındığında test öncesi KAH olasılığı orta risk grubunda bulunan erişkin hastalar (Tam sağ dal bloğu veya istirahat EKG sinde 1 mm'den daha az ST depresyonu varlığı dahil).
Sınıf 2a	Vasospastik anginası olan hastalar
Sınıf 2b	1- Yaş, cinsiyet ve semptomlara göre test öncesi KAH olasılığı yüksek ve düşük olan hastalar. 2- Digoksin kullanan hastalarda istirahat EKG'sinde 1 mm 'den az ST depresyonu varlığı 3- Hastanın EKG'sinde sol ventrikül hipertrofi kriterleri ile beraber 1 mm'den az ST depresyonu olması
Sınıf 3	1- Asagıdaki EKG bulguları bulunan hastalar Preeksitasyon (WPW) sendromu Pace maker ritmi 1 mm'den fazla istirahat ST depresyonu Tam sol dal bloğu 2- Daha önceden MI geçirdiği bilinen veya angiografik olarak önemli koroner stenozu gösterilen hastalarda tanı amaçlı kullanılması.

EST'nin diyagnostik başarısını değerlendiren ve 147 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde EST'nin çalışmalardaki sensitivitesi ve spesifitesi oldukça değişken olmakla beraber ortalama sensitivitesinin %68(23-100 arası) ve ortalama spesifitesinin %77(17-100) olduğu bildirilmiştir(42). Bu değişiklikler başlıca hastaların çalışmalara alınma kriterlerinden, EST'nin değerlendirme kriterlerinden kaynaklanmaktadır.

2.5.5. Egzersiz Stres Testinin Yorumlanması

Egzersiz stres testinin yorumlanmasında egzersiz kapasitesi, egzersize olan klinik, hemodinamik ve elektrokardiyografik yanıtlar değerlendirilir.

2.5.5.1 Klinik Yanıtlar

Tipik anginal semptomların varlığı KAH varlığını tahmin etmede özellikle elektrokardiyografik olarak ST segment değişiklikleri ile beraber olduğunda önemlidir. Burada tipik anginanın noniskemik göğüs ağrısından ayrımı için hastadan dikkatli bir açıklama alınmalıdır. Egzersizden hemen sonra yapılacak fizik muayenede iskemiyle ilgili sol ventrikül (LV) disfonksiyonuna ait bulgular saptanabilir (yeni gelişen mitral yetersizliği üfürümü, S3, akciğer bazallerinde raller, vs).

Egzersiz Kapasitesi

Egzersiz testinde elde edilen en önemli prognostik parametrelerden birisidir ve maksimal oksijen tüketiminin bir göstergesidir(43,44,45). Sağlıklı kişilerde fonksiyonel kapasite 10-11 MET'dir. 65 yaş altında egzersiz kapasitesi 5 MET'den düşük ise, KAH'ı olanlarda mortalite yüksektir. KAH'ı olup 13 MET'e ulaşanlarda diğer egzersiz parametrelerine bakmaksızın prognoz mükemmeldir.

2.5.5.2 Hemodinamik Yanıtlar

Kan Basıncı

Artan iş yüküyle birlikte sistolik kan basıncında artma beklenirken, diyastolik kan basıncı genelde aynı kalır. Egzersiz sırasında yetersiz sistolik kan basıncı artışı (<20-30 mmHg) veya düşme aort darlığı, hipertrofik KMP, ciddi LV disfonksiyonu, miyokardial iskemi ve antihipertansif ilaçlara bağlı olabilir. EST'de görülen kan basıncı düşüşü miyokard iskemisinin diğer göstergeleri ile beraber olduğunda kötü prognoz göstergesidir ve ana koroner yada üç damar hastalığı için pozitif prediktif değeri %50 olarak bildirilmiştir(46). Normalde egzersiz sonrası toparlanma döneminde sistolik ve diyastolik kan basıncında tedrici bir azalma olur.Egzersiz sonrası toparlanma fazında pik egzersizdeki sistolik kan basıncını aşan kan basıncı görülmeside bazı çalışmalarda KAH ile ilişkilendirilmiştir(47).

Kalp Hızı

Egzersize karşı kardiyovasküler sistemde oluşan ilk cevap, vagal tonusun azalmasıyla ortaya çıkan kalp hızındaki artıştır. Bunu, sempatik sistem aktivitesinin artışına bağlı olarak sürdürülen kalp hızı artışı takip eder. Bruce protokolu gibi protokollerde de kullanılan dinamik egzersizler sırasında kalp hızı, uygulanan iş yükü ile paralel bir biçimde giderek artar. Maksimum kalp hızı yaş, kişinin aktivite durumu (yatak istirahati, atletler), cinsiyet ve kişinin genel sağlık durumundan etkilenir.

Egzersizde başlıca iki çeşit anormal kalp hızı cevabı oluşur. Düşük egzersiz iş yükünde ve toparlanma fazında göreceli olarak yüksek kalp hızı fiziksel kondisyonsuzluk, uzamış yatak istirahati, anemi ve intravasküler volüm azlığı gibi nedenlerle ortaya çıkabilir. Bu bulgu Mİ ve CABGO sonrası siktir. Yaşa göre belirlenen kalp hızının %85'ine ulaşamaması kronotropik

inkompetans olarak tanımlanır. Kronotropik inkompetans bilinen KAH olanlarda artmış mortalite riski ile ilişkilendirilmiştir (48).

2.5.5.3 Elektrokardiyografik Yanıtlar

Normal Yanıtlar

P dalgası: Vektörü egzersizle daha fazla vertikalleşir ve inferior derivasyonlarda voltajı artar, ancak süresi değişmez.

PR segmenti: Kısalır ve inferior derivasyonlarda aşağı doğru eğimlenir. Bu değişiklik atrial repolarizasyona bağlanmıştır ve inferior derivasyonlarda yalancı pozitif ST depresyonuna neden olabilir.

QRS kompleksi: Q dalgaları pek değişmez. R dalgasının boyu maksimum egzersiz ile recovery 1. dakika arasında lateral derivasyonlarda (V5) azalır. Maksimum egzersizde lateral (V5) ve vertikal (aVF) derivasyonlarda S dalgası belirginleşir, toparlanma döneminde tedricen normale döner.

J noktası depresyonu: Özellikle maksimal egzersizde lateral derivasyonlarda deprese olur ve toparlanma döneminde tedrici olarak normale döner. İstirahatte J noktası yüksekliği görülen kişilerde egzersizle birlikte izoelektrik hatta inmesi normaldir ve bu bulgu genellikle toparlanma döneminde ilk haline döner. J noktası depresyonu yaşlılarda daha yaygındır.

T dalgası: Egzersizin başlangıcında tüm derivasyonlarda T dalgası amplitüdü tedrici olarak azalır. Maksimal egzersizde amplitüde artmaya başlar ve toparlanma dönemi 1. dakikada lateral derivasyonlardaki amplitüd istirahat konumuna eşit hale gelir.

2-Anormal yanıtlar:

ST segment değişimleri: Egzersiz esnasında UP-segmenti kaybolacağı için ST-segment seviyesi PR-segment seviyesi ile kıyaslanır. ST segment kayması J noktasından 60-80 msn, kalp hızı >130 ise 60 msn sonra ölçülür Aynı derivasyonda üç ardı ardına atımdaki ortalama alınır.

a) ST segment depresyonu: ST-segment depresyonu egzersize bağlı miyokard iskemisinin en sık rastlanan bulgusudur. Global bir subendokardiyal iskemi belirtisi olup, depresyon gösteren derivasyonlar iskemik miyokard kesimini lokalize etmez. Bu anormal cevabın standart kriteri J noktasından sonra herhangi bir derivasyonda, horizontal veya down-sloping karakterde, 0.08 sn süren, en az 1 mm (0.1 mV) amplitüdlü ST-segment depresyonudur. Downsloping bir ST depresyonu horizontal bir ST depresyonundan daha ağır bir kliniğe işaret ettiği gibi, her ikisi de upsloping ST depresyonundan daha anlamlıdır. Bazal EKG’de ST depresyonu varlığında ST-segment depresyonu iskemi için daha az özgüldür. Fakat bazal EKG’ye göre 2 mm ‘den fazla ST-segment depresyonu, digital kullanımında bile genellikle

iskemi ile ilişkili bulunmuştur(49). KAH olasılığı ve ciddiyeti ile ilgili diğer faktörler ST segment depresyonu miktarı, görülme zamanı, süresi, görüldüğü derivasyon sayısıdır. ST depresyonu ne kadar düşük iş yükünde gözlenirse prognoz o kadar kötüdür(43,50,51).

b) ST segment elevasyonu: İstirahat EKG'sinde miyokard nekrozunun göstergesi olan Q dalgasının olup olmamasına göre mekanizma ve anlamları değişik olabilir(52). Q dalgası olanlarda ST-segment elevasyonu en çok anterior derivasyonlarda (V_1, V_2) gözlenir. Daha önce geçirilmiş miyokard infarktüsü en sık ST elevasyonu sebebidir ve diskinetik alan veya anevrizma ile ilgilidir. Yeni ön duvar miyokard infarktüsü geçirenlerin % 30'unda, inferior miyokard infarktüsü geçirenlerin % 15'inde egzersizde ST elevasyonu q dalgası olan derivasyonlarda görülür. Bu değişiklikler resiprokal değişikliklere neden olarak diğer derivasyonlarda iskemiye taklit edebilirse aynı testte hem ST elevasyonu hem de ST depresyonu bulunması çok damar hastalığını gösterebilir.

Daha önce miyokard infarktüsü geçirmemiş olanlarda (EKG'de Q dalgası yoksa) egzersiz esnasında ST elevasyonu gözlenmesi ciddi proksimal (özellikle sol ön inen dal) koroner arter hastalığını gösterir ve iskemiye lokalize eder(53). Haftada ikiden fazla atağı olan varyant anginalı hastaların %30'unda EST sırasında ST elevasyonu görülebileceğide bildirilmiştir(34).

c) ST segment normalleşmesi: İstirahat EKG'sinde ST segment depresyonu ve T negatifliği olan bazı hastalarda, angina atağı veya egzersiz sırasında bu bulgular normale dönebilir. Bu değişiklikler istirahat EKG'sinde persistan juvenil patern görülen kişilerde de görülebilir.

T-dalgası: Egzersizle T negatifleşmesi önceleri iskemi belirtisi olarak değerlendirilmiş, ancak daha sonra yapılan çalışmalarda non-spesifik olduğu gösterilmiştir.

U- dalgası: U dalgası inversiyonu LV hipertrofisi, KAH, aort ve mitral yetersizlikleri ile ilişkilendirilmiştir. İstirahat EKG'si normal iken egzersizle U dalgası inversiyonunun sol ana koroner veya sol ön inen dal lezyonunu düşündürdüğü bildirilmiştir(54).

Q- dalgası: İstirahatte gözlenen septal Q dalgasının egzersizle azalması veya kaybolması, sol ön inen dal lezyonu için önemli bir bulgu olarak bildirilmiştir(55,56).

Tüm bu EST bulguları temelinde kötü prognoz ile ilişkili bazı bulgular tespit edilmiştir. Bu bulgular Tablo 10'da özetlenmiştir(57).

Tablo 10. Egzersiz stres testinde kötü prognoz ve çok damar hastalığı göstergeleri

• Egzersiz kapasitesinin ≤ 5 MET olması • 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 (istirahat EKG'sinde Q yok) • Düşük egzersizde anjina gelişmesi • 30 saniye ve üzerinde sürekli VT gelişmesi

2.6 Miyokardial Hasar Belirteçleri ve Diğer Biyokimyasal Belirteçlerin Stabil Koroner Arter Hastalığında Egzersiz Stres Testi İle Beraber Kullanımları

KAH tanısında ve risk değerlendirmesinde özelliklede AKS'larda birçok biyokimyasal belirteç kullanılmakta olup bunlar başlıca kardiyak troponinler gibi miyokard hasarı ve nekrozu belirteçleri, İMA gibi miyokardial iskemi belirteçleri, son zamanlarda üzerinde daha çok araştırmalar yapılan matriks metalloproteinaz-9, solubl CD40 ligand gibi plak hasarı, rüptürü ile ilgili belirteçler, CRP gibi inflamasyon belirteçleri ve BNP gibi miyokardial gerilim ile ilişkili belirteçlerdir.

2.6.1 Miyokard Hasarı ve Nekrozu Belirteçleri

Miyokardiyal hücreler nekroza uğradıklarında membran bütünlüğü kaybolur ve hücre içi makromoleküller kardiyak intertisyuma diffüze olurlar. İnfarktüs bölgesinden de, mikrovasküler yapı ve lenfatikler ile dolaşıma geçerler(58). Bunlara 'serum kardiyak belirteçleri' denir. Bu belirteçler kardiyak troponinler (cTn), kreatin kinaz (CK) izoenzimlerinden özellikle CK-MB izoenzimi, miyogloblin ve son zamanlarda kullanıma giren H-FABP'dir. Total CK, AST ve LDH ölçümleri ise artık önerilmemektedir(58).

Ancak bu belirteçler daha çok AKS tanı ve risk değerlendirmesinde kullanılmakta olup stabil koroner arter hastalığının tanısında kullanılabilecek biyokimyasal belirteçler üzerine çalışmalar daha azdır.

2.6.1.1. Kardiak troponinler:

Troponinler, iskelet kası ve kardiak myositlerde aktin ve myozin arasındaki ilişkiyi düzenleyen yapısal proteinlerdir. Troponin kompleksi içinde üç alt grup vardır: Troponin-I, Troponin-T, Troponin-C (59). Troponin-I, aktine bağlanarak aktin miyozin etkileşimini inhibe eder. Troponin-T, tropomiyozine bağlanır. Troponin-C troponin kompleksinde kalsiyuma bağlanır. Troponin-T ve Troponin-I iskelet kası ve kalp kasında farklı genler tarafından kodlandıkları için farklı aminoasit dizilimine sahiptirler. Bu nedenle kardiak troponin-T (cTnT) ve kardiak troponin-I (cTnI) kantitatif ya da kalitatif olarak hızlı ve doğru bir biçimde ölçülebilmektedir(60). cTnI myokard hasarını izleyen 6-12 saatte cTnT myokard hasarını izleyen 3-12saatte yükselmeye başlar, her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık 24saatte ulaşır. cTnI yaklaşık 10 gün, cTnT 14 gün kadar yüksek kalır(60,61). Troponinler sadece tanı amaçlı kullanılmaz. Hem akut koroner sendromların, hem de kalp yetersizliğinin prognoz tayininde kullanılan önemli belirteçlerdir(62,63,64). AKS dışında konjestif kalp yetersizliği (KKY), hipotansiyon, böbrek yetersizliği, miyokardit, akciğer embolisi, kardiyoversiyon, kalp cerrahisi sonrası, sepsis, genel durum bozukluğu, defibrilasyon yapılması, serebrovasküler olaylarda da yükselebildiği bilinmektedir(65). Genel olarak cTn'lerin irreversibil miyokard hasarında yükseldiği kabul edilsede reversibil miyosit hasarındada yükselebileceği düşünülmüştür(66). Daha önceki yayınlarda ağır egzersiz sonrası cTnT ve cTnI'nın yükseldiği rapor edilmiştir(67). Bir çalışmada da göğüs ağrısı ile başvuran ve kreatinin kinaz seviyeleri normal olan UAP'li hastalarda EST sonrası yükselmiş cTnI, egzersiz stres testinde iskemi varlığı ve gelecekteki kardiyovasküler olaylarla ilişkilendirilmiştir(68). Eryol ve arkadaşlarının yaptıkları 100 hastalık bir çalışmada stabil anjinalı hastalara EST ve sonrasında KAG yapılarak, test öncesi ve test sonrası cTnT bakılmış, test öncesi tüm hastalarda cTnT negatifken bu hastalardan 4'ünde cTnT artışı olduğu ve bu hastaların üç damar hastası olduğu KAG de tespit edilmiş(69). Başka bir çalışmadada stabil anjinalı 47 hastaya EST sonrası KAG yapılmış ve test öncesi ve sonrası cTnI, H-FABP, glikojen fosforilaz BB izoenzimi EST öncesi ve sonrası ölçülmüş. Bakılan belirteçlerin hiçbirinde test sonrası değerlerde test öncesi değerlere göre artış saptanmazken, bazal ve test sonrası cTnI'nın KAH grubunda normal gruba göre yüksek olduğu bildirilmiştir(70).

