



T. C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER ARTER HASTALIĞI TANISINDA EFOR TESTİ  
ve İSKEMİ-MODİFİYE ALBUMİNİN BİRLİKTE  
KULLANIMI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. YAKUP ÇETİNKAYA

KAYSERİ-2006



T. C.  
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

KORONER ARTER HASTALIĞI TANISINDA EFOR TESTİ  
ve İSKEMİ-MODİFİYE ALBUMİNİN BİRLİKTE  
KULLANIMI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. YAKUP ÇETİNKAYA

Danışman  
Prof.Dr. EMRULLAH BAŞAR

KAYSERİ-2006

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

KISALTMALAR.....	ii
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
ÖZET .....	vii
ABSTRACT.....	ix
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER .....	3
HASTALAR VE YÖNTEM.....	21
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA .....	32
SONUÇLAR.....	42
KAYNAKLAR .....	44
TEZ ONAY SAYFASI.....	53

## KISALTMALAR

<b>ACC</b>	: İng. American Collage of Cardiology
<b>AD</b>	: Anlamalı değil (istatistikte)
<b>AHA</b>	: İng. American Heart Association
<b>AKS</b>	: Akut Koroner Sendrom
<b>Alb</b>	: Albumin
<b>AMİ</b>	: Akut Miyokard İnfarktüsü
<b>AS</b>	: Ateroskleroz
<b>BNP</b>	: İng.B-Tipi Natriüretik Peptit
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>BUN</b>	: Kan Üre Nitrojeni
<b>CK</b>	: Kreatin Kinaz
<b>CK-MB</b>	: Kreatin Kinaz MB izoformu
<b>Crea</b>	: Creatinin
<b>CRP</b>	: C-Reaktif Protein
<b>cTn</b>	: İng. Kardiyak Troponin
<b>DKB</b>	: Diyastolik Kan Basıncı
<b>DM</b>	: Diyabetes Mellitus
<b>DTT</b>	: Dithiothretiol
<b>EF</b>	: Ejeksiyon Fraksiyonu
<b>EKG</b>	: Elektrokardiyografi
<b>EST</b>	:Egzersiz Stres Testi
<b>FDA</b>	: İng. USA Food and Drug Administarition

<b>Glu</b>	: Kan Şekeri
<b>HDL</b>	: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>İMA</b>	: İskemi-Modifiye Albumin
<b>İMAEÖ</b>	: Efor öncesi İskemi-Modifiye Albumin düzeyi
<b>İMAES</b>	: Efor sonrası İskemi-Modifiye Albumin düzeyi
<b>İSA</b>	: İnsan serum albumini
<b>K</b>	: Potasyum
<b>KAH</b>	: Koroner Arter Hastalığı
<b>KAG</b>	: Koroner Anjiyografi
<b>KB</b>	: Kan Basıncı
<b>km</b>	: Kilometre
<b>Kol</b>	: Kolesterol
<b>LDH</b>	: Laktik Dehidrogenaz
<b>LDL</b>	: Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>MET</b>	: Metabolik Eşdeğer
<b>mg</b>	: Miligram
<b>Mİ</b>	: Miyokard İnfarktüsü
<b>mm</b>	: Milimetre
<b>mmHg</b>	: Milimetre Civa
<b>mV</b>	: Milivolt
<b>myo</b>	: İng.Miyoglobin
<b>Na</b>	: Sodyum
<b>NKA</b>	: Normal koroner arterler

<b>NSTEMI</b>	: İng. Non-ST-Elevation Myocardial Infarction, ST Segment Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü
<b>OH<sup>-</sup></b>	: İng. Hidroksil radikali
<b>RBBB</b>	: İng. Sağ dal bloğu
<b>SKB</b>	: Sistolik Kan Basıncı
<b>STEMI</b>	: İng. ST-Elevation Myocardial Infarction, ST Segment Elevasyonu Olan Miyokard İnfarktüsü
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>USAP</b>	: İng. Anstabil Anjina Pektoris, Kararsız Anjina
<b>VT</b>	: Ventriküler Taşikardi

## TABLO LİSTESİ

### Sayfa No

<b>Tablo 1 :</b> Koroner arter hastalığının invazif olmayan tanı yöntemleri.....	7
<b>Tablo 2 :</b> Efor testinin endikasyonları.....	9
<b>Tablo 3 :</b> Klinik önemi olan metabolik eşdeğerler.....	10
<b>Tablo 4 :</b> Efor testini sonlandırma endikasyonları.....	11
<b>Tablo 5 :</b> EST' de kötü prognoz ve çok damar hastalığı göstergeleri.....	15
<b>Tablo 6 :</b> Efor testinin kontrendike olduğu durumlar.....	16
<b>Tablo 7:</b> Hastaların demografik özellikleri.....	25
<b>Tablo 8:</b> Efor testi sonuçlarıyla İMAEÖ ve İMAES karşılaştırılması.....	26
<b>Tablo 9:</b> Efor testi sonuçlarının KAH ve NKA' da karşılaştırılması.....	27
<b>Tablo 10:</b> KAH ve NKA' lı hastalarda efor testi sonuçlarıyla İMAEÖ ve İMAES karşılaştırılması.....	30

## ŞEKİL LİSTESİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Şekil 1:</b> Egzersize bağlı normal EKG bulguları .....	12
<b>Şekil 2:</b> Egzersize bağlı anormal EKG bulguları.....	13
<b>Şekil 3:</b> Normal insan serum albuminin yapısı.....	17
<b>Şekil 4:</b> Oksijen radikallerinin oluşması.....	18
<b>Şekil 5:</b> İskemi Modifiye Albumin oluşması.....	19
<b>Şekil 6:</b> Kardiyak belirteçlerin zamansal değişimi.....	20
<b>Şekil 7:</b> İMAEÖ ve İMAES düzeylerinin KAH ve NKA' lı hastalarda karşılaştırılması.....	31
<b>Şekil 8:</b> KAH' lı hastalarda İMAEÖ ve İMAES.....	31



## ÖZET

**Amaç:** İskemi modifiye albumin (İMA) son yıllarda akut koroner sendrom (AKS) tanısında kullanılmaya başlanan yeni bir belirteçtir. Daha önceki yapılan çalışmalarda İMA' nın acil servislerde AKS tanısında kullanılabileceği gösterilmiştir. Fakat kararlı koroner arter hastalığında kullanımı ile ilgili literatürde herhangi bir bilgi yoktur. Bu çalışmada efor testi sonrası İMA' nın serum düzeylerinin test sırasında oluşabilecek miyokardiyal iskemiye bağlı yükselip yükselmediği araştırıldı. Efor öncesi ve sonrası İMA değerleriyle Koroner anjiyografi (KAG) bulguları karşılaştırılmıştır.

**Materyal ve Metot:** Çalışmaya kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı sebebiyle gelen ve efor testi pozitif kabul edilen 50 hasta alındı. Hastaların ilk kabullerinde başlangıç EKG' leri çekildi ve efor testi öncesi İMA düzeyleri için kan alındı. Hastalardan efor testinden sonra 30–60 dakika içinde İMA için tekrar kan alındı. İMA albumin kobalt bağlanma (ACB) yöntemiyle çalışıldı. Tüm hastalara koroner anjiyografi yapıldı. İMA için sonuçlar ortalama±standart sapma şeklinde ifade edildi. İstatistikte mann-witney testi, korelasyon testleri kullanıldı.