2.6.1.2. Kreatin kinaz (CK):

CK kas metabolizmasının temel bir enzimi olup ATP aracılı kreatinin fosforilasyonunu geri dönüşümlü olarak katalize eder. Kreatin kinaz izoenzimleri B ve M zincirlerinin bileşimi ile meydana gelen molekül ağırlığı 86 kDa olan dimerik moleküllerdir(58). Dolayısıyla CK'nın üç izoenzimi vardır: CK-MM, CK-MB, CK-BB. İskelet kasları predominant olarak MM

formu içermekle birlikte %1-2 oranında MB formu da bulundurur. Kalp kasında ise hem MB, hem de MM formu bulunur. CK-MB, myokard total CK aktivitesinin %20'sini oluşturur(58). CK-MB, AKS sonrası yaklaşık 2-4 saatte salınmaya başlar, 24.saatte pik yapar ve 36-72 saat sonra normal düzeyine iner. Genel olarak nekroz belirteci olduğu kabul edilsede daha önceki yayınlarda kısa süreli miyokard iskemisini takiben yükselebileceği bildirilmiştir(71).

2.6.2. İskemi Modifiye Albumin(İMA):

İnsan serum albumini iskemik ortamda serbest radikaller tarafından N terminal ucundan biyokimyasal olarak değişikliğe uğratılır. Oluşan bu yeni yapı iskemi modifiye albumin olarak adlandırılır. İMA' nın serbest metallerle olan bağlanma kapasitesi normal serum albuminine göre oldukça düşüktür. Bu durum İMA' nin serumda tespiti için yeni bir tanı yönteminin geliştirilmesine yol açmış ve albumin-cobalt bağlama testi geliştirilmiştir(72,73). İMA son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, aşırı travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda ve infeksiyonlarda da serumda yükselmektedir(74,75). İMA son yıllarda kardiyak iskemi belirteci olarak değerlendirilen ve sürekli üzerinde araştırmalar yapılan bir moleküldür. AKS'larda yükseldiği ve acil servislerde AKS değerlendirmesinde kullanılabileceğine dair birçok yayın vardır ve AKS'lularda iskemi tanısında acil servislerde kullanılabileceği konusunda ABD'de Food and Drug Administration (FDA) lisansı almıştır(76,77,78).

AKS yanında miyokardiyal iskemi markırı olarak kullanılabileceğine dair yayınlarda vardır. Bu yayınlardan birinde Sinha ve arkadaşları insanlarda geçici miyokardiyal iskemisinin bir modeli olabilecek olan elektif PTCA yapılan hastalarda PTCA öncesi, sonrası dönemlerde İMA ve cTnT bakmışlar, 19 hastanın 18'inde İMA'nın hemen PTCA sonrası ve 30. dk'da yükseldiğini, 12. saatte normale döndüğünü, hiçbir hastada cTnT'nin yükselmediğini bildirmişlerdir(79). Bu çalışma İMA'nın geçici miyokardiyal iskemiden etkilenebileceğini gösteren bir çalışmadır. Benzer bir elektif PTCA çalışmasında Quiles ve arkadaşları PTCA sonrası, son balon şişirilmesinden 5 dk sonra İMA düzeylerinin arttığını ve artışın balon şişirilmesi süresi ve sayısı ile korele olduğunu, bu nedenle iskemisinin şiddetini de yansıttığını bildirmişlerdir(80). Sbarouni ve arkadaşlarının çalışmasında bilinen KAH'ı olan EST yapılmış hastalarda bazal, pik egzersiz ve postegzersiz 60. dakikalarda İMA bakılmış, İMA seviyelerinin efor testi pozitif ve negatif olan gruplarda bazal pik ve postegzersiz dönemde farklı bulunmadığını, pik egzersizde bazal düzeye göre düşme gözlenirken 60. dakikada bazal seviyelere geri döndüğü bildirilmiştir(81). Bu çalışmada İMA düzeylerinin pozitif ve negatif efor testlerinde değişmediği ve bu nedenle miyokardiyal iskemiyi yansıtmadığı iddia edilmiştir. Kalay ve arkadaşlarının çalışmasında da göğüs ağrısı ile gelen 50 hastada efor testi

öncesi ve sonrasında (30 - 60. dakikalar arasında) İMA düzeyleri ölçülmüş, tüm hastalara koroner anjiyografi yapılmış ve koroner arter hastalığı olanlarda olmayanlara göre İMA düzeyleri yüksek bulunmuştur(82). Sırasıyla postegzersiz İMA düzeyinin >85 olmasının sensitivite spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri 78 ,73 0.81 ve 0.73 % olarak bildirilmiştir.

2.6.3. Kalp Yağ Asidi Bağlayıcı Protein(H-FABP)

Miyokard hasarı belirteçlerinden son zamanlarda üzerinde birçok araştırma yapılan bir protein markıdır. Kalp ve karaciğer gibi yağ asidi metabolizması aktif olan dokularda daha fazla olarak bulunan yağ asidi bağlayıcı protein(FABP), göreceli olarak küçük (15 kDa) molekül ağırlığına sahip sitoplazmik bir proteindir(83). Herbiri farklı doku dağılımı gösteren 9 ayrı tipi belirlenmiştir ve intraselüler yarı ömrü 2-3 gündür(83). Bu proteinler ilk tespit edildikleri organa göre isimlendirilmişlerdir. Dokuda FABP sentezi transkripsiyonel seviyede kontrol edilir ve iskemi, diyabet gibi lipid metabolizmasında değişiklikler yapan patofizyolojik süreçlerden etkilenir(84,85,86). Hücre membranını geçen uzun zincirli yağ asitleri FABP ile sıkıca bağlanırlar(87). Kalp kasında total sitozolik proteinin %2-5'ini H-FABP oluşturur(88). H-FABP uzun zincirli yağ asitlerinin çözünürlüğünü ve difüzyonunu artırır, serbest yağ asidi toksisitesine karşı hücreyi korur, sadece yağ asidi metabolizmasına değil, glukoz gibi diğer substratların kullanımında etki eder(87). H-FABP kalp kasında oldukça bol bulunmasının yanında daha az olarak iskelet kasında, böbrek distal tübül hücrelerinde, beynin bazı bölgelerinde ve plesentada da bulunur(89,90,91). Normal H-FABP kan düzeyleri yaş, cinsiyet ve sirkadien ritimden etkilenir(92). Miyokardial hücre hasarını takiben 1 saat içinde serumda yükseldiği, 6-8 saat içinde pik değerlere ulaştığı ve 24-30 saat içerisinde normale döndüğü bildirilmiştir(93,94).

H-FABP'in miyokard hasarını takiben dolaşıma salınması ilk defa 1988 yılında gösterilmiş olup, sonrasında miyokardial hasar belirteci olarak kullanımı konusunda birçok çalışma yapılmıştır(95). AKS'da miyokard hasarını tespit etmede erken ve duyarlı bir belirteç olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (96,97,98,99,100). Özellikle AKS'larda semptomların başlangıcından itibaren ilk 6 saatte başvuran hastalarda cTn'lere ek bir belirteç olarak kombine kullanımının akut MI'ın erken dışlanmasında faydalı olacağı görüşü hakimdir. Erken saatlerde başvuran hastalarda akut MI'ın erken belirteçlerinden miyoglobine göre tanısal performansının üstün olduğuda birçok çalışmada gösterilmiştir(98,101,102). Ayrıca AKS sendrom hastalarında yükselmiş H-FABP değerlerinin diğer belirteçlerden bağımsız olarak prognoz ile ilişkili olduğuda gösterilmiştir(103,104). Bu nedenle AKS'da agresif tedaviden fayda görecektir.

yüksek riskli hastaları belirlemede kullanılabileceği de kabul görmüştür(105).

AKS tanısı ve prognoz tayini yanında akut MI'da trombolitik tedavi sonrası koroner reperfüzyonun başarısını değerlendirmeye yönelik çalışmalarda yapılmıştır(106,107). Bu çalışmalarda H-FABP ve miyoglobinin başarılı reperfüzyonu takiben ilk saatlerde keskin bir artış yaptığı, yetersiz reperfüzyonda ise bu belirteçlerin daha yavaş yükseldiği bildirilmiş olup reperfüzyon başarısını değerlendirmede kullanılabileceği belirtilse de genellikle duyarlılığı ve seçiciliği göreceli olarak düşük bulunmuştur.

Koroner arter bypass cerrahisi sonrası global iskemi –reperfüzyon hasarı yada postoperatif MI'a bağlı miyokard dokusu kaybını tespit etmede H-FABP'in cTn'lere ve CK-MB ye göre daha erken dönemlerde yükseldiği, duyarlı ve kullanışlı bir belirteç olduğuda gösterilmiştir(108,109).

Kalp yetmezliği gibi miyokardial hasar süreçlerinde yüksek plazma H-FABP düzeylerinin kötü prognozla ve gelecekteki kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir(110,111,112,113). Bu yayınların bazılarında kalp yetmezliği sürecinde yüksek H-FABP düzeylerinin devam eden miyokardial hasarı ve yüksek riskli hastaları belirlemede cTn'den daha duyarlı olduğuda bildirilmiştir(111,113). Kalp yetmezliği hastalarında H-FABP plazma düzeylerinin NYHA sınıf 3-4 hastalarda sınıf 2 hastalarına göre daha yüksek olduğuda gösterilmiştir(110).

Bu klink tablolar dışında miyokardial hasar belirteçlerinin yükseldiği birçok kardiyovasküler patolojide de H-FABP araştırma konusu olmuştur. Bir çalışmada aort diseksiyonunda da H-FABP düzeylerinin yükselebileceği bildirilmiştir ve H-FABP yüksekliği bulunup bulunmaması ile diseksiyonun uzunluğu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir(114).

Pulmoner emboli (PE) gibi sağ ventrikül miyokard hasarına neden olabilen patolojilerde cTn'ler gibi miyokardial hasar belirteçlerinin yükseldiği ve prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir(115,116). Ancak cTn'lerin yükselmesi için 6-12 saatlik bir süreç gereklidir. Bu nedenle PE'nin erken fazında risk sınıflamasında erken miyokard hasarı belirteci olduğu AKS'larda gösterilmiş olan H-FABP'nin kullanımına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda başvuruda PE risk sınıflamasında H-FABP ölçümlerinin cTn ölçümlerine üstün olduğu gösterilmiştir(117,118).

Ayrıca yeni tanı alan tedavi almamış hipertansif hastalarda kontrol grubuna göre H-FABP

düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir(119). Bir başka çalışmada da doxorubicin kemoterapisi alan lenfomalı hastalarda kemoterapi sonrası H-FABP düzeyleri yükselmesi 6 siklus kemoterapi sonrası ejeksiyon fraksiyonunda düşme ile ilişkilendirilmiş ve kemoterapiye bağlı miyokard hasarının erken belirteci olduğu bildirilmiştir(120).

AKS'lar ve diğer miyokardiyal hasar ile giden kardiyak patolojik süreçlerde H-FABP ile ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen stabil KAH yada stabil anginalı hastalarda oluşabilen geçici miyokardial iskemiden etkilenip etkilenmediğini değerlendiren çalışma sayısı ise daha azdır. Bu çalışmalardan birinde KAH kuşkusu olan 47 hastaya bisiklet egzersiz stres testi öncesi ve sonrası 3. ve 5. saatlerde cTnI , H-FABP ve glikojen fosforilaz BB düzeyleri bakılmış, koroner anjiyografide KAH olan ve olmayan grupta bu değerlerin EST sonrası , EST öncesi değerlere göre değişmediği bildirilmiştir(70). Aynı çalışmada KAH grubunda EST'de iskemi bulguları olan ve olmayan hastalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde yine EST öncesine göre EST sonrası H-FABP düzeylerinin değişmediği bildirilmiştir.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastalar

Bu çalışmaya, Aralık 2008 ilâ Kasım 2009 tarihleri arasında, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi (S.Ü.M.T.F.H.) Kardiyoloji Kliniği'nde koroner anjiyografi (KAG) yapılmış olup en az bir major koroner arterinde %70 ve üzerinde darlığı olan 26 hasta ve koroner arterleri normal bulunan 21 hasta olmak üzere toplam 47 hasta alındı. Hastalardan normal koroner grubunda iki hasta EST sonrası kan numunesi alınamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Aşağıdaki özellikleri bulunan hastalar ilgili durumun EST güvenliğini veya parametrelerini etkilemesi ve çalışılacak olan biyokimyasal belirteçlerin kandaki seviyelerinin etkilemesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Dışlama kriterleri:

- Son 6 hafta içinde akut koroner sendrom gelişmiş olanlar
- Perikardit ve miyokardit
- Önemli sol ventrikül hipertrofisi olanlar
- Orta ve ciddi derecede mitral ve aort kapak hastalığı olanlar
- Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu ($EF < 45\%$) olanlar
- Böbrek ve karaciğer yetersizliği olan hastalar
- Ciddi akciğer hastalığı, ciddi anemi
- Malignite
- Periferik Arter Hastalığı
- Bilinen iskelet kası hastalığı olan veya son bir hafta içinde ağır egzersiz yapmış olanlar
- Efor testi kontrendikasyonu olan hastalar

Çalışmaya alınan tüm hastaların anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy ve kiloları, aterosklerotik risk faktörleri, glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, AST, ALT, hemoglobin, beyaz küre, trombosit, açlık lipid değerleri (total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL) değerleri kaydedildi. Hastaların ilaç anamnezleri alındı, test günü ve öncesinde beta bloker, uzun etkili nitrat gibi antiiskemik ilaç alımları kaydedildi. Beden kütle indeksleri (BKİ) [$\text{Kilo}/(\text{Boy})^2$] hesaplandı.

Çalışmanın Helsinki Deklerasyonuna ve etik kurallara uygunluğu, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (28.11.2008 tarihli, Toplantı Sayısı 11, Karar Sayısı 2008/318). Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı onamları alındı.

Tüm hastalara Bruce Protokolü ile egzersiz stres testi yapıldı. Hastalardan Troponin I, H-FABP ölçümleri yapılması için EST'nin hemen öncesi(bazal), EST sonlandırıldıktan sonra 10. Dakikada (pik), EST sonrası birinci (1.) saat ve EST sonrası üçüncü (3.) saatlerde 4ml kan alındı. Kan numuneleri alımı için hastaların antekübital venine yerleştirilen damar yolu kateteri kullanıldı. Kanlar alındıktan sonra pıhtılaşması için yarım saat bekletildi ve sonrasında 3000 devirde 12 dk santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri her numune için bir çift olarak iki adet ependorf tüpüne alındı. Numuneler biyokimyasal analize kadar -80°C derecede saklandı.

Numunelerden bazal ve 3. Saatte cTnI, bazal, pik, 1. saat ve 3.saatte H-FABP düzeyleri ölçümü yapıldı. Elde edilen veriler gruplar arasında ve her grupta egzersiz öncesi ve sonrası farklı zaman periyodları arasında karşılaştırıldı. Parametrelerdeki değişikliklerin egzersiz stres testi parametreleri ile ilişkisi analiz edildi.

3.2. Koroner Anjiyografi

Tüm hastalara transfemoral yaklaşım ve Judkins tekniği ile standart pozisyonlarda selektif KAG yapıldı. Koroner anjiyografi için monoplan sineanjiyografi sistemi, Philips Optimus 200 DCA anjiyografi cihazı (Philips Medical Systems, Shelton, CT, ABD), opak madde olarak iopromide (Ultravist 370, Schering AG, Berlin, Almanya) kullanıldı. Bütün koroner anjiyografiler compact disklere kaydedildi ve daha sonra " off-line "ve visüel olarak iki deneyimli kardiyolog tarafından incelendi. Koroner arter hastalığında iskemi yapabilecek lezyon, herhangi bir major koroner arter yada 2mm'den büyük yan dalında %70 ve üzerinde darlık olarak değerlendirildi. Normal koroner grubunda ise lümeninde anlamlı yada şüpheli darlık yapacak lezyon yoktu.

3.3. Ekokardiyografi

Tüm hastalara EST kontrendikasyonları ve dışlama kriterlerinin bulunup bulunmadığını belirlemek için EKO yapıldı. EKO'da ejeksiyon fraksiyonu (EF), LV duvar kalınlıkları , kapak bozukluklarına yönelik konvansiyonel ölçümler alındı ve kaydedildi. EKO için Philips Envisor C HD (Philips Medical Systems, Andover, MA, ABD) model ekokardiyografi cihazı kullanıldı.

3.4. Laboratuvar Tetkikleri

Hastaların kardiyoloji servisinde yattığı süre içerisinde venöz kanları alınarak S.Ü.M.T.F.H. Biyokimya laboratuvarında Counter-Beckman cihazıyla serum glukoz, üre, kreatinin, sodyum (Na+), potasyum(K+), AST, ALT seviyeleri; Hematoloji laboratuvarında Counter Gen-S sistem cihazı ile hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct), trombosit (Plt) beyaz küre (WBC) düzeyleri ölçüldü. Yattıkları süre içerisinde 12 saatlik açlığı takiben venöz kan

alınarak S.Ü.M.T.F.H. Biyokimya laboratuvarında enzimatik kolorimetrik metod ile serum total kolesterol (TK), HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ve trigliserid (TG) düzeyleri ölçüldü. LDL-kolesterol seviyesi $TK - (TG/5 + HDL)$ formülü ile hesaplandı.

3.4.1. Troponin I ve H-FABP Ölçümleri

3.4.1.1. Troponin I Ölçümü:

Troponin I ölçümü bazal(hemen EST öncesi) ve 3.saat numunelerinden yapıldı. Troponin I analizi için DRG Troponin I ELISA (cTnI) (DRG International Inc, USA, Cat No: EIA 2952) kiti kullanıldı. Testin prensibi bir solid fazlı ELISA tekniğine dayanmaktadır. Yöntem moleküldeki farklı antijenik determinantlara karşı 4 monoklonal antikor kullanır. Antikorlardan üçü troponine karşı geliştirilmiş fare antitroponin I antikorlarıdır ve ELISA kuyucukları sabit faz olarak bu antikorlarla kaplanmıştır. Dördüncü antikor ise bir antikor-enzim (horseradish peroxidase) konjugat solüsyonudur. Örneklerin bu dört antikorla etkileşime girmesi örnekteki Troponin I moleküllerinin solid faz ve enzim bağlı antikorlarla sandviç tarzında bağlanmasını sağlar. Oda sıcaklığında 90 dakikalık inkübasyon sonrasında bağlanmamış işaretli antikorlar yıkama ile ortamdan uzaklaştırılır. TMB reaktifi kuyucuklara eklenerek 20 dakika inkübasyona bırakıldıktan sonra mavi renkli ürün oluşur. Renk değişimi kuyucuklara 1 N HCl pipetlenerek sonlandırılır ve mavi renk sarı renge döner. Örneklerdeki Troponin I konsantrasyonu o örneğe ait kuyucuktaki sarı rengin şiddeti ile doğru orantılıdır. Troponin I standartları ve numunelerin absorbansları 450 nm de ölçülür. Standart konsantrasyonlarına göre absorbanslarından elde edilen standart eğrisinden faydalanılarak numunelerin Troponin I konsantrasyonları hesaplanır ve ng/ml cinsinden verilir. Yöntemin sağlıklı bireyler için verdiği referans düzey <0,5 ng/ml, AMI için belirlenen klinik cutoff değeri ise 1,5 ng/ml' dir. Spesifisite %87,5(%95CI) ve sensitivite ise %100 olarak belirlenmiştir. Yöntemin saptayabildiği en düşük konsantrasyon 0,5 ng/ml, linearitesi 100 ng/ml, fonksiyonel sensitivitesi ise 0,75 ng/ml' dir. Çalışma içi ve çalışmalar arası cv değerleri ise sırasıyla %4 ve %4,6' dır.

3.4.1.2. H-FABP Ölçümü

H-FABP ölçümü bazal, pik egzersiz (egzersiz sonrası 10. dakika), 1.saat ve 3. saat numunelerinde yapıldı. H-FABP analizi için H-FABP ELISA (BIOCHECK Inc, USA, Cat No: BC-1123) kiti kullanıldı. Testin prensibi bir solid fazlı ELISA tekniğine dayanmaktadır. Testte H-FABP'ye karşı geliştirilmiş bir keçi anti-H-FABP antikoru hem ELISA kuyucuklarında solid faz antikoru olarak hem de antikor-enzim konjugat (horseradish

peroxidase) solüsyonunda kullanılır. Örneklerin bu antikorlarla etkileşime girmesi örnekteki H-FABP moleküllerinin solid faz ve enzim bağlı antikorlarla sandviç tarzında bağlanmasını sağlar. Oda sıcaklığındaki iki ayrı 60'ar dakikalık inkübasyon sonrasında bağlanmamış işaretli antikorlar yıkama ile ortamdan uzaklaştırılır. TMB reaktifi kuyucuklara eklenerek 20 dakika inkübasyona bırakıldıktan sonra mavi renkli ürün oluşur. Renk değişimi kuyucuklara 1 N HCl pipetlenerek sonlandırılır ve mavi renk sarı renge döner. Örneklerdeki H-FABP konsantrasyonu o örneğe ait kuyucuktaki sarı rengin şiddeti ile doğru orantılıdır. H-FABP standartları ve numunelerin absorbansları 450 nm de ölçülür. Standart konsantrasyonlarına göre absorbanslarından elde edilen standart eğrisinden faydalanılarak numunelerin H-FABP konsantrasyonları hesaplanır ve ng/ml cinsinden verilir. Yöntemin sağlıklı bireyler için verdiği referans düzey 1,6-19 ng/ml, AMI için belirlenen klinik cutoff değeri ise 19 ng/ml' dir. Plazma ve serum örnekleri analiz öncesi 1/20 oranında dilüe edilmelidir. Yöntemin saptayabildiği en düşük konsantrasyon 0,25 ng/ml, linearitesi ise 500 ng/ml' dir. Çalışma içi ve çalışmalar arası CV değerleri ise sırasıyla %8 ve %10,9' dur.

3.5 Egzersiz Stres Testi

Hastalara treadmill egzersiz stres testi X-SCRIBE (Mortara INSTRUMENT, Milwaukee, WI, USA) cihazla Bruce Protokolüne göre yapıldı. Tüm hastaların egzersiz öncesi rutin 12 derivasyonlu EKG'leri çekildi, kan basıncı ölçüldü. Bazalde, her stage sonunda ve toparlanma döneminde 1. ve 3. dakikada kalp hızı, KB ve EKG kaydedildi. Hedef kalp hızı için 'Maksimum Kalp Hızı (vuru/dakika)=220-yaş (yıl) formülü kullanıldı. Test sonunda hastalar supin pozisyonuna alındı ve 3-5 dakika hemodinamik parametreler takip edildi. Testi sonlandırma endikasyonları ortaya çıktıysa test sonlandırıldı ve değişiklikler normale dönünceye kadar yakın takip edildi. EST sırasında gelişen semptomlar, testi sonlandırma nedenleri kaydedildi. Çalışma sonlandırıldığında tüm EST'ler KAG sonuçlarını bilmeyen bir kardiyolog tarafından yorumlandı.

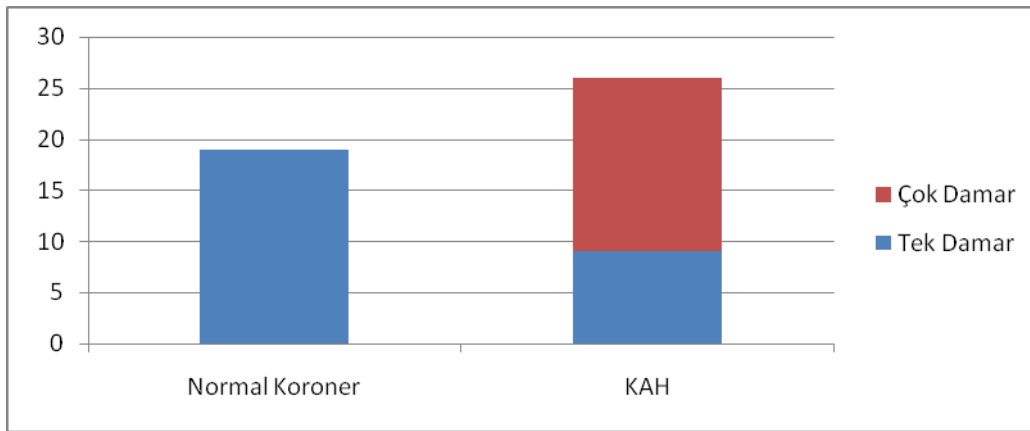
3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizi, SPSS Version 13.0 programı (SPSS Inc., Chicago, Illinois, ABD) ile yapıldı. Tanımlayıcı bulgular ortalama $\pm$ standart sapma ve yüzdelerle ifade edildi. Normal dağılıma uygunluk analizleri yapıldı. Gruplar arası karşılaştırma Student's T testi ile yapıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin analizinde Mann-Whitney U testi kullanıldı. Ölçümler arası farka Friedman Testi ile bakıldı, farkın hangi ölçümden kaynaklandığını bulmak için Bonferoni düzeltmeli Wilcoxon Testi kullanıldı. Kategorik verilerin analizinde Ki-kare Testi kullanıldı. P değerinin $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Sonuçlar tablo ve grafikler yardımıyla gösterildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Bazal Karakteristik Özellikleri

Çalışmaya, Aralık 2008 ilâ Kasım 2009 tarihleri arasında, S.Ü.M.T.F.H. Kardiyoloji Kliniği'nde KAG yapılmış olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan rastgele yöntemle, en az bir major koroner arterinde %70 ve üzerinde darlığı olan 26 hasta ve koroner arterleri normal bulunan 21 hasta kontrol grubu olmak üzere toplam 47 hasta alındı. Koroner anjiyografide KAH hastalarının 17'si çok damar (iki veya daha fazla major koroner arterde ciddi lezyon), ve 9'u tek damar hastası idi. Koroner arterleri normal olan grupta iki hasta EST sonrası kan numunesi alınmadığından dolayı çalışma dışı bırakıldı ve 45 hasta ile çalışma tamamlandı. Şekil 2'de hastaların anjiyografik özellikleri gösterilmiştir.



Şekil 2. Hastaların anjiyografik özellikleri

Çalışmaya alınan hastalar rastgele yöntemle alınmasına karşın KAH grubunda erkek oranı fazla idi. Risk faktörleri değerlendirildiğinde yaş, BKİ, HT, aile öyküsü, hiperkolesterolemi yönünden KAH grubu ve kontrol grubu (normal koroner olan hastalar) arasında fark yoktu. KAH grubunda DM, sigara öyküsü anlamlı olarak daha fazla idi. Hastaların öykülerinde tipik angina KAH grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (KAH grubunda % 88,5, normal koroner grubunda %57,9).

Laboratuvar verilerinde açlık glukoz düzeyi KAH grubunda yüksek iken kreatinin, sodyum, potasyum, hemoglobin değerlerinde fark yoktu. Hiperkolelesterolemi öyküsü heriki grupta farksız iken total kolesterol ve LDL KAH grubunda daha düşüktü. Ancak KAH grubunda statin kullanımı daha yüksekti ve bu fark statin kullanımına bağlandı (KAH grubunda %65,4 normal koroner %21,1). HDL KAH grubunda daha düşük iken istatistiki olarak anlamlı değildi. EF KAH grubunda kontrole göre daha düşüktü (%56 ya karşın %62). Hastaların sistolik ve diyastolik kan basınçlarındada fark yoktu. Hastaların bazal karakteristik özellikleri Tablo 11'de özetlenmiştir.

Tablo 11. Hastaların bazal karakteristik özellikleri

	Normal Koroner(19)	KAH(26)	P
Yaş	56,1±10,95	58,8±7,83	0,33
Ekek Cinsiyet(%)	31(n=9)	69(n=20)	0,04
BKİ(kg/m2)	29,1±3,59	27,80±4,13	0,30
HT(%)	47,4(n=9)	61,5(n=16)	0,345
DM(%)	10,5(n=2)	42,3(n=11)	0,02
Sigara (%)	31,6(n=6)	61,5(n=16)	0,04
Aile Öyküsü(%)	31,6(n=6)	34,6(n=9)	0,830
Hiperkolesterolemi(%)	47,4(n=9)	61,5(n=16)	0,345
Revaskülarizasyon Öyküsü(%)	0	38,5 (n=10)	0,002
Geçirilmiş MI(%)	0	53,8(n=14)	0,000
Tipik Angina(%)	57,9(n=11)	88,5(n=23)	0,018
BetaBlokler Kullanımı(%)	31,6(n=6)	61,5(n=16)	0,047
Test Günü Beta Bloker(%)	73,7(n=14)	88,5(n=23)	0,200
Glukoz(mg/dL)	110±25,51	147±87,88	0,049
Kreatinin(mg/dL)	0,89±0,25	0,93±0,19	0,558
Sodyum(mEq/L)	137±2,75	138±2,60	0,204
Potasyum(mEq/L)	4,2±0,41	4,36±0,32	0,256
Hemoglobin(gr/dL)	13,2±1,44	13,72±1,32	0,276
Total Kolesterol(mg/dl)	216±46,27	177±48,88	0,011
LDL(mg/dl)	132±40,48	108±34,00	0,040
HDL(mg/dl)	42,5±11,31	36,2±11,22	0,078
Sistolik Kan basıncı(mmHg)	115±15,6	124±20,7	0,127
Diastolik Kan basıncı(mm/Hg)	75±11,5	75±10,6	0,976
Ejeksiyon Fraksiyonu(%)	62±3,14	56±6,05	0,000

Hastaların bazal EKG'leri incelendiğinde KAH grubunda 12(%46,5) hastanın, kontrol grubunda ise 10(%52,6) hastanın EKG'si tamamen normal idi. KAH grubunda EKG'de Q dalgası 10 hastada var iken kontrol grubunda hiçbir hastada yoktu. T negatifliği KAH grubunda 11, kontrol grubunda 9 hastada mevcuttu. KAH grubunda dal bloğu (LBBB hariç) 2 hastanın EKG'sinde, normal grupta 2 EKG'de görüldü ve EKG bulguları Tablo 12'de özetlendi. Hiçbir hastada EKG'de sol ventrikül hipertrofisi ve ≥ 1 mm ST depresyonu yoktu.