### **Bulgular:**

Koroner arter hastalığı (KAH) tespit edilen hastalarda efor öncesi İMA düzeyi  $84,3\pm 27,4$  U/ml iken efor sonrası İMA düzeyi  $109\pm 28,8$  U/ml bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,001$ ). KAG' da normal koroner arterler saptanan hastaların efor öncesi ölçülen İMA düzeyleri  $72,6\pm 23,0$  U/ml iken efor

sonrası İMA düzeyleri 79,4±21,6 U/ml olarak ölçüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

**Sonuç:** Koroner anjiyografide koroner arter hastalığı tespit edilen hastalarda efor sonrası İMA düzeyleri test öncesine göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Normal koroner arterli (NKA) hastalarda efor öncesi ve sonrası İMA düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Bu bulgular efor testinde İMA düzeylerine bakılması ile testin duyarlılığının artırabileceğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** İskemi modifiye albumin, egzersiz stres testi (EST), koroner anjiyografi.

## ABSTRACT

**Aim:** Ischemia Modified Albumin is a new biochemical marker for acute coronary syndromes. Previous studies showed that İMA might be use as a marker in diagnosis of acute coronary syndromes, but there is not knowledge about use of İMA in diagnosis stable coronary disease. The aim of this study was to investigate increased or not level of İMA after exercise stress testing. We also evaluate the relationship between post exercise İMA level and coronary angiography results.

**Materials and method:** Fifty patients with stable angina pectoris were enrolled in our study. All of the patients had positive exercise test. İMA levels were measured on admission and 30-60 minute after exercise by albumin cobalt binding test. Coronary angiography was performed all patients after exercise test. Mann-witney and Pearson correlation tests were used for statistical analyses.

**Results:** Basal İMA levels was  $84,3\pm 27,4$  U/ml and postexercise İMA levels was  $109\pm 28,8$  U/ml in with patients coronary artery disease ( $p<0,05$ ). Mean basal İMA levels was  $72,6\pm 23,0$  U/ml and postexercise İMA levels was  $79,4\pm 21,6$  U/ml in patients with normal coronary artery.

**Conclusions:** Postexercise İMA level was higher than basal İMA level with CAD patients. However the difference between basal İMA level and postexercise İMA level was not statistically significant in normal coronary patients. These results suggest that the sencitivity of exercise test may improve when the İMA levels consider together.

**Keywords:** İschemia modified albumin, Exercise stress testing, coronary angiography.

## GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), gelişmiş ülkelerde halen en önemli halk sağlığı problemidir; gelişmekte olan ülkelerde ise son yıllarda sıklığı giderek artmaktadır (1). Bu artışa paralel olarak koroner arter hastalığının tanısında da yeni gelişmeler olmaktadır. Akut koroner sendromların (AKS) acil servislerde tanısı konusunda son yıllarda birçok yeni biyokimyasal belirteç kullanılmaya başlanılmıştır. Bununla birlikte semptomsuz koroner kalp hastalığının tanısında hala eksik kalınan noktalar mevcuttur. En büyük sorun kullanılan tanı yöntemlerinin hala yalancı pozitif ve negatif sonuçlar vermesidir. Tanı, prognoz ve fonksiyonel kapasiteyi değerlendirmedeki önemli katkısı nedeniyle egzersiz testi kardiyovasküler tıptaki yerini korumaya devam etmektedir (2).

Yapılan geniş ölçekli çalışmalarda efor testinin ortalama duyarlılığı % 67, ortalama özgüllüğü % 72 olarak belirtilmektedir (3,4,5). Testin yalancı pozitiflik ve negatifliğinin fazla olmasından dolayı ilave parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Koroner arter hastalığı tanısında son yıllarda başta troponin olmak üzere CRP, BNP gibi birçok yeni biyokimyasal belirteç kullanılmaya başlanılmıştır. İMA son yıllarda kullanılmaya başlanan yeni bir belirteçtir. İMA'nın akut koroner sendromlarda acil servislerde miyokardiyal iskemi tanısında kullanılabileceği daha önceki çalışmalarda

gösterilmiştir ( 6,7,8,9 ). İskemi modifiye albumin bu konuda FDA onayı da almıştır. İskemi modifiye albumin iskemide serumda 10 dakika içinde tespit edilmektedir. Bu, troponin ve kreatinin kinaz enzimleri gibi diğer belirteçlerden çok daha hızlı bir süredir. Göğüs ağrısı sebebiyle acil servislere başvuran hastalarda çok çabuk tanıya gidilmesini sağlayabilir. İskemi modifiye albuminin akut koroner hadiselerde troponin ve EKG ile birlikte % 95' lik bir tanısal değeri olduğu bir takım çalışmalarda saptanmıştır (10). Fakat peak egzersizdeki oluşabilecek iskemide serumda yükselip yükselmediği hakkında bir çalışma mevcut değildir.

Bu çalışmada efor testi sonrasında serum iskemi modifiye albumin düzeyinin artıp artmadığı, bu artışın KAH ile ilişkisinin bulunup bulunmadığı araştırılmıştır. Ayrıca efor testi sonuçlarıyla efor öncesi ve sonrası İMA düzeyleri ve KAG bulguları karşılaştırılarak İMA düzeylerinde oluşabilecek yükselmelerin KAH tanısında efor testine katkısının olup olmayacağı araştırılmıştır.

## GENEL BİLGİLER

Koroner arter hastalığı (KAH), gelişmiş ülkelerde halen en önemli halk sağlığı problemidir. Gelişmekte olan ülkelerde ise son yıllarda sıklığı giderek artmaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütünün 2002 yılı için hazırladığı raporda ölüm nedenleri arasında KAH ilk sıradadır (11). Ülkemizde de ölüm nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. Türkiye genelinde koroner arter hastalığının yaygınlığı %3,8' dir. Toplumumuzda koroner kalp hastalığının yaygınlığı yaşla giderek artmakta ve 60 yaş üzerindeki kişilerin % 15' ini etkilemektedir (12,13). Koroner arter hastalığında altta yatan en önemli mekanizma aterosklerozdur (AS). Ateroskleroz, çocukluk döneminde başlar ve bu dönemde en erken lezyonu olan yağlı çizgiler aortada görülebilir. Ateroskleroz, arter intimasında kandan giren aterojenik lipoproteinlerin birikmesiyle oluşan karmaşık, inflamatuvar ve fibroproliferatif bir olaydır (14).

### KORONER ARTER HASTALIĞININ KLASİK RİSK FAKTÖRLERİ

#### **Dislipidemiler**

Total ve LDL kolesterolün yüksek olması, HDL kolesterolün düşük olması KAH için bağımsız risk faktörüdür. Total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyi ne kadar yüksekse KAH riski o kadar fazla, ne kadar düşüğe KAH görülme riski o kadar azdır. HDL kolesterol düzeyleri ile KAH görülme riski arasında ters bir ilişki vardır. HDL kolesterolün 65 mg/dl' nin üzerinde olması KAH gelişimi için negatif bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (15).