Tablo 12. Bazal EKG değerlendirmesi

	Normal Koroner(19)	KAH(26)	p
Bazal EKG Normal	10(%52,6)	12(%46,2)	0,668
EKG'de Q dalgası Varlığı	0(%0)	10(%38,5)	0,002
Bazal EKG'de T negatifliği(%)	9(%47,4)	11(%42,3)	0,736
Bazal EKG'de Dal Blogu	2(%10,5)	2(%7,7)	0,741

Hastaların ilaç kullanımları değerlendirildiğinde KAH grubunda 16 hasta (%61,5), kontrol grubunda 6 (%31,5) hasta beta bloker kullanıyordu. KAH grubunda 3 hastada uzun etkili nitrat kullanımı varken kontrol grubunda 1 hastada mevcuttu. KAH grubunda 1 hasta trimetazidin kullanıyordu. EST yapıldığı gün KAH grubunda 23 (%88,5), kontrol grubunda 14 (%73,7) hasta beta bloker aldı. KAH grubunda 3, kontrol grubunda 1 hasta uzun etkili nitrat kullanımına EST gününde de devam ederken hiçbir hasta EST günü trimetazidin almadı. Hastaların ilaç kullanımı verileri Tablo 13' de özetlendi.

Tablo 13. Hastaların ilaç kullanımları

	Normal Koroner(19)	KAH(26)	p
Beta Bloker Kullanımı	6(%31,6)	16(%61,5)	0,047
Uzun Etkili Nitrat Kullanımı	1(%5,3)	3(%11,5)	0,465
EST Günü Beta Bloker Kullanımı	14(%73,7)	23(%88,5)	0,200
EST Günü Uzun Etkili Nitrat Kull.	1(%5,3)	3(%11,5)	0,465
Statin Kullanımı	4(%21,1)	17(%65,4)	0,003

4.2. Egzersiz Testi Bulguları

EST’de hiçbir hastada komplikasyon gelişmedi. EST bulguları incelendiğinde bazal kalp hızı KAH grubunda daha düşüktü (69’a karşın 83), ancak beta bloker kullanımı KAH grubunda daha fazla idi. EST’de ulaşılan maksimum kalp hızı ve ulaşılan hedef kalp hızı oranı yine KAH grubunda daha düşüktü (128’e karşın 143). Hasta gruplarının bazal ve maksimal egzersizdeki sistolik kan basınçları arasında fark yoktu. Egzersiz kapasitesi değerlendirildiğinde toplam egzersiz süresi ve maksimal MET’de heriki grupta farksızdı. EST’de KAH grubunda 15 hastada angina oluşurken kontrol grubunda hiçbir hastada angina olmadı. Angina olan 15 hastanın 8’inde angina stage 2’de, 7’sinde stage 3’de başladı. Hastaların EST’deki elektrokardiyografik olmayan verileri Tablo 14’de özetlenmiştir.

Tablo 14. EST’deki elektrokardiyografik olmayan verilerin karşılaştırılması

	Normal Koroner(19)	KAH(26)	p
Bazal Kalp Hızı	83±20,57	69±11,11	0,013
Hedef Kalp Hızı	163±10,95	161±7,77	0,325
Maksimal Kalp Hızı	143±20,95	128±18,82	0,011
Ulaşılan Kalp Hızı Oranı(%)	87,5±11,4	79,5±12,6	0,034
Bazal Sistolik Kan Basıncı	115±15,6	124±20,7	0,127
MaxEgzersiz Sist Kan Basıncı	147±21,49	150±29,92	0,663
Total Egzersiz Süresi	8,5±2,34	8,2±2,45	0,672
Max METs	9,7±2,10	9,3±2,21	0,555
Double Product	21358±4172	19678±5940	0,297
Duke Treadmil Skoru	5,9±4,24	-3,42±8,31	0,000
Egzersizde Angina	0(%0)	15(%57,2)	0,000
Testi sonlandırmayı gerektirmeyen	0(%0)	3 (%11,5)	
Testi sonlandırmayı gerektiren	0(%0)	12(%46,2)	

Hastaların elektrokardiyografik verileri değerlendirildiğinde her iki grupta hiçbir hastada ST elevasyonu gözlenmedi. ≥ 1 mm ST depresyonu KAH grubunda 19 ve kontrol grubunda 10 hastada görülmüş olup her iki grup arasında istatistiki olarak fark yoktu. Ancak ST depresyonunun büyüklüğü değerlendirildiğinde 1mm ST depresyonu kontrol grubunda fazla iken 2 ve 3mm ST depresyonu KAH grubunda anlamlı olarak fazlaydı. ST depresyonunun 5 ve üzeri derivasyonda görülmeside KAH grubunda anlamlı olarak yüksekti. ST depresyonu olanlarda ST depresyonunun şekli değerlendirildiğinde KAH grubunda downslopping ST depresyonu anlamlı olarak yüksek iken kontrol grubunda upslopping ST depresyonu anlamlı olarak daha fazlaydı. ST depresyonu olanlarda KAH grubunda ST depresyonu ağırlıklı olarak

Tablo 15. EST’de elektrokardiyografik verilerin karşılaştırılması

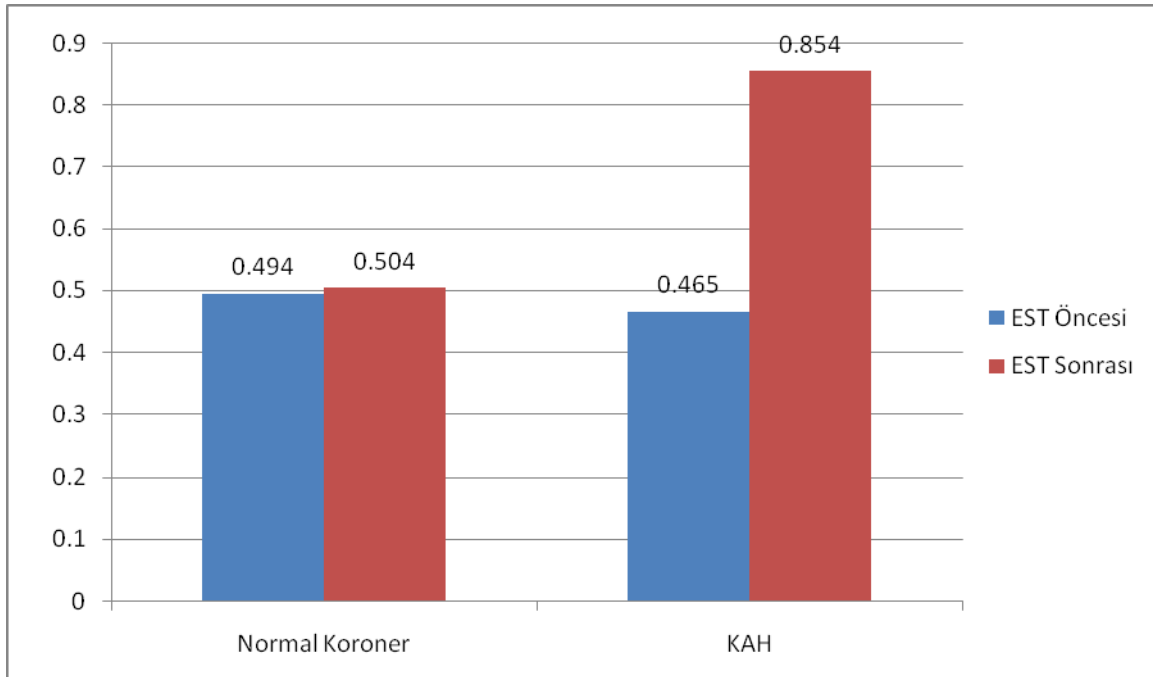
	Normal Koroner(19)	KAH(26)	p
ST Depresyonu(≥ 1 mm)	10(%52,6)	19(%73,1)	0,157
1mm	9(%47,4)	6(%23,1)	0,004
2mm	1(%5,3)	6(%23,1)	0,004
3mm	0(%0)	7(%26,9)	0,004
ST Dep. Deriv. Sayısı			0,002
0 Derivasyon	9(%47,4)	7(%26,9)	
1-2 Derivasyon	5(%26,3)	2(%7,7)	
3-4 Derivasyon	5(%26,3)	7(%26,9)	
5 veya daha fazla D.	0(%0)	10(%38,5)	
aVR’de ST Elevasyonu	1(%5,3)	13(%50)	0,004
ST Depresyonu Tipi	n=10	n=19	0.000
Downslopping	0(%0)	13(%68,4)	
Upslopping	5(%50)	0(%0)	
ST depresyonu	n=10	n=19	0,034
Stage 1’de	0(%0)	2(%10,5)	
Stage 2’de	2(%20)	12(%63,2)	
Stage 3’de	7(%70)	4(%21,1)	
Stage 4’de	1(%10)	1(%5,3)	

Stage 1 ve 2’de başlarken kontrol grubunda Stage 3 ve 4’de başlıyordu.

aVR derivasyonunda $\geq 1\text{mm}$ ST elevasyonu KAH grubunda hastaların 13 (%50)’ünde görülürken normal grupta sadece 1 (%5,3) hastada görülmüştü ve aVR’de ST elevasyonunun, duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri sırasıyla %50, %94, %92, %58 olarak bulundu. Tablo 15. EST’den elde edilen elektrokardiyografik verilerin karşılaştırılması özetlenmiştir.

4.3. Troponin ve Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein Düzeyleri

Hastaların cTnI ve H-FABP ölçümleri yapıldı. Heriki grupta bazal cTnI ölçümleri arasında fark yoktu ($0,494\text{ng/ml} \pm 0,19$ e karşı $0,465\text{ng/ml} \pm 0,19$ $p=0,827$). EST sonrası 3.saatteki cTnI ölçümlerinde KAH grubunda cTnI anlamlı olarak daha yüksekti ($0,854\text{ng/ml} \pm 0,83$ ’e karşı $0,504\text{ng/ml} \pm 0,24$ $p=0,027$). EST sonrası cTnI ölçümlerinde KAH grubunda bazal değere göre anlamlı artış olurken ($0,465\text{ng/ml} \pm 0,19$ ’den $0,854\text{ng/ml} \pm 0,83$ $p=0,006$) kontrol grubunda bazal değere göre cTnI artışı olmadı ($0,494\text{ng/ml} \pm 0,19$ karşı $0,504\text{ng/ml} \pm 0,24$ $p=0,878$).



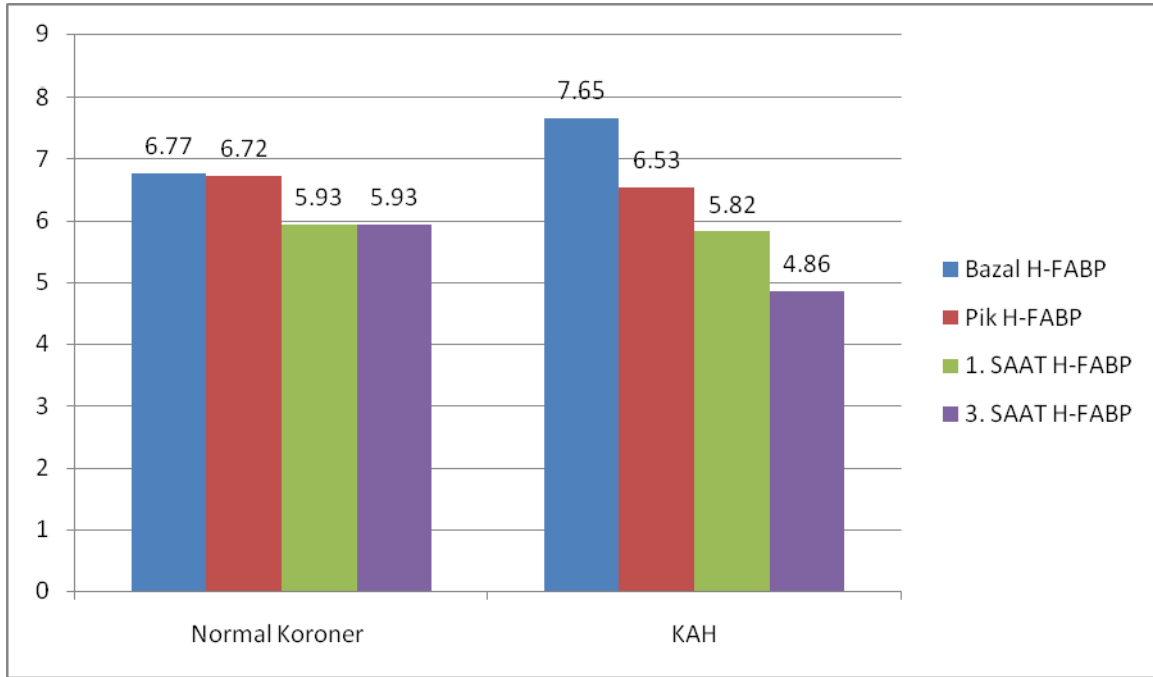
Şekil 3. cTnI Ölçümleri

H-FABP ölçümlerinde; EST öncesi bazal, EST sonrası 10. dakikada alınan pik egzersiz, EST sonrası 1. saat, EST sonrası 3. saat numunelerinin hiçbirisi KAH ve kontrol grubunda farklı değildi. Yapılan ölçümlerde hiçbir numunenin ölçüm sınırı MI için sınır kabul edilen

H-FABP değerlerine ulaşmadı. Her iki grup arasında ölçümler arası karşılaştırmalar Tablo 16.'da özetlenmiştir ve Şekil 4.'de grafik olarak gösterilmiştir.

Tablo 16. H-FABP düzeyleri

	Normal Koroner(19)	KAH(26)	p
Bazal H-FABP(ng/ml)	6,72±2,29	7,65±3,15	0,402
Pik H-FABP(ng/ml)	6,72±2,01	6,53±2,15	0,773
Birinci Saat H-FABP(ng/ml)	5,93±2,38	5,82±1,95	0,861
Üçüncü Saat H-FABP(ng/ml)	5,93±2,73	4,86±1,55	0,190



Şekil 4. H-FABP düzeyleri

Herbir grupta belirlenen zaman intervalinde ölçülen H-FABP değerleri ortalamaları bazalden üçüncü saate azalma eğiliminde idi. Sırasıyla pik egzersiz ile bazal (fark 1), 1.saat ile bazal (fark 2), 3.saat ile bazal ölçümler arasındaki farklar (fark 3) grup içinde karşılaştırıldığında KAH grubunda 1. saat ile bazal (fark 2) ve 3.saat ile bazal ölçümler arasındaki fark (fark 3) istatistiksel olarak anlamlıydı(sırasıyla p=0.003 ve p=0,000). Kontrol

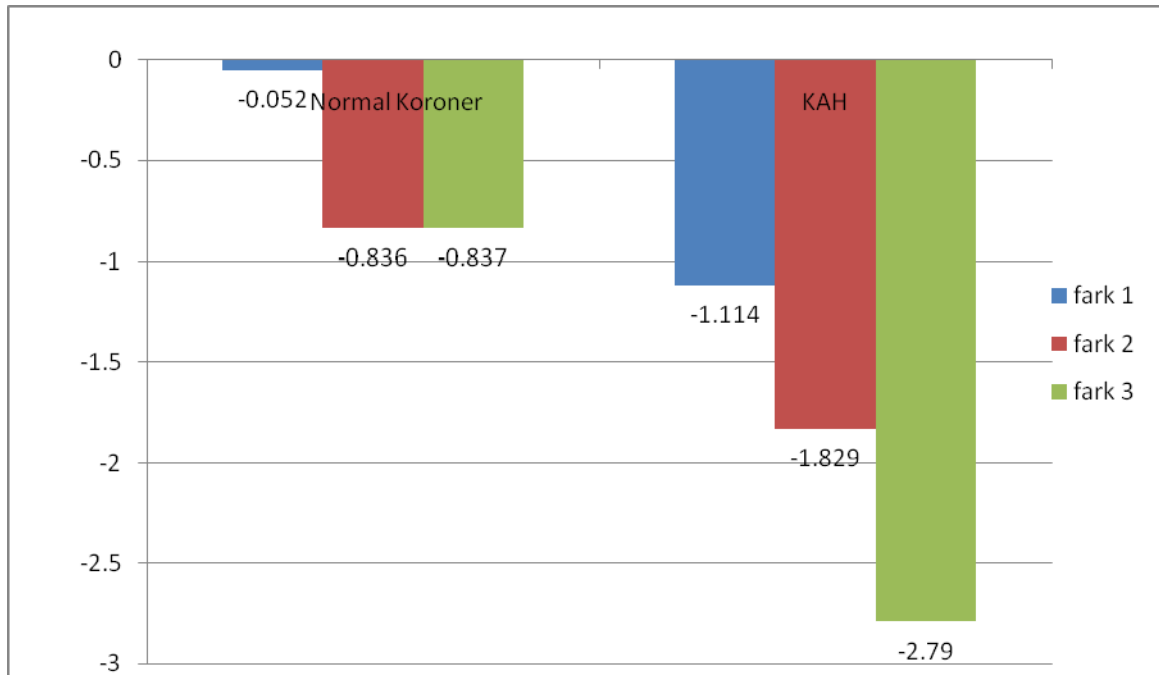
grubunda ise sadece 3. saat ile bazal ölçümler arasındaki fark(fark 3) istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşıyordu ($p=0,024$).

Heriki grubun pik ve bazal değerleri arasındaki farkları (fark 1), 1.saat ile bazal arasındaki farkları (fark 2) ve 3.saat ile bazal arasındaki farkları (fark 3) karşılaştırıldığında KAH grubunda 3.saat ile bazal ölçüm arasındaki fark kontrol grubundan daha fazlaydı ($p=0,009$). Bir başka deyişle KAH grubunda kontrol grubuna göre 3.saatte bazale göre istatistiksel olarak anlamlı daha fazla azalma görüldü. Heriki grup arasında H-FABP ölçümleri arasındaki farkların karşılaştırılması Tablo 17. ve Şekil 5.'te özetlenmiştir.

H-FABP düzeyleri EST'de ST depresyonu olan ve olmayan hasta gruplarında karşılaştırıldığında bazal, pik, 1. saat ve 3. saatte heriki grup arasında fark yoktu.

Tablo 17. Heriki grup arasında H-FABP ölçümleri arasındaki farkların karşılaştırması

	Normal Koroner(19)	KAH(26)	p
Fark 1(Pik H-FABP-Bazal H-FABP)	0,052$\pm$2,459ng/ml	1,114$\pm$2,229ng/ml	0,138
Fark 2(1.Saat H-FABP-Bazal H-FABP)	0,836$\pm$2,177ng/ml	1,829$\pm$2,363ng/ml	0,158
Fark 3(3.Saat H-FABP-Bazal H-FABP)	0,837$\pm$2,070ng/ml	2,790$\pm$2,569ng/ml	0,009



Şekil 5. H-FABP ölçümleri arasındaki farkın karşılaştırılması

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

KAH gelişmiş ülkelerde ve ülkemizde mortalite ve morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır. Tüm dünyada hastalığın prevalansı artarak en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmektedir. Hastalığın ilk ortaya çıkış şekli çoğu zaman AKS şeklinde olsa da özellikle kadınlarda ilk prezentasyon SAP şeklindedir. Ayrıca azımsanmayacak oranda bir hasta grubunda KAH olmasına rağmen asemptomatiktir. Tanı ve tedavi metodlarının gelişmesi ile KAH'nın erken ve doğru tanısının hasta sonuçları üzerinde olumlu katkılar sağladığı gösterilmiştir. AKS tanısında miyokardial hasar biyokimyasal belirteçleri üzerinde önemli gelişmeler sağlanmış olmakla beraber asemptomatik KAH ve göğüs ağrısı ile gelen hastaların değerlendirilmesinde halen eksiklikler mevcuttur.

Egzersiz stres testi stabil KAH tanısı için en sık kullanılan tanı metodu olmakla beraber nispeten düşük duyarlılık ve seçiciliği nedeniyle halen eksik yönleri vardır. EST'nin diyagnostik başarısını değerlendiren ve 147 çalışmayı kapsayan bir metaanalizde EST'nin çalışmalardaki sensitivitesi ve spesifitesi oldukça değişken olmakla beraber ortalama sensitivitesinin %68 (23-100 arası) ve ortalama spesifitesinin %77 (17-100) olduğu bildirilmiştir(42). Bu sonuçlar hastaların azımsanmayacak bir kısmının ciddi KAH olmasına rağmen, yanlış olarak hastanın KAH'na sahip olmadığı yada KAH olmadığı halde EST'nin pozitif olması nedeniyle gereksiz invaziv yada noninvaziv tanı testlerine tabii tutulmasına neden olacağını göstermektedir. Ayrıca asemptomatik hastalarda özellikle seçilmiş riskli gruplarda EST'nin tarama testi olarak kullanılmasına yönelik çalışmalarda yapılmıştır. Ancak bir testin tarama testi olarak kullanılabilmesi için duyarlılığının yüksek olması gerekmektedir. Tüm bu sebeplerle EST'nin duyarlılığı ve seçiciliğini artırmayı amaçlayan çalışmalar yapılmış ve bu maksatla EST ile biyokimyasal belirteçlerin kombinasyonu şeklinde tasarlanan çalışmalar bu çalışmaların önemli bir kısmını oluşturmuştur. EST ile indüklenen miyokardiyal iskemi ile bu biyokimyasal belirteçlerin plazma düzeyinin etkilenebileceği ve bu değişikliklerin tespitinin EST nin tanısallık performansını artırabileceği hipotezine dayanan bu çalışmalarda değişik sonuçlar alınmıştır. Bu çalışmalarda cTn, glikojen fosforilaz BB , İMA, H-FABP gibi miyokardial iskemi ve hasar belirteçleri kullanılmış ve genel olarak tutarsız sonuçlar bildirilmiştir(68,69,70,82,82). Ayrıca BNP, NT-proBNP gibi miyokardial gerilimi yansıtan biyokimyasal belirteçlerin EST öncesi ve EST sonrası farklı zamanlarda ölçümleri arasındaki değişimler ve KAH varlığı arasındaki ilişki araştırılmıştır(121,122) Bu

alışmalardada egzersizle olan BNP ve NT-proBNP düzeyleri değişiminin KAH varlığı ve KAH'nın ciddiyeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Yapılan alışmaları taradığımızda H-FABP'in EST ile indüklenen geçici miyokardial iskemiden etkilenip etkilenmediğine dair bir çalışma mevcuttur. Bu alışmada EST ncesi, sonrası 3. ve 5. saatlerde H-FABP düzeyleri bakılmıştır ve EST ile indüklenen miyokardiyal iskeminin H-FABP düzeylerini artırmadığı bildirilmiştir(70). Ancak daha önceki çalışmalarda AKS'larda semptomların başlangıcından itibaren ilk saatte yükselmeye başladığı bildirilmiş olup bu çalışmada daha erken saatlerde bakılmamıştır.

İskemik miyokarddan enzimler ve cTn gibi makromoleküllerin salınımı için geri dönüşsüz hücre hasarının en belirgin özelliği olan hücre membranının bütünlüğünün bozulması gerektiği görüşü hakim olsada, daha önceki yayınlarda kısa sürelili iskeminin hücre membran permeabilitesini değiştirebileceği belirtilmiştir(123). Askenasy ve arkadaşları, iskeminin süresi ile ilişkili olarak reperfüzyonu takiben hücre membranın makromoleküllere permeabilitesinin arttığını göstermişlerdir(124). Miyokardial hasar belirteçlerinden CK-MB'nin moleküler ağırlığı 86 kDa, TnT'nin 33 kDa ve H-FABP'in 15 kDa olup cTn'lere ve CK-MB'ye göre oldukça küçük molekül ağırlığına sahiptir(125). Dolaysı ile iskemi nedeniyle oluşan membran permeabilitesi artışıının, diğer miyokardial hasar belirteçlerine göre daha küçük molekül ağırlığına sahip ve miyokardial hücre sitoplazmasında serbest halde yüksek miktarda bulunan H-FABP'in hücreden sızmasına ve plazma düzeyinin artışıına sebep olabileceğini düşündük. Bu düşünce ile tasarladığımız bu çalışmada;

- i) EST ile indüklenen miyokardial iskeminin H-FABP düzeylerini artırıp artırmadığını
- ii) Eğer artırıyor ise bu bulguların EST verileri ile kombinasyonunun EST'nin diyagnostik performansını artırıp artırmayacağını değerlendirmeyi amaçladık.

EST stabil KAH tanısında çoğu zaman ilk basamak olarak kullanılan tanı metodudur. Deneyimli bir ekiple uygun teknik şartlar altında yapıldığında oldukça güvenlidir ve lm, MI gibi ciddi komplikasyonların oranı 2500'de 1 olarak bildirilmiştir(39). Bizim çalışmamızdada bu verilerle uyumlu olarak, KAH grubunda yer alan 26 hastanın 17'si çok damar hastalarından oluşmasına rağmen hiçbir hastada komplikasyon gelişmemiştir.

EST'de en sık kullanılan tanısal veriler ST segment değişiklikleridir. Yaygın olarak kabul gören pozitiflik kriteri $\geq 1\text{mm}$ horizontal yada downslopping ST depresyonudur(17). Bizim alışmamızda KAH grubunda 26 hastanın 19'unda downslopping yada horizontal ST depresyonu, kontrol grubunda 19 hastanın 5'inde horizontal, 5'inde upslopping ST

depresyonu görülmüştür. Bu kriterlere göre değerlendirildiğinde bizim çalışmamızda EST'nin duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri sırasıyla %73, %74, %79 ve %67'dir. Yapılan çalışmalarda EST'nin duyarlılık ve özgüllüğünün çalışmaya dahil edilen hastaların istirahat EKG'sinde ST depresyonu varlığı, LVH, dijital kullanımı gibi özellikle ST segment değişikliklerine sebep olabilen durumların varlığından etkilendiği, özellikle LVH ve istitahat EKG'sinde ST depresyonunun varlığının EST'nin özgüllüğünü düşürdüğü bildirilmiştir(17). Biz çalışmamızda istirahat EKG'sinde ST depresyonu, LVH (EKG ve EKO'da) olan, dijital alan hastaları dışladık. Sketch ve arkadaşları istirahatte ST depresyonu olan hastaları dışladıkları 107 hastalık bir çalışmada horizontal ve downslopping ST çökmelerinin her ikisinin birlikte duyarlılık ve özgüllüğünü sırasıyla % 64 ve % 81 olarak bildirmişlerdir(126). Nair ve arkadaşları LVH ve istirahatte ST depresyonunu dışladıkları 280 hastalık çalışmalarında duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla %66, %93 olarak bildirmişlerdir(127). Furuse ve arkadaşları benzer bir çalışmada duyarlılığı %77 ve özgüllüğü %83 olarak bildirmişlerdir(128). 147 çalışmayı kapsayan 24047 hastalık bir metaanalizde EST'nin çalışmalardaki sensitivitesi ve spesifitesi oldukça değişken olmakla beraber ortalama sensitivitesinin %68(23-100 arası) ve ortalama spesifitesinin %77(17-100) olduğu bildirilmiştir(42). Bizim çalışmamızın sonuçlarını bu çalışmalarla birebir karşılaştırmak mümkün değildir. Çünkü bu çalışmalarda anjiyografik olarak anlamlı darlık bazı çalışmalarda %50 alınırken bazı çalışmalarda %70 darlık gibi farklı değerler alınmıştır. Biz ise çalışmamızda iskemiye neden olabilecek darlık sınırını %70 olarak aldık ve sınırda lezyonları çalışma dışı bıraktık. Hernekadar değerlendirme kriterleri farklı olsada bizim çalışmamızda EST'nin duyarlılık ve özgüllüğü bu değerlerle çok farklı değildir. .

Çalışmamızda elde edilen önemli bir bulguda egzersiz testinde rutin değerlendirmede dikkate almadığımız aVR derivasyonun değerlendirilmesi ile elde edilmiştir. . aVR derivasyonunda ≥ 1 mm ST elevasyonu KAH grubunda hastaların 13(%50)'ünde görülürken normal grupta sadece 1(%5,3) hastada görüldü ve sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı($p=0,004$). Bu sonuçlarla hesaplanan aVR'de ST elevasyonunun duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri sırasıyla %50, %94, %92, %58 olarak bulundu. EST'de aVR derivasyonunda ST segment değişikliklerinin miyokardial iskemi ile ilişkisine dair sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Halon ve arkadaşları EST'de aVR'de ST elevasyonunun miyokardial iskemiye başarılı şekilde gösterdiğini ve LAD lezyonu için duyarlılığının %89 ve spesifitesinin %44 olduğunu bildirmişlerdir(129). Bir çalışmada ise EST ve KAG yapılmış 229 tek damar hastasında, V5'de ST depresyonu ile beraber aVR'de ST elvasyonu görülen hastaların($n=58$) %81'inde LAD lezyonu olduğu, V5'te ST

depresyonu olup aVR’de ST elevasyonu olmayan hastaların(n=149) ise %29’unda LAD lezyonu olduğu ve V5’te ST depresyonu ile aVR’de ST elevasyonu birlikteliğinin anlamlı LAD lezyonunu gösterdiği bildirilmiştir(130). Bizim çalışmamızda aVR’de ST elevasyonu olan 13 KAH’lı hastanın 8’i çok damar hastası idi. Ayrıca KAG’de proksimal LAD lezyonu olan 7 hastanın 5’inde aVR’de ST elevasyonu mevcuttu. Bu sonuçlar EST’nin değerlendirmesinde aVR derivasyonun değerlendirmeye katılması ve bu konunun daha detaylı olarak incelenmesi gerektiğine işaret etmektedir.

Hernekadar CK-MB ve cTn’lerin miyokardial nekroz belirteci olduğu kabul edilsede eski yayınlarda bu belirteçlerin nekroz olmadan miyokardial iskemide de yükselebileceği iddia edilmiştir(66,71). Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda egzersiz stres testinde EST öncesi ve sonrası troponin ölçümü yapılmış ve değişik sonuçlar elde edilmiştir. Eryol ve arkadaşlarının yaptıkları 100 hastalık bir çalışmada stabil anginalı hastalara EST ve sonrasında KAG yapılmış, test öncesi ve test sonrası cTnT bakılmış, test öncesi tüm hastalarda cTnT negatifken bu hastalardan 4’ünde test sonrası 6. ve 24. saatlerde cTnT’nin pozitifleştiği ve bu hastaların üç damar hastası olduğu KAG de tespit edilmiştir(69). Ancak bu çalışmada TnT tayini hassas olmayan bir yöntem olan kardiyak troponin stripi ile yapılmış ve 0.1 ng/dl’nin üzeri pozitif kabul edilmiştir. Sadece 4 hastada troponin pozitifleşmesi sağlıklı bir istatistiksel değerlendirmeyi de mümkün kılmamaktadır. Troponin ölçümü için daha hassas bir yöntemin kullanıldığı 47 hastalık bir stres testi çalışmasında EST öncesi ve sonrası cTnI değerleri KAG’de KAH olan(n=33) ve olmayan(n=14) hastalarda karşılaştırılmış ve cTnI düzeyleri 0,01 ng/ml düzeyindeki değişimlerin tespit edilebildiği hassas bir yöntemle ölçülmüştür(70). Bu çalışmada KAH ve kontrol grubunda bazale göre EST sonrası 3. saatte artış olmazken KAH grubunda bazal ve 3. saat cTnI düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bazal ve EST sonrası cTnI değerlerinin anlamlı KAH ile ilişkili olduğu, bazal cTnI değerinin 0,02 ng/ml’nin üzerinde olmasının anlamlı KAH’nı tespit etmede duyarlılık ve özgüllüğünün sırası ile %53,1 ve %92,9 olduğu bildirilmiştir. KAH grubundaki 33 hastanın 23’ünde EST’de miyokardial iskemi görülmüş olup iskemi olan ve olmayan gruplar karşılaştırıldığında cTnI düzeyleri EST sonrası bazale göre değişmemiştir. Bizim çalışmamızda cTnI düzeyleri bu çalışmaya göre daha az hassas olan bir yöntemle kantitatif olarak ölçülmüştür.