### **Sigara**

Hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda AS ile ilgili klinik durumlarda major risk faktörüdür. Sigaranın tek başına aterojen etkisi yoktur, aterojenik etkisini kolesterol bağımlı olarak gösterir (16). Sigara içen sağlıklı gençlerde endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulmalar saptanmıştır. Sigara koroner arter spazmına da neden olur (17).

### **Hipertansiyon**

Sistemik hipertansiyon kolesterole bağımlı olarak AS' yi hızlandırmakla beraber KAH için bağımsız major risk faktörüdür. Hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda KAH' a bağlı ölümlerin 1,5–2 kat arttırmasına sebep olur (18). AS gelişimine doğrudan ve renin anjiyotensin aldesteron sistemi üzerinden katkıda bulunur. Hiperkolesterolemiyle birlikte koroner AS gelişimini artırır (15).

### **Diyabet Mellitus (DM)**

KAH için bağımsız bir risk faktörü olmakla beraber eş zamanlı hiperkolesterolemi varlığı koroner AS gelişimini artırır (15). KAH riskini kadınlarda yedi, erkeklerde ise üç kat arttırır (19). Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir ve koroner trombus nedeni olarak plak yırtılmasından çok endotel erozyonu sorumlu tutulur (20).

### **Yaş**

Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaşın üstü KAH için major bir risk faktörü sayılmıştır. Yaşlanmayla birlikte KAH' ın mortalitesi de giderek artmaktadır. Diğer risk faktörlerinde olduğu gibi yaşın da KAH riskine katkısı kolesterol düzeylerine bağlıdır (21).

## **ATEROSKLEROTİK KALP HASTALIĞININ KLİNİK TİPLERİ**

### **Kararlı angina**

Göğüs ağrısı tipik olarak bir eforun başlattığı retrosternal rahatsızlık hissidir. Hastalar kararlı anginayı tipik bir ağrıdan ziyade göğüs üzerine bastırılan bir yumruk



gibi şekilde tanımlarlar. Bazen sadece soğukluk hissi, ağırlık ya da yanma şeklinde tariflenir. Bazen göğüs dışında çene, kollara ve omuzlara yayılan ağrıdan bahsedilir. Ağrının süresi on dakikanın altındadır. Ağrıyı başlatıcı efor ya da duygusal etkinlik sonlandırıldıktan sonra veya dil altı nitrogliserinle bir-iki dakika içinde hızla kaybolur ve rezidüel ağrı kalmaz (22). Kararlı anjinası olan hastaların yarısında istirahat elektrokardiyografisi (EKG) normaldir (23). Son 60 gün içinde başlamamış olması, tipik göğüs ağrısının sıklığı, süresi ya da başlatan nedenlerinde değişiklik olmaması yönünden kararsız angina pektoristen ayrılır (24). Miyokardiyal enzimlerde bir değişiklik olmadığı gibi troponin düzeyleri de artmaz. Ağrı sırasında geçici fizik muayene bulguları olabilir, ancak istirahatta genellikle normaldir. Koroner anjiyografide aterosklerotik plak, genellikle tek noktada yerleşiktir ve koroner arterlerin proksimalindedir (25). Olguların az bir kısmında, özellikle diyabetik hastalarda koroner arter ağacının distalinde veya yaygın hastalık şeklinde olabilir.

### **Akut koroner sendromlar**

Bu başlık altında kararsız angina (USAP), ST segment yükselmesi olan miyokard infarktüsü (STEMI), ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve ani kardiyak ölüm anlaşılmaktadır. Patofizyolojisinde aterosklerotik plağın erozyonu, yırtılması ve lezyon üzerinde trombüs gelişimi yer alır (26).

### **Kararsız angina (USAP)**

Kararlı anginanın şiddetinde artma, istirahat anjinası, infarktüs sonrası angina ya da yeni başlayan angina gelişmesi durumunda kararsız anginadan bahsedilir. Ağrı oluşması için gereken efor miktarı azalmıştır ve dil altı nitrata cevap vermez. Genellikle hassas aterosklerotik plağın fibröz başlığının yırtılması tablonun ortaya çıkışında etkilidir (27). Kararsız anginanın en önemli nedeni plak ülserasyonu, plak içine kanama veya tromboz ile karakterize kompleks koroner arter darlığıdır. Trombüs ne tamamen tıkanmaya yol açar ne de plaktaki hasarın kapanıp iyileşmesine olanak tanır. Tam olmayan ve geçici bir şekilde koroner arter tıkanması, semptomlara yol açar. Kararsız anginanın MI' den farkı, plak distaline kan akımının kısmen devam etmesidir (28). Çoğu hastada ağrı sırasında EKG değişiklikleri

görülür. Kardiyak enzimlerde ve troponinlerde artış nekroz olduğunu gösterir. Kardiyak enzimlere göre troponinlerin ( T ve I ) duyarlılığı daha yüksektir.

### **ST segment yükselmesi olan miyokard infarktüsü (STEMI)**

ST segment yükselmesi olan miyokard infarktüsünün tanısı, 30 dakikadan uzun süren göğüs ağrısı, EKG' de ardışık iki ya da daha fazla derivasyonda ST segment yüksekliği olması ve kardiyak enzim düzeylerinin artması ile konur. Göğüs ağrısı genellikle retrosternal ve prekordiyal bölgede baskı, yanma, ağırlık, ezilme veya sıkışma hissi şeklindedir. İnfarktüs ağrısı uzamış bir ağrıdır ve genelde sabit kalsa da artma ve azalma gösterebilir. Bazen hastalar tipik olmayan ağrı, nefes darlığı, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı şikayetiyle gelebilir. Yaşlı, diyabeti bulunan ve kalp nakli yapılmış hastalarda Mİ sıklıkla sessizdir (29).

ST segment yükselmesi olan Mİ' nin nedeni genellikle bir epikardiyal koroner arterin trombüs tarafından tam tıkanmasıdır. Hassas plağın yırtılmasından sonra kan ile temas eden plak içeriği, trombüs oluşumu için uygun bir yapı oluşturur. Ayrıca endotel fonksiyonları bozulması ile koroner arterde spazm gelişir. Epikardiyal damarın tıkanmasından sonra miyokarda nekroz başlar. Miyokardın tüm duvarının etkilenmesi (transmural) ya da subendotelyal bölgede sınırlı kalması (nontransmural) tipinde nekroz görülebilir. Nekroza uğrayan dokunun miktarına bağlı olarak klinik bulgular değişir. Hiçbir bulgu olmayabileceği gibi, ciddi kalp yetmezliği bulguları görülebilir (29).