Bizim çalışmamızda hiçbir hastada bazal cTnI değeri MI için belirlenen değerin üzerinde değildi. Heriki grupta bazal cTnI ölçümleri arasında fark yoktu ($p=0,827$). EST sonrası 3.saatteki cTnI ölçümlerinde KAH grubunda cTnI anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,027$). EST sonrası cTnI ölçümlerinde KAH grubunda bazal değere göre anlamlı artış olurken

($0,465 \pm 0,19$ 'den $0,854 \pm 0,83$ $p=0,006$) kontrol grubunda bazal değere göre cTnI artışı olmadı($0,494 \pm 0,19$ karşın $0,504 \pm 0,24$ $p=0,878$). Ancak bizim çalışmamızda cTnI ölçümünün esas amacı EST sırasında oluşan miyokardial iskemiden cTnI düzeylerinin etkilenip etkilenmediğini belirlemek değil, stabil anginalı hastalarda yakın zamanda gelişmiş olan sessiz bir AKS'u dışlamak ve EST komplikasyonu olarak gelişen MI'ı tespit etmektir. Yinede bu sonuçlar EST sırasında cTnI ölçümünün değerli olabileceğine işaret etsede daha hassas yöntemlerle yapılmış olan çalışmalarla karşılaştırmak mümkün değildir ve daha hassas yöntemlerin kullanıldığı daha büyük çalışmalarda değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

H-FABP'in AKS'da miyokard hasarını tespit etmede erken ve duyarlı bir belirteç olduğu ve semptomları takiben ilk saatlerde yükselmeye başladığı birçok çalışmada gösterilmiştir(96,97,98,99,100). Ayrıca H-FABP'in AKS ve kalp yetmezliği gibi süreçlerde prognoz ile ilişkili olduğunda birçok çalışmada gösterilmiştir(103,104,110,111,112). Semptomların başlangıcından sonra 12 saat içinde başvuran ve cTnT değerleri normal olan AKS hastalarında, H-FABP düzeylerinin yükseldiği de bildirilmiştir(131). Bu çalışmada ciddi miyokardial iske mi nedeniyle oluşan membran permeabilitesi artışının, sitoplazmada bol bulunan H-FABP'in plazmaya salınımına neden olabileceğine değinilmiştir. Daha önceki yayınlarda iskeminin süresi ile ilişkili olarak reperfüzyonu takiben hücre membranının makromoleküllere permeabilitesinin arttığı gösterilmiştir(124). Tambara ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada koroner by pass operasyonu için bekleyen, son 24 saat içinde iskemik semptom ve/veya EKG değişikliği olan 17 hasta ve olmayan 17 hastada torakotomiye takiben alınan perikardiyal sıvı ve serum örneklerinde H-FABP, TnT ve CK-MB ölçümleri yapmışlar ve miyokardial iske miye yanıt olarak kan dolaşımı ve perikardiyal sıvıya H-FABP salınımı olup olmadığını araştırmışlardır(132). Bu çalışmada CK-MB ve cTnT'nin heriki grupta, serumda ve perikardiyal sıvıda farklı olmadığı, serum H-FABP düzeylerinin heriki grupta sınır değerlerin hafifçe üstünde olmasına rağmen farksız olduğu, ancak perikardiyal sıvıda H-FABP düzeyinin son 24 saatte iskemik semptom ve/veya EKG değişikliği olan hasta grubunda olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda perikardiyal sıvı H-FABP düzeyinin son 24 saatte gelişen miyokardial iske miyi yansıttığı ve sadece MI' da değil ciddi miyokardial iske mi ile ilişkili miyokard hasarında da yüksek olabileceği iddia edilmiştir. Perikardiyal sıvı sadece plazma ultrafiltratından değil aynı zamanda miyokardial interstisyel sıvının transüdayonu ile oluşur ve bu çalışmada H-FABP serum düzeyleri düşük iken perikardiyal sıvıda yüksek olması plazmaya göre perikardiyal sıvıdan klirensinin daha yavaş olmasına bağlı olabilir.

Bu çalışmalardaki hastalar AKS sendrom hastalarıdır. Stabil anginalı hastalarda oluşan miyokardial iskeminin H-FABP düzeylerini etkileyip etkilemediğine dair çalışma ise daha nadirdir ve sadece bir çalışmada değerlendirilmiştir(70). Bu çalışmada stabil anginalı 47 hastaya EST sonrası KAG yapılmıştır. Tüm hastalarda EST ncesi, sonrası 3. ve 5. saatlerde cTnI, H-FABP, glikojen fosforilaz BB izoenzimi ölçülmüştür. Sonuçlar KAH tespit edilen 33 hasta ve normal koroner tespit edilen 14 kontrol grubu hastasında karşılaştırıldığında bakılan belirteçlerin hiçbirinde test sonrası değerlerde, test ncsesi değerlere göre artış saptanmamış ve H-FABP düzeyleri değişmemiştir. KAH grubundaki 33 hastanın 23'nde EST'de iskemi gösterilmiş olup bu gruptaki hastalar EST'de iskemi olmayan 10 hasta ile karşılaştırıldığında yine heriki grupta H-FABP düzeyleri EST sonrası artmamıştır ve aralarında fark bulunmamıştır. Ancak bu çalışmada H-FABP düzeyleri EST sonrası 3 ve 5. saatlerde bakılmıştır. AKS'larda H-FABP'in ilk saatte yükselmeye başladığı bilinmektedir. EST sırasında oluşan geçici miyokardiyal iskeminin MI'daki kadar fazla artış oluşturmayacağı ve H-FABP'in plazmadan çok hızlı olarak böbrekler yoluyla atıldığı düşünüldüğünde, bu çalışmadakine göre daha eken saatlerde bakılmasının artışları tespit etmede daha etkili olabileceği düşünülebilir.

Daha nceki çalışmalarda cTn ve CK-MB'nin miyokardiyal nekroz olmadan ciddi miyokardial iskemide de yükselebileceği ileri sürülmüştür(66,68,69,71). CK-MB, TnT ve H-FABP'in moleküler ağırlığı sırasıyla 86 kDa, 33 kDa ve 15 kDa'dır(125). Dolaysı ile iskemi nedeniyle oluşan membran permeabilitesi artışı, diğerlerine göre daha küçük molekül ağırlığına sahip ve hücre sitoplazmasında serbest halde yüksek miktarda bulunan H-FABP'in hücreden sızmasına ve plazma düzeyinin artışına sebep olabilir.

Tüm bunları göz önünde bulundurarak tasarladığımız alışmamızda 26 KAH ve 19 normal koroner hastasından oluşan gruplarda EST ncesi bazal, EST sonrası 10. dakikada alınan pik egzersiz, EST sonrası 1. saat ve EST sonrası 3. saatte alınan numunelerde H-FABP düzeyleri ölçüldü. Ölçümlerin hiçbiri heriki grup arasında farklı değerdi. Herbir grupta belirlenen zaman intervalinde llen H-FABP değerleri ortalamaları bazalden üçüncü saate azalma eğiliminde idi. Sırasıyla pik egzersiz ile bazal (fark 1), 1.saat ile bazal(fark 2), 3.saat ile bazal ölçümler arasındaki (fark 3) farklar grup içinde karşılaştırıldığında KAH grubunda 1. saat ile bazal (fark 2) ve 3.saat ile bazal ölçümler arasındaki fark (fark 3) istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p=0.003$ ve $p=0,000$). Kontrol grubunda ise sadece 3. saat ile bazal ölçümler arasındaki fark(fark 3) istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşıyordu ($p=0,024$). İki grup arasında 3.saat ile bazal ölçümler arasındaki fark (fark 3) karşılaştırıldığında KAH grubunda

üçüncü satteteki azalma kontrol grubuna göre daha fazla idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi($p=0,009$).

Sonuçta tüm hastalarda EST sonrası H-FABP düzeyleri artmadığı gibi düşünülenin aksine azalma eğiliminde idi. Bu azalma 3. saatte istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmasının yanında KAH hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha fazla azalma eğilimindeydi. H-FABP düzeyleri EST’de iskemi olan ve olmayan gruplarda karşılaştırıldığında EST öncesi ve sonrası hiçbir numunede yine iki grup arasında fark yoktu. Bu sonuçlar EST de oluşan miyokardial iskemi ile H-FABP düzeylerinin artmadığını göstermektedir.

Düşündüğümüzün aksine ortaya çıkan azalmanın sebebinin egzersizle ilişkili proteinüri olduğunu düşünmekteyiz. Egzersizle ilişkili proteinüri bilinen bir durumdur ve artmış glomerüler permeabilite ve tubuler reabsorbsiyon kapasitesinin aşılması nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir(133,134). Hafif egzersiz sonrası oluşan proteinürinin baskın olarak glomerüler tipte proteinüri olduğu bildirilmiştir(133). Küçük moleküler ağırlıklı proteinler(<20 kDa) glomerüler kapiller membranı kolayca geçebilirler ve büyük miktarda proksimal tubullerden reabsorbsiyona uğrarlar(135). Standart Bruce protokolü ile egzersiz yaptırılan sağlıklı hastalarda egzersiz sonrası 15 dakika içinde alınan idrar örneğinde albumin kreatinin oranının arttığı ve mikroalbuminüri sınırına ulaştığı, 24 saat sonraki idrar örneğinde ise bu değişikliğin normale döndüğü gösterilmiştir(136).

Sağlıklı kişilerde treadmill EST’de peroksid gibi oksidanların arttığı ve total antioksidan kapasitenin azalmasıyla dengenin oksidatif strese kaydığı gösterilmiştir(137). Egzersizle ilişkili oksidatif stresin postegzersiz proteinüri oluşumuna katkıda bulunan bir faktör olduğu bildirilmiştir(138,139). Sonuç olarak moleküler ağırlığı 15 kDa olan H-FABP’in egzersizle ilişkili proteinüri nedeniyle heriki grupta anlamlı olarak azaldığını düşünmekteyiz.

Aterosklerozun oluşum mekanizmasında hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet, sigara obezite, yaşlanma gibi reaktif oksijen radikalleri üretimini artıran, oksidatif stres ve lipid peroksidasyonu artışına neden olan durumların yer aldığı bilinmektedir(140). Bizim çalışmamızdaki H-FABP’in KAH hastalarında 3. saatte kontrole göre daha fazla azalmasının nedeni aterosklerozun patogenizinde yeralan bu oksidatif stres artışı yada miyokardial iskemiye bağlı oksidatif stres artışına bağlı olarak egzersizle ilişkili proteinürinin daha fazla olması olabilir.

Proteinüri diyabetik nefropatinin karakteristik özelliğidir. Diyabetik hastalarda egzersizle ilişkili proteinürinin değerlendirildiği bir çalışmada, egzersizle ilişkili proteinürinin diyabetlilerde sağlıklı bireylere göre bazaldeki proteinüri gibi daha fazla olduğu gösterilmiştir(141). Bizim çalışmamızdaki KAH grubunda diyabetik hastalar anlamlı olarak

fazladır(KAH grubunda 11(%42,3), kontrol grubunda 2(%10,5) hasta, $p=0,02$). H-FABP'in 3. saatte KAH grubumuzda daha fazla azalmasının sebebi diyabetik hastaların daha fazla olması olabilir. Ancak bu azalmanın kesin mekanizması ve klinik önemi konusunda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Ayrıca H-FABP kalp kasına göre daha az miktarda iskelet kaslarında da bulunur(89). Bu nedenle miyokardial hasar göstergesi olarak H-FABP'in kullanımı kardiyoversiyon, multiorgan yetersizliği, ağır egzersiz gibi kas hasarına neden olan durumlarda da artışı nedeniyle güçleşmektedir(84). Bu problemi aşmak için plazmada miyogloblin /H-FABP oranının kullanılabileceği bildirilmiştir(142,143). EST ağır bir egzersiz değildir ve çalışmamızda görüldüğü üzere, EST gibi bir egzersiz sonrası H-FABP düzeylerinin azalması, böyle bir egzersiz sonrası AKS kuşkusu olan hastalarda ilk saatlerde H-FABP düzeylerinin yükselmemesine ve yanlış negatif sonuçlara neden olabileceğini de düşündürmektedir. Ancak bu konunun da daha detaylı araştırılmasına ihtiyaç vardır.

5.1. Sonuç

Yaptığımız çalışmada H-FABP düzeyleri EST'nde oluşan geçici miyokardiyal iskemi nedeniyle yükselmemiştir. Ayrıca H-FABP düzeyleri bazal değerlere göre yükselmenin aksine düşmüştür. Bu düşüş hem KAH, hemde kontrol grubunda görülmekle birlikte iki grup arasındaki farkda anlamlıdır. Heriki grupta gözlenen azalmanın sebebinin egzersize bağlı proteinüri olduğunu düşünmekteyiz. KAH grubunda görülen daha fazla azalmanın sebebinin ise KAH grubunda artmış oksidatif stresle ilişkili olarak yada bu grupta diyabetik hastaların daha fazla olmasına bağlı olarak egzersizle ilişkili proteinürinin daha belirgin olmasının rol oynayabileceği kanaatindeyiz. Bu nedenle KAH tanısı için EST ile H-FABP ölçümü kombinasyonun EST'nin tanısal performansını iyileştirmede düşündürmektedir.

H-FABP'in AKS tanısında erken bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılabileceğine dair birçok çalışma vardır. Ancak H-FABP'in kalp dışında iskelet kasları gibi dokulardada bulunması nedeniyle ağır egzersiz ve kas hasarı gibi durumlardada yükseklebileceği ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği bildirilmiştir. Bizim çalışmamız ise EST gibi ağır olmayan bir egzersizle H-FABP düzeylerinin düştüğünü, özellikle diyabetik hasta popülasyonun ağırlıkta olduğu KAH grubunda bu düşüşün daha belirgin olduğunu ortaya koymuştur. Bu nedenle AKS şüphesi olup, kısa süre içerisinde ağır olmayan bir egzersiz yapmış olan hastalarda H-FABP düzeylerinin özellikle ilk 3 saat içerisinde azalabileceğini ve yanlış negatif sonuçlara neden olabileceğini düşündürmektedir. Ancak çalışmamızın amacı bu konuyu değerlendirmek olmadığından bu iddiayı destekleyecek detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yaptığımız bu çalışmada EST ile H-FABP ölçümü kombinasyonunun EST'nin tanısal performansını artırmaması, önceki başka biyokimyasal belirteçlerle yapılan çalışmalarda da tatmin edici sonuçlar alınamaması nedeniyle EST'nin değerlendirilmesinde elektrokardiyografik parametreler halen önemli olan yerini korumaktadır. Bizim çalışmamızda önemli bir bulguda egzersiz testinde rutin değerlendirmede dikkate almadığımız aVR derivasyonunun değerlendirilmesi ile elde edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları, aVR'de ST elevasyonunun özellikle yüksek özgüllük ve pozitif prediktif değeri nedeniyle mutlaka değerlendirilmesi gereken bir parametre olduğunu göstermektedir.

6. ÖZET

Amaç: Akut koroner sendrom tanısı ve erken tedavisinde özellikle miyokardial hasar belirteçlerinde sağlanan ilerleme ile önemli bir mesafe alınmıştır. Ancak stabil koroner arter hastalığının noninvaziv tanısında halen eksiklikler mevcuttur. Egzersiz stres testi stabil KAH tanısında en sık kullanılan tanı metodu olmakla beraber göreceli düşük duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle eksiklikleri vardır. Daha önceki çalışmalarda miyokardial hasar belirteçlerinin EST’de oluşan geçici miyokard iskemisinden etkilenip etkilenmediğine dair birçok çalışma yapılmıştır. Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein(H-FABP) ise son yıllarda AKS tanısında kullanılmaya başlanan yeni bir biyokimyasal belirteçtir. Daha önceki yapılan çalışmalarda H-FABP’in acil servislerde AKS tanısında kullanılabileceği gösterilmiştir. Ancak stabil KAH tanısında kullanımı kullanımı konusu yeterince araştırılmamıştır. Yaptığımız bu çalışmada; i) EST ile indüklenen miyokardial iskeminin H-FABP düzeylerini artırıp artırmadığını, ii) Eğer artırıyor ise bu bulguların EST verileri ile kombinasyonunun EST’nin diyagnostik performansını artırıp artırmayacağını değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya koroner anjiyografi yapılmış olup en az bir major koroner arterinde %70 ve üzerinde darlığı olan 26 hasta ve koroner arterleri normal bulunan 21 hasta olmak üzere toplam 47 hasta alındı. Tüm hastalara Bruce Protokolü ile EST yapıldı. Hastalardan Troponin I, H-FABP ölçümleri yapılması için EST’nin hemen öncesi(bazal), EST sonlandırıldıktan sonra 10-15. dakikalar arası(pik), EST sonrası birinci 1. saat ve EST sonrası 3. saatlerde 4ml kan antekübital vene yerleştirilen kateter yoluyla alındı. Alınan numunelerden bazal ve 3. saat numunelerinde cTnI, bazal, pik, 1. saat, 3. saat numunelerinde H-FABP ölçümü ELISA yöntemiyle yapıldı. Elde edilen veriler gruplar arasında ve her grupta egzersiz öncesi ve sonrası farklı zaman periyodları arasında karşılaştırıldı. Parametrelerdeki değişikliklerin egzersiz stres testi parametreleri ile ilişkisi analiz edildi. Tanımlayıcı bulgular ortalama $\pm$ standart sapma ve yüzdelerle ifade edildi. İstatistiksel analizde Student’s T Testi, Mann-Whitney U, Friedman Testi, Bonferoni düzeltmeli Wilcoxon Testi ve Ki-kare Testi kullanıldı. P değerinin $<0,05$ olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Hasta grupları karşılaştırıldığında yaş, BMI, HT, aile öyküsü, hiperkolesterolemi yönünden fark yok iken erkek cinsiyet, sigara,DM, geçirilmiş MI, beta bloker kullanımı KAH grubunda anlamlı olarak fazla idi. ≥ 1 mm ST depresyonu heriki grup arasında istatistiki olarak farklı değildi($p=0,157$). 1mm ST depresyonu($p=0,004$), upslopping ST depresyonu($p=0,000$) kontrol grubunda fazla iken, 2 ve 3mm ST depresyonu($p=0,004$), ≥ 5 derivasyonda ST depresyonu($p=0,002$), downslopping ST depresyonu($p=0,000$), aVR’de ST elevasyonu($p=0,004$) KAH grubunda anlamlı olarak fazla idi. Heriki grupta bazal cTnI

ölçümleri arasında fark yoktu($p=0,827$). EST sonrası 3.saatteki cTnI ölçümlerinde KAH grubunda cTnI anlamlı olarak daha yüksekti($p=0,027$). Herbir grupta belirlenen zaman intervalinde ölçülen H-FABP değerleri ortalamaları beklenenin aksine bazalden üçüncü saate azalma eğiliminde idi. Sırasıyla pik egzersiz ile bazal (fark 1), 1.saat ile bazal(fark 2), 3.saat ile bazal ölçümler arasındaki farklar(fark 3) grup içinde karşılaştırıldığında heriki grupta 3.saat ile bazal ölçümler arasındaki fark (fark 3) istatistiksel olarak anlamlıydı(KAH grubu ve kontrol için sırasıyla $p=0,000$, $p=0,024$). Heriki grubun 3.saat ile bazal arasındaki farkları(fark 3) karşılaştırıldığında KAH grubunda 3.saat ile bazal ölçüm arasındaki fark kontrol grubundan daha fazlaydı($p=0,009$).

Sonuç: Yaptığımız çalışmada H-FABP düzeylerinin EST de oluşan geçici miyokardial iskemi nedeniyle yükselmediğini, beklenenin aksine bazal değerlere göre azaldığını tespit ettik. Bu azalma heriki grupta EST sonrası 3.saatte istatistiki olarak anlamlılığa ulaşmanın yanında KAH grubunda anlamlı olarak daha fazlaydı. Heriki grupta gözlenen azalmanın sebebinin egzersize bağlı proteinüri olduğunu düşünmekteyiz. KAH grubunda görülen daha fazla azalmanın sebebinin ise KAH grubunda artmış oksidatif stresle ilişkili olarak yada bu grupta diyabetik hastaların daha fazla olmasına bağlı olarak egzersizle ilişkili proteinürinin daha belirgin olmasının rol oynayabileceği kanaatindeyiz. Bu nedenle KAH tanısı için EST ile H-FABP ölçümü kombinasyonun EST'nin tanısal performansını iyileştirmediğini düşünmekle beraber, beklenin aksine görülen azalmanın mekanizması ve klinik önemine dair daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, Egzersiz Stres Testi, Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein

7. SUMMARY

Aims: There has been great advances in diagnosis and treatment of Acute Coronary Syndromes (ACS), especially by novel markers of myocardial damage, but there still exists much deficiencies about non invasive methods for detecting stable coronary artery disease (CAD). Exercise Stress Test (EST), while being the most frequently used method, is not gold standart test because its relative low sensitivity and specificity. There are many studies evaluating whether or not markers of myocardial damage are influenced by temporary ischeamia genereated by EST. Heart type fatty acid binding protein (H-FABP) is a novel marker used in diagnosis of ACS, which was shown to be useful in diagnosis of ACS in previous studies, but its role in detecting stable CAD remains unclear. In this study, we evaluated; i)H-FABP levles are increased or not by EST induced ischeamia, ii)if increased, whether combining this data with EST results increases diagnostic accuracy of EST.

Materials and Methods: We enrolled 47 patients, 26 of which had equal or greater than 70% stenosis in at least one major coronary artery and 21 had normal coronary anatomy on coronary angiography. EST is applied to all patients according to Bruce protocol. In order to obtain Troponin I (cTnI) and H-FABP levels, venous blood is drawn by means of catheter placed into antecubital vein, before EST (basal), 10-15 minutes after EST (peak), 1 hour after the test and 3 hours after the test. cTnI is measured in basal and 3rd hour samples, whereas H-FABP is measured in basal, peak, first and third hour samples by ELISA. Data obtained by these measures is then compared among different groups and different time periods in each group. The interaction between biomarker levels and stres test parameters is analyzed. Definitive findings are expressed as mean standard deviations and percentages. Student's T Test, Mann-Whitney U, Friedman Test, Bonferoni corrected Wilcoxon Test and Ki-Square Tests are used for statistical analysis and p value lower than 0.05 is accepted as statistically significant.

Results: There was no difference on age, body mass index (BMI), hypercholesterolemia, hypertension and family history among groups, but male sex, smoking, diabetes, prior myocardial infarction (MI) and use of beta blockers were significantly higher in CAD positive group. ST depression greater than 1 mm was similar in both group (p:0.157). ST depression of 1 mm (p:0.004) and upslopping ST depression (p:0.000) were higher in control group, whereas ST depression of 2 and 3 mm (p:0.004), ST depression in equal or more than five leads (p:0.002), downslopping ST depression (p:0.000), ST elevation on aVR (p:0.004) were statistically significantly higher in CAD (+) group. There was no difference in basal cTnI levels among both groups (p:0.827). Third hour cTnI levels were significantly higher among

patients with CAD ($p:0.027$). In each group, H-FABP levels measured at predetermined intervals, were unexpectedly decreasing from basal to third hour. When the differences between peak exercise and basal (difference 1), first hour and basal (difference 2), third hour and basal (difference 3) are compared in each group, the difference between third hour and basal (difference 3) was statistically significant (for CAD+ group and control group; $p:0.000$ and $p:0.024$ respectively). When compared for both groups, the difference between the third hour and basal (difference 3), was greater in CAD+ group than control group ($p:0.009$).

Conclusion; We noticed that H-FABP levels are not increasing by EST induced ischemia, conversely it decreases compared to baseline values. This decrease reaches statistical significance at third hour and is significantly greater in CAD+ group. We concluded that this decrease was due to exercise induced proteinuria. We also consider the greater decrease in CAD+ group is due to increased oxidative stress and greater number of diabetic patients in this group. Therefore, for diagnosis of stable CAD, H-FABP measurements with EST, does not improve diagnostic accuracy of the test. The clinical significance and mechanism behind the decreasing levels of H-FABP need further detailed studies.

Key words; Coronary artery disease, exercise stress test, Heart Type Fatty Acid Binding Protein.

8. KAYNAKLAR

1. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics—2006 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:e85-e151.
2. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, et al. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2001;29:8-19.
3. Kannel WB, Feinleib M, Natural history of angina pectoris in the Framingham Study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol*. 1972;29:154-163.
4. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F et al Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006;27:1341-81
5. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina –summary article : a report of the American Collage of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:159-68
6. Lauer M, Froelicher ES, Williams M, Kligfield P. 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 ;112:771-6.
7. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006;367:579–588.
8. Kanagala R, Sudden Cardiac Death. Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook 3rd Edition USA:Mayo Clinic Scientific Press And Informa Healthcare 2007;493-505
9. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O’Connell J et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996;93:841-842
10. Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Bussani R, Dobrina A, Camilot D, Feroce F et al. Increased myocardial apoptosis in patients with unfavorable left ventricular remodeling and early symptomatic post-infarction heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:753-60.
11. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm> (Son Erişim Tarihi 20.12.2009)
12. Christie LG Jr, Conti CR. Systematic approach to evaluation of angina-like chest pain: pathophysiology and clinical testing with emphasis on objective documentation of myocardial ischemia. *Am Heart J*. 1981;102:897-912.
13. Diamond AG. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574–575.
14. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350-1358.
15. Pryor DB, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Rosati RA. Estimating the likelihood of significant coronary artery disease. *Am J Med*. 1983;75:771-80.
16. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE Jr et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1993 ;118:81-90.
17. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing A Report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). www.acc.org/clinical/guidelines/exercise/dirIndex.htm.

18. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ et al. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:862–879.

19. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography *Eur Heart J* 2003;24:789–800.

20. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines 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 on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999;33:2092–2197.

21. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:521–547.

22. Underwood SR, Anagnostopoulos C, Cerqueira M, Ell PJ, Flint EJ, Harbinson M et al Myocardial perfusion scintigraphy: the evidence. *Eur J Nucl Med Mol Imag*;2004;31:261–291.

23. Marwick HT. Current status of stress echocardiography for diagnosis and prognostic assessment of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1998;9:411–426.

24. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:827–832.

25. Daly C, Saravanan P, Fox K. Is calcium the clue? *Eur Heart J* 2002;23:1562–1565.

26. O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R et al. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:326–340.

27. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:552–557.

28. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grunenfelder J, Marincek B et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 2005;26:1482–1487.

29. Pollock ML, Franklin BA, Balady GJ, Chaitman BL, Fleg JL, Fletcher B et al. AHA Science Advisory. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: benefits, rationale, safety, and prescription: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association; Position paper endorsed by the American College of Sports Medicine. *Circulation*. 2000 ;101(7):828-33.

30. Chaitman BR. Exercise Stress Testing In: Braunwald's Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th Edition , Saunders Company Philadelphia 2008 pp:195-226

31. Correia LC, Lakatta EG, O'Connor FC, Backer LC, Clulow J, Townsend S et al. Attenuated cardiovascular reserve during prolonged submaximal cycle exercise in healthy older subjects. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1290-7.

32. Fleg JL, Morrell CH, Bos AG, Brant LJ, Talbot LA, Wright JG et al. Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. *Circulation* 2005;112:674-82

33. Cohn JN (ed): Quantitative exercise testing for the cardiac patient: The value of monitoring gas Exchange: Introduction. *Circulation* 1987; 76 (suppl. VI):1-2
34. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104:1694-740.
35. Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 1990 ;82:2286-322.
36. Myers J, Froelicher VF, Optimizing the exercise test for pharmacological investigations. *Circulation* 1990; 82:1839-1846.
37. Hambrecht RP, Schuler GC, Muth T, Grunze MF, Marburger CT, Niebauer J et al. Greater diagnostic sensitivity of treadmill versus cycle exercise testing of asymptomatic men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 70(2):141-146.
38. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J*. 1973;85:546-62.
39. Stuart RJ Jr, Ellestad MH. National survey of exercise stress testing facilities. *Chest* 1980;77:94-7.
40. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007 ;28:1598-660.
41. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008;29:2909-45.
42. Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation*. 1989 ;80:87-98.
43. Bogaty P, Dagenais GR, Cantin B, Alain P, Rouleau JR. Prognosis in patients with a strongly positive exercise electrocardiogram. *Am J Cardiol*. 1989 ;64:1284-8.
44. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:793-800.
45. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Chaitman BR, Sheffield LT, Ferguson JC. et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1984;3:772-9.
46. Dubach P, Froelicher VF, Klein J, Oakes D, Grover-McKay M, Friis R. Exercise-induced hypotension in a male population. Criteria, causes, and prognosis. *Circulation*. 1988;78:1380-7.
47. McHam SA, Marwick TH, Pashkow FJ, Lauer MS. Delayed systolic blood pressure recovery after graded exercise: an independent correlate of angiographic coronary disease. *J Am Coll Cardiol*. 1999;3:754-9.
48. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA* 1999;281:524-9.
49. Sullivan M, Atwood JE, Myers J, Feuer J, Hall P, Kellerman B. et al. Increased exercise capacity after digoxin administration in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1989;13:1138-43.
50. Goldschlager N, Selzer A, Cohn K. Treadmill stress tests as indicators of presence and severity of coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1976;85:277-86.
51. Chaitman BR, Bourassa MG, Wagnart P, Corbara F, Ferguson RJ. Improved efficiency of treadmill exercise testing using a multiple lead ECG system and basic hemodynamic exercise response. *Circulation*. 1978;57:71-9.
52. Nosratian FJ, Froelicher VF. ST elevation during exercise testing. *Am J Cardiol*. 1989;63:986-8.