### **ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI)**

ST segment yükselmesi olmayan MI, EKG' de ST segment yüksekliği olmaksızın kardiyak enzimlerin artmasıyla karakterize miyokardiyal hücre nekrozudur. Tanısı tipik göğüs ağrısının 30 dakikadan daha uzun sürmesi, kardiyak enzimlerin yükselmesi ve 24 saatten uzun süren T dalga negatifleşmesi veya ST segment çökmesiyle konur (27). Hastaların %75' inde infarktüsle ilişkili arterde daralmaya sebep olan karmaşık bir plak ve plak üzerinde damarı tam tıkamayan trombüs vardır. Hastaların %25' inde ise tam tıkanma görülmektedir. Hastalarda miyokardiyal hasarın sınırlı olmasının nedeni, tıkalı koroner arterdeki trombüsün kendiliğinden

erimesi, koroner spazmın çözülmesi veya distal kollateral akımın artmasıyla açıklanabilir.

### **KORONER KALP HASTALIĞININ NONİNVAZİV TANISI**

Koroner arter hastalığının saptanmasında çeşitli noninvazif yöntemler vardır. Bu tekniklerin biri dışında hepsinde, normal koroner arterlerle perfüze olan miyokard bölgeleri ile fizyolojik olarak önemli derecede darlığı olan koroner damarlar tarafından beslenen bölgeler arasındaki kan akımı heterojenitesini oluşturmak için egzersiz veya farmakolojik stres gerekir. Sadece Elektron ışını komputere tomografi istirahat halindeki AS gösteren koroner kalsiyumun varlığını tanımlamak için kullanılır ve fizyolojik veya farmakolojik stres gerektirmeden tanı kullanılabilir (30). Bütün teknikler sadece fonksiyonel olarak önemli koroner arter stenozunu saptamak için değil, hastaları gelecekteki kardiyak olaylar açısından yüksek ve düşük risk gruplarına sınıflandırmak içinde çok değerlidir. Tablo 1’ de koroner arter hastalığının invazif olmayan tanı yöntemleri özetlenmiştir.

**Tablo 1: Koroner arter hastalığının invazif olmayan tanı yöntemleri**

- |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Elektron Işını BT</li><li>• Egzersiz EKG stres testi</li><li>• Egzersiz Miyokard Perf. Sintigrafisi</li><li>• Egzersiz radyonüklid ventrikülografi</li><li>• Egzersiz Ekokardiyografi</li><li>• Farmakolojik Stres Ekokardiyografi</li><li>• Kontrast Ekokardiyografi</li></ul> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### **EGZERSİZ EKG STRES TESTİ**

Egzersiz testi, miyokard iskemisini araştıran, kardiyovasküler fonksiyon ve fiziksel iş kapasitesini değerlendiren çok yararlı bir klinik tanı metodudur. Test, akut olarak gerçekleştirilen sınırları çizilmiş bir efor sırasında tüm vücudun özellikle de kalbin efora karşı oluşturduğu cevabını gösterir. Tanı, prognoz ve fonksiyonel kapasiteyi

değerlendirmedeki önemli katkısı nedeniyle egzersiz testi kardiyovasküler tıptaki yerini korumaya devam etmektedir. Klinik alanda egzersiz testi ön planda tanı ve prognoz değerlendirmesi amacıyla yapılır. Egzersiz kapasitesinin saptanması hastanın iyilik durumunun, prognozunun ve hastalığın seyrinin bir göstergesi olup koroner kalp hastalığının takibinde çok önemlidir (2). Koroner arter hastalığına bağlı olması muhtemel göğüs ağrısı tarif eden hastaların değerlendirilmesinde standart egzersiz testi hala ilk basamak olma özelliğini sürdürmektedir (31). Bu test sırasında egzersiz testi uygulanan adayın EKG ve kan basıncının sürekli izlenmesiyle kan basıncında ve elektrokardiogramında P, QRS ve ST-T değişiklikleriyle birlikte ritm ve ileti bozuklukları da gözlenmiş olur (32, 33).

American Heart Association, American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation ve American Collage of Sports Medicine gibi organizasyonların 20 yılı aşan çalışmaları tarayıp hazırladıkları rehberler metodlarla efor testi protokolü konusunda bütünlük sağlanmıştır. Güvenlik önlemleri, gerekli donanım, hasta hazırlığı, test tipi ve protokolü seçimi, testi sonlandırma nedenleri ve test sonrası izlem egzersiz testi öncesi belirlenmesi gereken konulardır (34,35,36).

Hastaya randevu verilmesi sırasında egzersiz testi hakkında bilgi verilmesi, testin potansiyel risklerinin açıklanması ve hastadan rızasını gösteren bir yazılı onay alınması hastanın teste uyumunu arttırması açısından oldukça önemli ve gereklidir. Ayrıca hastaya rahat bir elbise ve yüksek tabanlı olmayan atletik ayakkabılar giyerek gelmesi, test yapılmadan en az 2 saat önce hafif bir kahvaltı yapması, testin yapılmasından en az 12 saat öncesinde zorlu egzersizlerden, sigara ve kahve içiminden kaçınması önerilir. Kardiyak ilaçlardan hangilerinin kesilip, hangilerinin nasıl kullanılacağı testin amacına bağlı olarak değişebilir. Standart 12 derivasyonlu EKG testten önce görülerek endikasyon kararı öyle verilmelidir

Hekim test öncesi hastanın hikayesini almalı, kullandığı ilaçları kaydetmeli, sigara kullanıp kullanmadığını sormalı, alışkın olduğu aktivite düzeyinin anlaşılmasına yardımcı olabilecek sorular yönelmeli, özellikle efor sırasında göğüs ağrısı ve diğer semptomlarının olup olmadığı saptanmalıdır. Muayenede kalp, akciğerler, periferik

nabızlar dikkatle gözden geçirilmeli, her iki koldan kan basıncı ölçülmeli, kilo ve boy ölçümleri yapılmalıdır.

Efor testinin ACC/AHA' ye göre tanı, fonksiyon ve prognoz tayini olmak üzere üç ana endikasyonu bulunmaktadır (37). Efor testi endikasyonları tablo 2' de özetlenmiştir.

**Tablo 2: Efor testinin endikasyonları**

<b>Sağlıklı Kişiler</b>	<b>Sınıf I:</b> Yok <b>Sınıf IIa:</b> Semptomsuz diabetik hastalar <b>Sınıf IIb:</b> Asemptomatik $\geq 45$ yaş E ve $\geq 55$ yaş K 1- İki'den fazla risk faktörü olması 2- Sedanter hayat yaşayanlar <b>Sınıf III:</b> Atipik göğüs ağrısı için rutin tarama
<b>KAH' lı hastalar</b>	<b>Sınıf I:</b> 1-Düşük riskli USAP' lı hastalar yatışından 8-12 saat sonra 2-Orta riskli USAP' lı hastalar yatışından 2-3 gün sonra 3-KAH olduğu bilinen hastanın klinik gözleminde değişiklik <b>Sınıf IIa:</b> Kardiyak enzimleri normal, belirgin EKG değişikliği olmayan ve istirahat göğüs ağrısı olmayan orta riskli kararsız anjinal hastaların değerlendirilmesi <b>Sınıf IIb:</b> 1-Digital kullanan veya RBBB lu hastalar 2-Varyant anjinalı olguların değerlendirilmesinde 3-KAH olan olguların 1 yıllık sürekli takiplerinde 4-Kalp yetersizliği tedavisinin değerlendirilmesi <b>Sınıf III:</b> Yüksek riskli kararsız anjinalı hastalar
<b>MI sonrası</b>	<b>Sınıf I:</b> Komplikasyonsuz MI' larda prognoz ve fonksiyonel kapasite tayininde <b>Sınıf IIa:</b> Revaskülarizasyon sonrası egzersiz kapasitesi tayininde <b>Sınıf IIb:</b> Hastaların EKG değerlendirilmesinde 1-Komple Sol Dal Bloğu 2-Preeksitasyon sendromları 3-Sol ventrikül hipertrofisi 4-Digoksin tedavisi alan hastalar 5- $\geq 1$ mm ST segment çökmesi 6-Kalıcı kalp pili olan hastalar <b>Sınıf III:</b> 1-Akut iskemik olayların değerlendirilmesi 2-Klinik olarak stabil olmayan hastalar

### **Egzersiz kapasitesi:**

Elde edilen maksimum kalp hızı, yaşın ilerlemesiyle giderek sınırlanır. Bu açıdan kadınlarla erkekler ya da kullanılan egzersiz testinin tipleri arasında belirgin bir farklılık yoktur. Maksimum kalp hızı obezlerde ve sedanter hayat sürdürenlerde daha

düşüktür. Öngörülen maksimum kalp hızına popülasyondaki çeşitli farklılıklar, zayıf motivasyon, kullanılan ilaçlar veya kalp ve periferik damar hastalıkları, akciğer, endokrin ya da iskelet sistemi hastalıkları nedeniyle çoğu zaman ulaşamaz. Bu nedenle efor testinde hedefe kalp hızı için aşağıdaki formül kullanılmaktadır (38). Hedef kalp hızı, **Maksimum Kalp Hızı (vuru/dakika)=220-yaş (yıl)** formülü ile hesaplanır. Doğal fiziksel yapı, aktivite durumu, yaş ve cinsiyet gibi faktörlerden etkilenmesine rağmen maksimum oksijen alımı egzersiz kapasitesi ve kardiyovasküler fonksiyonları yansıtan çok iyi bir parametredir. Bununla birlikte hastaları pratikte değerlendirmek ve objektif kriterlere göre değerlendirmek için daha uygun bir parametre geliştirilmiştir ve metabolik eşdeğer kavramı pratiğe girmiştir (36).

**MET:** Metabolik eşdeğer ya da oturur pozisyonda istirahat oksijen alım ünitesi olarak tanımlanır. **1 MET=3,5 Ml/kg/dk** oksijen alımıdır. Buna dayanılarak egzersiz, prognoz ve maksimum kapasiteyi objektif olarak değerlendirmek için normal değerler belirlenmiştir (36). Klinik önemi olan MET değerleri tablo 3' te özetlenmiştir

**Tablo 3: Klinik önemi olan metabolik eşdeğerler**

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

Fletcher GF, Circulation 1995;91;580-615

Bazı durumlarda hastalar testi tamamlayamazlar ya da hedef kalp hızlarına ulaşamazlar bile efor testini erken sonlandırmak gerekebilir (36). Tablo 4' te efor testinin erken sonlandırma endikasyonları özetlenmiştir.

**Tablo 4: Efor testini sonlandırma endikasyonları**

<b>Kesin endikasyonlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sistolik KB &gt;10 mmHg' dan daha fazla düşme</li><li>• Ciddi yeni anjina ortaya çıkması</li><li>• Kötü perfüzyon göstergeleri (Siyanoz ve solukluk)</li><li>• Ataksi, senkop gibi nörolojik semptomlar</li><li>• Devamlı VT gelişmesi</li><li>• 1mm ST yükselmesi (Q dalgası olmayan derivasyonlar )</li><li>• Hastanın kendi isteği ile</li></ul>
<b>Göreceli Endikasyonlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aşırı ST çökmesi ( &gt;3-4 mm )</li><li>• Artan göğüs sıkıntısı</li><li>• Yorgunluk, nefes darlığı ve bacaklarda kramp</li><li>• Supraventriküler aritmiler</li><li>• Yeni dal bloğu ( VT den ayırt edilemeyen )</li><li>• Hipertansif cevap ( 240/120 mmHg ve üzeri )</li></ul>

Fletcher GF, Circulation 1995;91;580-615

## **EFOR TESTİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

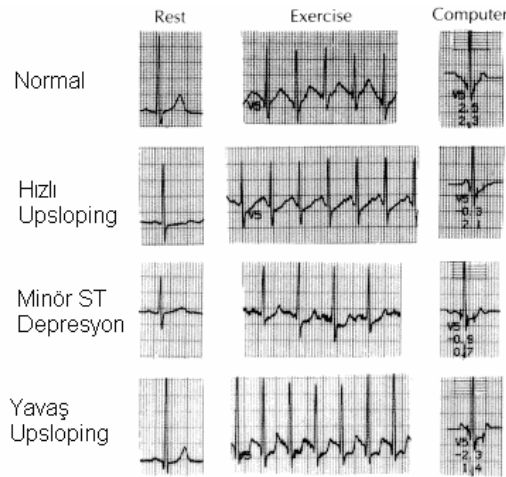
### **Egzersize Karşı Oluşan Normal Elektrokardiyografik Cevaplar:**

Egzersiz sırasında P dalgasının yönü daha vertikal olma eğilimindedir. Özellikle inferior derivasyonlarda P dalgasının amplitüdü artış gösterir, PR segmenti kısalmış ve deprese olur. Atriyal repolarizasyona bağlı olabilecek değişiklikler ( Ta dalgası ) inferior derivasyonlarda yalancı pozitif ST depresyonuna yol açabilir. PQ segmentinde ortaya çıkan "slope" un dik olması durumunda yalancı pozitif ST depresyonu ihtimali daha fazladır. Yalancı pozitif ST depresyonu özellikle P dalgasının normalden aşırı ölçüde uzun olduğu durumlarda inferior derivasyonlarda belirgindir (39).

Maksimal efor sırasında ve recovery' nin ilk dakikasında R dalgası amplitüdünde görülen değişiklikler, lateral derivasyonlarda, özellikle V<sub>5</sub>' de R dalgasının amplitüdünde azalma biçimindedir. Egzersiz sırasında normal olgularda fazlaca salınan katekolaminlerin purkinje liflerinde ileti hızını arttırmalarının bir sonucu olarak QRS süresi hafifçe azalma gösterir. Egzersize bağlı iskemi durumunda ise QRS süresinde belirgin bir artış ortaya çıkabilir (40).

Lateral ve inferiyor derivasyonlarda özellikle V<sub>5</sub> ve aVF’ de S dalgasının derinliğinde maksimal efor sırasında ortaya çıkan artış, recovery döneminde istirahat düzeylerine döner. Maksimal efor sırasında lateral derivasyonlarda ortaya çıkan J bileşkesindeki depresyon, toparlanma sürecinde yavaş yavaş efor öncesi değerlere geriler. İstirahat EKG’ sinde J bileşkesinde elevasyon olan olgularda, efor sırasında J bileşkesinin izoelektrik hatta dönüşü normal bir bulgudur. Egzersizden erken devresinde T dalgası amplitüdünde tüm derivasyonlarda basamaklı bir azalmanın görülmesi normaldir. Bu değişiklikler maksimum eforda doruğa ulaşıp, toparlanma periyodunun erken fazında geriler (36). Şekil 1’ de normal EKG değişiklikleri gösterilmiştir.