53. Mark DB, Hlatky MA, Lee KL, Harrell FE Jr, Califf RM, Pryor DB. Localizing coronary artery obstructions with the exercise treadmill test. *Ann Intern Med.* 1987;106:53-5.
54. Kishida H, Cole JS, Surawicz B. Negative U wave: a highly specific but poorly understood sign of heart disease. *Am J Cardiol.* 1982;49:2030-6.
55. Nohara R, Kambara H, Suzuki Y, Tamaki S, Kadota K, Kawai C. et al. Septal Q wave in exercise testing: evaluation by single-photon emission computed tomography. *Am J Cardiol.* 1985;55:905-9.
56. Morales-Ballejo H, Greenberg PS, Ellestad MH, Bible M. Septal Q wave in exercise testing: angiographic correlation. *Am J Cardiol.* 1981;48:247-51.
57. Bogaty P, Guimond J, Robitaille NM, Rousseau L, Simard S, Rouleau JR. et al. A reappraisal of exercise electrocardiographic indexes of the severity of ischemic heart disease: angiographic and scintigraphic correlates. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1497-504.
58. Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:1107-9.
59. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH: The role of the troponins and other markers of myocardial nekrosis in risk stratification. In Topol E. *Acute Coronary Syndromes*. Second ed. New York. Marcel Dekker 2001:329-72
60. Newby LK, Gibler B, Christenson RH. Serum markers for diagnosis and risk stratification in acute coronary syndromes, ed; Cannon CP, Humana Pres, NJ,1999:147-71.
61. Saffe AS, Davidenko J. Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction in Cardiology, ed; Crawford MH, Dimarco JP, Mosby, London; 2001: 137-38.
62. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996;335:1342–1349.
63. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108:275–281.
64. Perna ER, Macin SM, Canella JP, Augier N, Stival JL, Cialzeta JR. et al. Ongoing myocardial injury in stable severe heart failure: value of cardiac troponin T monitoring for high-risk patient identification. *Circulation.* 2004;110:2376-82.
65. Galvani M, Ferrini D, Ottani F, Eisenberg PR. Early risk stratification of unstable angina/non-Q myocardial infarction: biochemical markers of coronary thrombosis. *Int J Cardiol.* 1999;68:S55-61.
66. Piper HM, Schwartz P, Spahr R, Hutter JF, Speickermann PG. Early enzyme release from myocardial cells is not due to irreversible cell damage. *J Mol Cell Cardiol* 1984;16:385-388.
67. Koller A. Exercise-induced increases in cardiac troponins and prothrombotic markers. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:444–8.
68. Fearon WF, Lee FH, Froelicher VF. Does elevated cardiac troponin I in patients with unstable angina predict ischemia on stress testing? *Am J Cardiol* 1999;84: 1440-2.
69. Eryol NK, Başar E, Ozdoğan I, Cicek Y, Abaci A, Oguzhan A ve ark. Should troponin-T be assessed during exercise stress testing in patients with stable angina pectoris? *Anadolu Kardiyol Derg.* 2002;2:132-7.
70. Schulz O, Paul-Walter C, Lehmann M, Abraham K, Berghöfer G, Schimke I. et al. Usefulness of detectable levels of troponin, below the 99th percentile of the normal range, as a clue to the presence of underlying coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2007;100:764-9.
71. Heyndrickx GR, Amano J, Keena T, Fallon JT, Patrick TA, Manders WT. et al. Creatine kinase release not associated with myocardial necrosis after short periods of coronary artery occlusion in conscious baboons. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:1299-1303.
72. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. Novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311–5.
73. 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. *Eur J Biochem* 2001;268:42–7.

74. Aslan D, Apple FS. Ischemia modified albumin: clinical and analytical update. *Lab Med* 2004;35:1–5.
75. Wu AHB. The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. *MLO Med Lab Obs* 2003;6:36–40.
76. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AHB, Holtman V, Painter P, et al. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicentric study. *Clin Chem* 2001;47:464–70.
77. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003;49:581–5.
78. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, Collinson PO, Kaski JC. 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.
79. Sinha MK, Gaze DC, Tippins JR, Collinson PO, Kaski JC. Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2003;107:2403–5.
80. Quiles J, Roy D, Gaze D, Garrido IP, Avanzas P, Sinha M. et al. Relation of ischemia modified albumin (IMA) levels following elective angioplasty for stable angina pectoris to duration of balloon-induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2003;92:322–4.
81. Sbarouni E, Georgiadou P, Theodorakis GN, Kremastinos DT . Ischemia-modified albumin in relation to exercise stress testing. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2482-4.
82. Kalay N, Cetinkaya Y, Basar E, Muhtaroglu S, Ozdogru I, Gul A. et al. Use of ischemia-modified albumin in diagnosis of coronary artery disease. *Coron Artery Dis*. 2007;18:633-7.
83. Glatz JF, van der Vusse GJ. Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance. *Prog Lipid Res* 1996;35:243– 82.
84. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta*. 2005;352:15-35.
85. Sambandam N, Lopaschuk GD. AMP-activated protein kinase (AMPK) control of fatty acid and glucose metabolism in the ischemic heart. *Prog Lipid Res* 2003;42:238– 56.
86. Glatz JF, van Breda E, Keizer HA, de Jong YF, Lakey JR, Rajotte RV, et al. Rat heart fatty acid-binding protein content is increased in experimental diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;199:639– 46.
87. Shearer J, Fueger PT, Rottman JN, Bracy DP, Binas B, Wasserman DH. Heart-type fatty acid-binding protein reciprocally regulates glucose and fatty acid utilization during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288:E292-7
88. Storch J, Thumser AE. The fatty acid transport function of fatty acid-binding proteins. *Biochim Biophys Acta*. 2000;1486:28-44.
89. Zschieche W, Kleine AH, Spitzer E, Veerkamp JH, Glatz JF. Histochemical localization of heart-type fatty acid-binding protein in human and murine tissues. *Histochem Cell Biol* 1995;103:147– 56.
90. Maatman RG, van de Westerlo EM, van Kuppevelt TH, Veerkamp JH. Molecular identification of the liver- and the heart-type fatty acid-binding proteins in human and rat kidney. Use of the reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Biochem J* 1992;288:285–90.
91. Pelsers MM, Hanhoff T, van der Voort D, Arts B, Peters M, Ponds R. et al. Tissue specific types of fatty acid-binding proteins, B- and H-FABP, as novel markers for detection of brain injury. *Clin Chem* 2004;50:1568–75.
92. Pelsers MM, Chapelle JP, Knapen M, Vermeer C, Muijtjens AM, Hermens WT. et al. Influence of age and sex and day-today and within-day biological variation on plasma concentrations of fatty acid-binding protein and myoglobin in healthy subjects. *Clin Chem* 1999;45:441– 3.
93. Ishii J, Wang JH, Naruse H, Taga S, Kinoshita M, Kurokawa H. et al. Serum concentrations of myoglobin vs human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 1997;43:1372-8.
94. Chan CP, Sanderson JE, Glatz JF, Cheng WS, Hempel A, Renneberg R. A superior early myocardial infarction marker Human heart-type fattyacid-binding protein. *Z Kardiol* 2004;93:388-97.

95. Glatz JF, van Bilsen M, Paulussen RJ, Veerkamp J, van der Vusse GJ, Reneman RS. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta* 1988;961:148– 52.
96. Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K, Nishimura S, Kawamura K. Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 1991;24:195– 201.
97. Kleine AH, Glatz JF, van Nieuwenhoven FA, van der Vusse GJ. Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem* 1992;116:155–62.
98. Nakata T, Hashimoto A, Hase M, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology* 2003;99:96–104.
99. Ishii J, Wang JH, Naruse H, Taga S, Kinoshita M, Kurokawa H et al. Serum concentrations of myoglobin vs human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem*. 1997;43(8):1372-8.
100. Ruzgar O, Bilge AK, Bugra Z, Umman S, Yilmaz E, Ozben B et al. The use of human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic biochemical marker of myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome, and its comparison with troponin-T and creatine kinase-myocardial band. *Heart Vessels*. 2006;21:309-14
101. Okamoto F, Sohmiya K, Ohkaru Y, Kawamura K, Asayama K, Kimura H, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acidbinding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:231–8.
102. Ghani F, Wu AH, Graff L, Petry C, Armstrong G, Prigent F et al. Role of heart-type fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2000;46:718– 9.
103. Ishii J, Ozaki Y, Lu J, Kitagawa F, Kuno T, Nakano T et al. Prognostic value of serum concentration of heart-type fatty acid-binding protein relative to cardiac troponin T on admission in the early hours of acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2005;51:1397-404
104. O'Donoghue M, de Lemos JA, Morrow DA, Murphy SA, Buross JL, Cannon CP et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114:550-7.
105. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta*. 2005;352:15-35
106. de Lemos JA, Antman EM, Morrow DA, Llevadot J, Giugliano RP, Coulter SA et al. Heart-type fatty acid binding protein as a marker of reperfusion after thrombolytic therapy. *Clin Chim Acta* 2000;298:85– 97.
107. de Groot MJ, Muijtjens AM, Simoons ML, Hermens WT, Glatz JF . Assessment of coronary reperfusion in patients with myocardial infarction using fatty acid binding protein concentrations in plasma. *Heart*. 2001 ;85:278-85.
108. Fransen EJ, Maessen JG, Hermens WT, Glatz JF. Demonstration of ischemia-reperfusion injury separate from postoperative infarction in coronary artery bypass graft patients. *Ann Thorac Surg* 1998;65:48 – 53.
109. Petzold T, Feindt P, Sunderdiek U, Boeken U, Fischer Y, Gams E. Heart-type fatty acid-binding protein (hFABP) in the diagnosis of myocardial damage in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2001;19:859– 6
110. Setsuta K, Seino Y, Ogawa T, Arao M, Miyatake Y, Takano T. Use of cytosolic and myofibril markers in the detection of ongoing myocardial damage in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2002;113:717–22.
111. Komamura K, Sasaki T, Hanatani A, Kim J, Hashimura K, Ishida Y et al. Heart-type fatty acid binding protein is a novel prognostic marker in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart*. 2006 ;92:615-8
112. Setsuta K, Seino Y, Kitahara Y, Arau M, Ohbayashi T, Takano T et al. Elevated levels of both cardiomyocyte membrane and myofibril damage markers predict adverse outcomes in patients with chronic heart failure. *Circ J*. 2008;72:569-74.

113. Niizeki T, Takeishi Y, Arimoto T, Takabatake N, Nozaki N, Hirono O et al. Heart-type fatty acid-binding protein is more sensitive than troponin T to detect the ongoing myocardial damage in chronic heart failure patients. *J Card Fail.* 2007;13:120-7.
114. Hazui H, Negoro N, Nishimoto M, Muraoka H, Murai M, Takeshita H et al. Serum heart-type fatty acid-binding protein concentration positively correlates with the length of aortic dissection. *Circ J.* 2005 ;69:958-61.
115. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jackle S et al. Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002;106:1263–1268.
116. Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: a meta-analysis. *Circulation* 2007;116:427–433.
117. Kaczynska A, Pelsers MM, Bochowicz A, Kostrubiec M, Glatz JF, Pruszczyk P. Plasma heart-type fatty acid binding protein is superior to troponin and myoglobin for rapid risk stratification in acute pulmonary embolism. *Clin Chim Acta* 2006;371:117–123.
118. Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2007;28:224–229.
119. Gedikli O, Ozturk S, Yilmaz H, Baykan M, Kiris A, Durmus I et al. Relationship between arterial stiffness and myocardial damage in patients with newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2008 Sep;21:989-93.
120. ElGhandour AH, Sorady ME, Azab S, ElRahman M. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic marker of doxorubicin cardiac toxicity. *Hematology Reviews* 2009;1;29-32.
121. Weber M, Dill T, Arnold R, Rau M, Ekin O, Müller KD et al. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. *Am Heart J.* 2004 ;148:612-20.
122. Kim BS, Lee HJ, Shin HS, Yoon JH, Lee HY, Kim BJ et al. Presence and severity of coronary artery disease and changes in B-type natriuretic peptide levels in patients with a normal systolic function. *Transl Res.* 2006;148:188-95.
123. Lochner A. Sarcolemmal permeability changes during ischaemia and reperfusion: release of survival factors. *Cardiovasc Res.* 2008;79:545-6.
124. Askenasy N, Vivi A, Tassini M, Navon G, Farkas DL. NMR spectroscopic characterization of sarcolemmal permeability during myocardial ischaemia and reperfusion. *J Mol Cell Cardiol* 2001;33:1420–1433.
125. Chu WW, Dieter RS, Stone CK. A review of clinically relevant cardiac biochemical markers. *WMJ.* 2002;101:40-8.
126. Sketch MH, Mohiuddin SM, Nair CK, Mooss AN, Runco V. Automated and nomographic analysis of exercise tests. *JAMA* 1980;243:1052-5.
127. Nair CK, Aronow WS, Sketch MH, Pagano T, Lynch JD, Mooss AN 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 ;1:1201-6.
128. Furuse T, Mashiba H, Jordan JW, O'Donnell J, Morris SN, McHenry PL. Usefulness of Q-wave response to exercise as a predictor of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:57-60.
129. Halon DA, Mevorach D, Rodeanu M, Lewis BS. Improved criteria for localization of coronary artery disease from the exercise electrocardiogram. *Cardiology* 1994;84:331-338.
130. Michaelides AP, Psomadaki ZD, Richter DJ, Dilaveris PE, Andrikopoulos GK, Stefanadis C et al. Significance of exercise-induced simultaneous ST-segment changes in lead aVR and V5. *Int J Cardiol.* 1999;71:49-56.
131. Liyan C, Jie Z, Xiaozhou H. Prognostic value of combination of heart-type fatty acid-binding protein and ischemia-modified albumin in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values. *J Clin Lab Anal.* 2009;23:14-8.
132. Tambara K, Fujita M, Miyamoto S, Doi K, Nishimura K, Komeda M. Pericardial fluid level of heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) is an indicator of severe myocardial ischemia. *Int J Cardiol.* 2004;93:281-4.
133. Poortmans JR. Postexercise proteinuria in humans. Facts and mechanisms. *JAMA.* 1985 11;253:236-40.

134. Poortmans JR. Evidence of increased glomerular permeability to proteins during exercise in healthy men. *Contrib Nephrol*. 1988;68:136-40.
135. Carrol MF, Temte JL. Proteinuria in adults: a diagnostic approach. *Am Fam Physician* 2000;62;1333-40.
136. Heathcote KL, Wilson MP, Quest DW, Wilson TW. Prevalence and duration of exercise induced albuminuria in healthy people. *Clin Invest Med*. 2009;32;E261-5.
137. Demirbağ R, Yilmaz R, Güzel S, Celik H, Koçyigit A, Ozcan E. Effects of treadmill exercise test on oxidative/antioxidative parameters and DNA damage. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2006;6:135-40.
138. Gündüz F, Sentürk UK. The effect of reactive oxidant generation in acute exercise-induced proteinuria in trained and untrained rats. *Eur J Appl Physiol*. 2003;90:526-32.
139. Sentürk UK, Kuru O, Koçer G, Gündüz F. Biphasic pattern of exercise-induced proteinuria in sedentary and trained men. *Nephron Physiol*. 2007;105:22-32.
140. Schindler TH, Nitzsche EU, Munzel T, Olschewski M, Brink I, Jeserich M et al. Coronary vasoregulation in patients with various risk factors in response to cold pressor testing: contrasting myocardial blood flow responses to short- and long-term vitamin C administration. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:814-22.
141. Agarwal RP, Thanvi I, Vachhani G, Kochar DK, Rastogi A. Exercise induced proteinuria as an early indicator of diabetic nephropathy. *J Assoc Physicians India*. 1998;46:772-4.
142. Van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig WH, Hermens WT, Kragten HA, Maessen JG, et al. Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid-binding protein. *Circulation* 1995;92:2848–54.
143. Petzold T, Feindt P, Sunderdiek U, Boeken U, Fischer Y, Gams E. Heart-type fatty acid-binding protein (hFABP) in the diagnosis of myocardial damage in coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 2001;19:859– 64.

9. TEŞEKKÜR

Yetişmemdeki emek ve fedakârlıkta, en büyük paya sahip olan aileme, uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri yakın ilgi, destek ve değerli katkılarından dolayı başta Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Hasan GÖK olmak üzere tüm öğretim üyelerine, uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan onur duyduğum Kardiyoloji Anabilim Dalı araştırma görevlilerine ve tüm Kardiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına,

Tez hazırlama sürecinde destek, deneyim ve değerli katkılarını esirgemeyen başta tez danışmanım sayın Doç. Dr. Mehmet TOKAÇ'a, tez çalışmamın biyokimyasal ölçümler kısmı için desteklerini esirgemeyen Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Yrd. Doç. Dr. Aysel KIYICI'ya, istatistiksel analizler kısmı için karşılıksız desteğinden dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı araştırma görevlisi Dr. Mehmet UYAR'a, kliniğimizin egzersiz stres testi laboratuvarı çalışanlarına teşekkür ederim.

Saygılarımla

Dr. Hatem ARI