**Şekil 1: Egzersize karşı oluşan normal ST segment çökmesi**



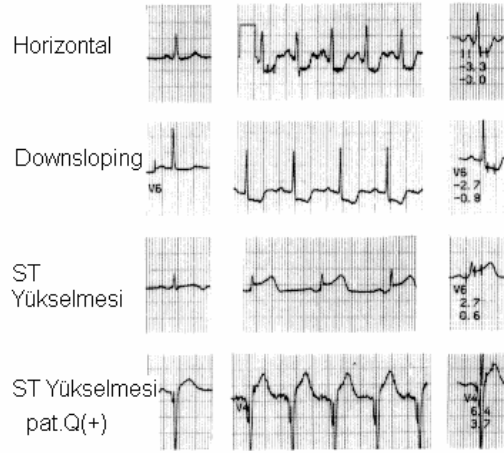
### **Egzersize Karşı Oluşan Anormal Elektrokardiyografik Değişiklikler**

ST segmentinin downsloping ya da horizontal biçimde ve J bileşkesinden 80 ms sonra depresyonu veya elevasyonu anlamlıdır ve egzersize bağlı miyokard iskemisinin en sık görülen biçimidir (41). ST segmentinde oluşan bu pozitif veya negatif değişiklik, istirahat ST seviyesi ile karşılaştırılarak ölçülür. İskemiye bağlı ST segment depresyonu, yaygın subendokardiyal iskeminin bir sonucudur. Bu anormal cevabın standart kriteri, birbiriyle ilişkili en az 3 derivasyonda 1.0 mm (0.1 mV) veya daha fazla horizontal veya “downsloping” ST depresyonu oluşmasıdır. Downsloping ST depresyonu genellikle, horizontal ST depresyonundan daha fazla bir iskemiye işaret eder. ST depresyonunun görüldüğü derivasyonlar iskeminin



lokalizasyonu konusunda hiç bir fikir vermezken, ST elevasyonunun bulunduğu derivasyonlar hangi koroner arterde daralma olduğuna işaret eder. Downsloping bir ST depresyonu horizontal bir ST depresyonundan daha ağır bir kliniğe işaret ettiği gibi, her ikisi de upsloping ST depresyonundan daha anlamlıdır. ST segment depresyonunda alternans görülmesi, ağır iskemiye düşündürmelidir (42). Konveks ST segment depresyonu ise patolojik olmayıp, bazan Ta veya U dalgasının süperpoze olmasının bir sonucu olarak ortaya çıkar (43). Egzersiz sonucu oluşan patolojik ST segment değişiklikleri şekil 2’ de gösterilmiştir.

**Şekil 2: Egzersize bağlı patolojik ST segment çökmesi ve yükselmesi**



İstirahat EKG’sinde Q dalgası olmayan (daha önce Mİ geçirmeyen) olgularda egzersiz sırasında ST elevasyonu gelişmesi, sıklıkla ağır proksimal damar lezyonu veya şiddetli bir spazma bağlıdır. Daha önce Mİ geçiren ve istirahat EKG’sinde Q dalgası olan olgularda egzersiz sırasında Q dalgasının görüldüğü derivasyonlarda ST elevasyonu gelişmesi, sol ventrikül EF’nun düşük olduğuna ve bu bölgelerde diskinetik alanların veya anevrizmanın bulunduğu işaret eder (44).

İstirahat EKG’inde U dalgası normal olan olgularda egzersiz sırasında U dalgasının negatifleşmesi, miyokard iskemisini gösterebilir ve genellikle sol-ön inen arter lezyonuna işaret eder. QTc intervalinde oluşabilen değişikliklerin yalnız başına güvenilir bir belirleyici olmadığı, septal Q dalgalarında normallerde artış, iskemik olgularda ise azalma olduğu gösterilmiştir Genellikle “recovery” de görülen U

dalgalarının negatifleşmesi iskemi belirtisi olarak kabul edilir (45). Ağır sol ventrikül hipertrofisi olan hastaların egzersiz EKG' sinde aşırı bir ST segment depresyonu oluşur. Ancak oluşan ST depresyonu, her zaman KAH' a bağlı olmayıp, sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun bir sonucu da olabilir (44).

### **Egzersize Karşı Oluşan Kalp Hızı Cevabı**

Egzersize karşı kardiyovasküler sistemde oluşan ilk cevap, vagal tonusun azalmasına bağlı olarak ortaya çıkan kalp hızındaki artıştır. Bunu, sempatik sistem aktivitesinin artmasına bağlı olarak salınan katekolaminlerin etkisiyle 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. Kalp hızı cevabını etkileyen faktörler yaş, cinsiyet, testi gerçekleştirmeye olan motivasyon, adayın egzersiz alışkanlıkları, genel sağlık ve vücut durumu ile uygulanan egzersizin tipidir. Ortalama kalp hızında yaş ile birlikte bir azalma ortaya çıkar. Egzersizle birlikte paralel bir kalp hızı artışı olmaması, kronotropik yetersizlik olarak adlandırılır ve genellikle ağır KAH' a işaret eder (46,47).

### **Egzersize Karşı Oluşan Kan Basıncı Cevabı**

Artan iş yüküyle birlikte sistolik kan basınında artma beklenirken, diyastolik kan basıncı genelde aynı kalır. Yükselen diyastolik basınç koroner arter hastalığıyla ilişkili olabilir. Ancak çoğunlukla kontrolsüz kan basıncıyla ilişkilidir. Sistolik kan basıncındaki başlangıca göre düşme en önemli kriterdir. Egzersizdeki hipotansiyon sol ventrikül disfonksiyonu, iskemi veya çıkış yolu obstrüksiyonunun göstergesi olabilir. En yüksek kan basıncına maksimum eforda ulaşılması beklenir. Egzersiz sonlandırıldığında periferik göllenme nedeniyle sistolik kan basıncı aniden düşer. Bu yüzden hastalar ayakta bekletilmemelidirler. Supin pozisyonunda yatırılmalıdırlar. Düşük sistolik kan basınçları genellikle 2-3 damar hastalığı, düşük ejeksiyon fraksiyonu veya her ikisi ile ilişkili olabilir (48,49). Efor testinde kötü prognoz göstergeleri tablo 5' te belirtilmiştir (50).

**Tablo 5: Egzersiz testinde kötü prognoz ve çok damar hastalığı göstergeleri**

<ul style="list-style-type: none"><li>• Egzersiz kapasitesinin <math>\leq 5</math> MET</li><li>• Egzersizle sistolik kan basıncının 120 mmHg üzerine çıkmaması yada başlangıca göre 10 mmHg yada daha fazla düşmesi</li><li>• ST segment depresyonunun <math>\geq 2</math> mm ve 5 derivasyon ve fazlasında görülmesi</li><li>• ST segment yükselmesi (pat Q yok)</li><li>• Düşük egzersizde anjina gelişmesi</li><li>• 30 saniye ve üzerinde sürekli VT gelişmesi</li></ul>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Bogaty P.J. Am Coll Cardiol 313:582,1998

### **Efor Testinin Koroner Arter Hastalığı Teşhisinde Kullanımı**

Tıkaçıcı koroner arter hastalığı tanısı amacıyla kullanımı egzersiz testinin en sık uygulama alanlarından biridir. Bu alandaki delillerin büyük kısmı göğüs ağrısı, koroner arter hastalığına bağlı diğer semptomlar ya da EKG bulgularıdır. Test öncesi yaş, cinsiyet ve semptomlar açısından orta düzeyde koroner arter hastalığı olma olasılığı olan yetişkinlerde uygulanması testin uygun olduğu sınıf I durumdur. Bunun yanında daha önceden ciddi tıkaçıcı koroner arter hastalığı tespit edilmiş hastalarda tanısal amaçlı yapılmamalıdır.

Koroner arter hastalığı tanısı amacıyla yapılan egzersiz testi en sık duyarlılık ve özgüllük olarak ifade edilir. Koroner anjiyografi ve egzersiz testi yapılan geçirilmiş miyokard infarktüsü olmayan 11,691 hastayı içeren 58 çalışmanın meta analizinde ortalama duyarlılık %67, ortalama özgüllük %72 olarak saptanmıştır. Egzersiz EKG sinin gerçek tanısal değeri yüksek özgüllüğünde yatar, fakat klinik ve hemodinamik değişkenlerinde ilave edilmesiyle duyarlılık artırılabilir (51). Bununla birlikte bazı durumlarda efor testinin yapılmaması gerekir. Efor testinin kontrendike olduğu durumlar tablo 6' da özetlenmiştir.

**Tablo 6: Efor testinin kontrendike olduğu durumlar, tablado özetlenmiştir**

<b>Kesin Kontrendikasyonlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Akut Miyokard İnfarktüsü (2 Gün içinde)</li><li>• Tedaviye dirençli kararsız anjina pektoris</li><li>• Hemodinamik bozulmaya yol açan aritmiler</li><li>• Kontrol altına alnamayan kalp yetmezliği</li><li>• Akut pulmoner emboli</li><li>• Akut miyokardit veya perikardit</li><li>• Semptomatik ciddi aort darlığı</li><li>• Akut aort diseksiyonu</li><li>• Semptomatik ciddi aort darlığı</li></ul>
<b>Göreceli Kontrendikasyonlar</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sol ana koroner lezyonu</li><li>• Orta derece aort darlığı</li><li>• Elektrolit bozuklukları</li><li>• Şiddetli hipertansiyon</li><li>• Hipertrofik kardiyomyopati</li><li>• Yüksek dereceli AV Bloklar</li></ul>

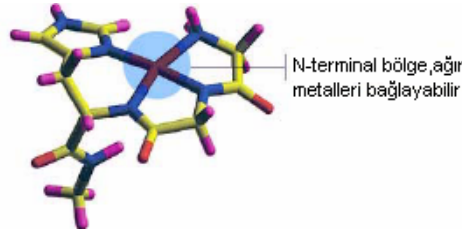
Gary J. Balady, Am Coll Cardiol 1997;30:260-311

### **İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN (İMA)**

Acil servis şartlarında akut miyokard iskemisinin tanısı bazen çok zor olmaktadır. Sadece Amerika Birleşik devletlerinde yıllık yaklaşık 6 milyon kişi göğüs ağrısı ile acil servislere başvurmaktadır (52). Bunların yaklaşık %17' si, akut koroner hadise olduğu halde, normal EKG ve normal troponin seviyeleri nedeniyle hospitalize edilmemektedir (53). Acil serviste akut koroner sendrom tanısı koyabilmek için, hastaların iskemik semptomlar başladıktan ne kadar süre sonra acile başvurdukları önemlidir. Bununla birlikte geliş EKG' si, kreatin fosfokinaz izoenzimleri, troponin ve myoglobin gibi testlerin duyarlılığı da çok önemlidir. Akut koroner sendrom ön tanısı ile acil servise başvuran hastaların ağrısız dönemde çekilen EKG' leri tamamıyla normal olabilir (23). Ya da klinik tabloyla uyumlu EKG değişikliği daha sonra meydana gelebilmektedir. Ayrıca troponin ve kreatinin kinaz gibi izoenzimler semptomlar başladıktan 2–6 saat içinde serumda yükselmeye başlar (54,55). Bu yüzden acil servislere test sonuçlarının negatif olması nedeniyle AKS' li hastalar evlerine gönderilmektedir. Ancak miyokardiyal iskemi şüphesi olan bir hastanın 12–24 saat için gözlem altında tutulmalıdır. Bu yüzden yanlış tanı oranını azaltacak, hızlı ve erken tanı koymaya yardımcı olacak yeni bir takım testlere ve yeni belirteçlere ihtiyaç vardır (56).

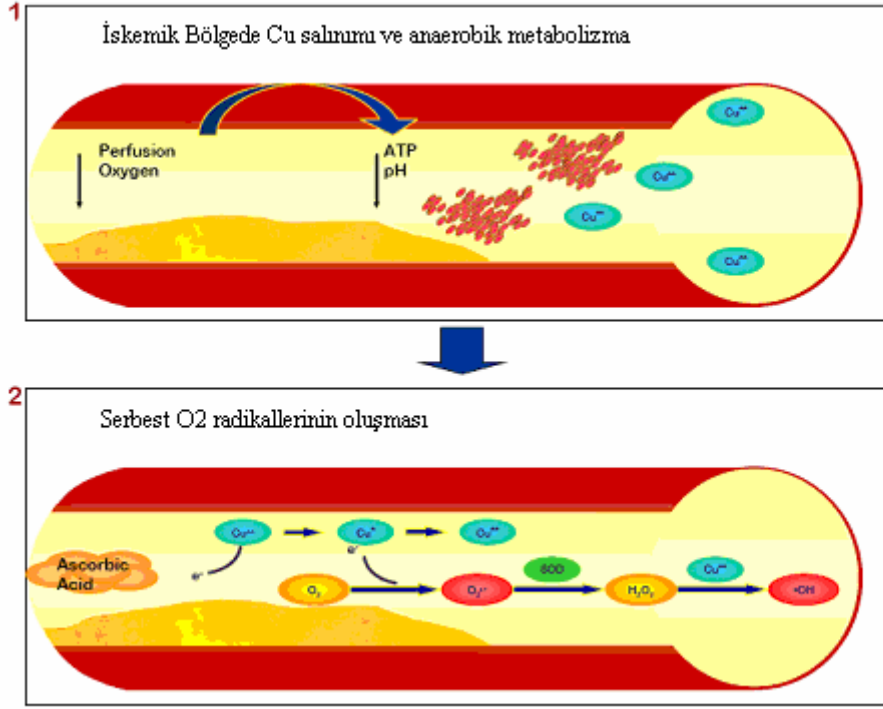
İnsan serum albumini ( İSA ) 585 aminoasit içeren ve 66,500 Dalton ağırlığındadır ve peptid yapısındadır. İnsan serum albuminin vücuttaki görevleri ozmotik basıncı sağlamak, bir takım metabolitlerin kanda taşınmasının sağlamak, lipid metabolizmasını düzenlemek ve serbest oksijen radikallerini düzenlemek olarak açıklanabilir (57). İSA sadece insanlarda bulunan amino grup terminaline sahiptir (Şekil 3). Bir çok çalışmada primer olarak Cobalt, Bakır ve Nikel gibi metallerin bu amino terminali tarafından doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir (58).

### Şekil 3: Normal insan serum albuminin biyokimyasal yapısı



Fakat iskemi durumunda serbest radikallerin etkisi ile N-terminal bölgesi bir takım biyokimyasal değişimlere uğramaktadır. İMA oluşabilmesi için reaktif oksijen türlerinin ( $H_2O_2$ ,  $OH^-$ ,  $O_2^-$ ) oluşması gereklidir. İskemi sırasında henüz hücre ölümü gerçekleşmeden ortamda serbest oksijen radikalleri bulunur. İMA oluşmasında daha çok  $OH^-$  (Hidroksil) serbest radikalının etkisi olduğu tahmin edilmektedir (59). Normal insan serum albumininde hidroksil radikalının etkisiyle N-Terminal bölgesinde yapısal değişiklik meydana gelir ve bu durumda iskemi modified albumin olarak isimlendirilir (60). İskemi modifiye albumin ağrı başladıktan dakikalar içinde (yaklaşık 10 dakika) serumda tespit edilebilir (61). N terminal bölgesi yapısal olarak değişikliğe uğramış İMA' nın normal insan serum albuminin aksine serbest metalleri bağlama kapasitesi çok düşüktür. İnsan serum albumini *invivo* hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı sonucu değişikliğe uğramaktadır (62). İskemik bölgede kanlanmanın azalması sonucunda anaerobik metabolizma serbest metallerin indirgenmesi ve süperoksid dismutaz enziminin katalizör etkisiyle serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur (63) (şekil 4).

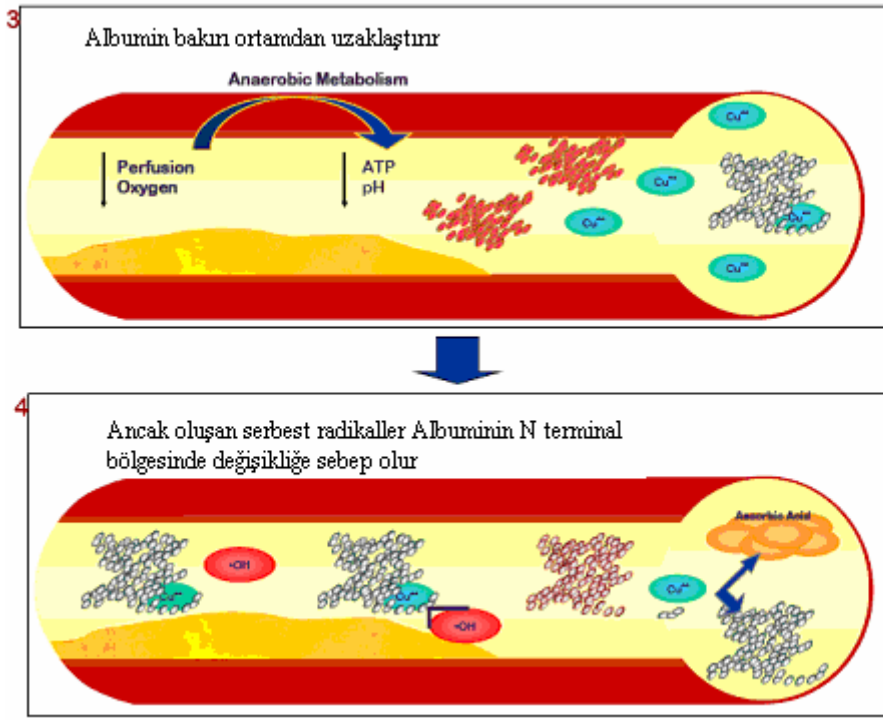
#### Şekil 4: Serbest radikal oluşumu



Sharma R.David Gaze. Am J Kidney  
Dis.2006;47:493-5002

İnsan serum albumini iskemik ortamda serbest radikaller tarafından N terminal ucundan biyokimyasal olarak değişikliğe uğratılır. Oluşan bu yeni yapı İskemi modifiye albumin olarak adlandırılır. İMA' nın serbest metallere olan bağlanma kapasitesi normal serum albuminine göre oldukça düşüktür (63) (şekil 5). Bu durum İMA' nin serumda tespiti için yeni bir tanı yönteminin geliştirilmesine yol açmıştır. İMA son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, aşırı travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda ve infeksiyonlarda da serumda yükselmektedir (64).

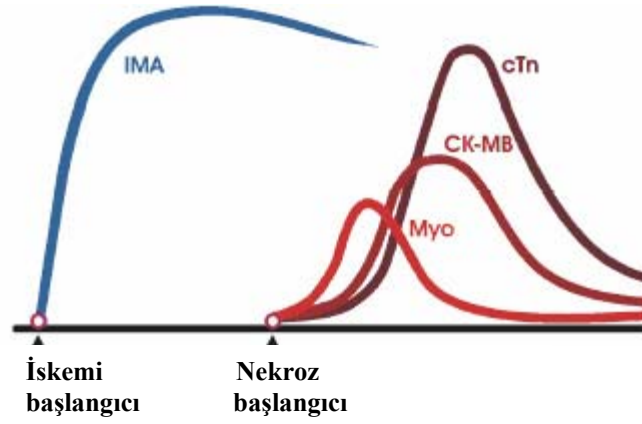
### Şekil 5: İskemi Modifiye Albumin oluşumu



Sharma R.David Gaze. Am J Kidney  
Dis.2006;47:493-5002 (54).

Kardiyak biyokimyasal markerler olan CK-MB, troponin veya miyoglobin daha çok hücrel nekroz göstergeleridir fakat miyokardial iskemi göstergesi değildir. İskemi modifiye albumin son yıllarda kardiyak iskemi belirteci olarak değerlendirilen ve sürekli üzerinde araştırmalar yapılan bir protein yapıda bir moleküldür. Akut koroner sendromlarda serumda yükselir (65,66). İMA akut koroner sendromlarda miyokardiyal iskemi tanısında acil servislerde kullanılabileceği konusunda USA Food and Drug Administration ( FDA ) lisansı almıştır. Akut koroner sendromlar için duyarlılığı %82 CI (74–88) olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte EKG ve troponinle birlikte değerlendirildiğinde % 95 CI ( 95–98 ) lik bir duyarlılığa sahiptir (67). Yapılan çalışmalarda İMA için normal değer 85 U/ml olarak belirlenmiştir (63,66,67).

**Şekil 6: Kardiyak belirteçlerin zamansal değişimi**



Pollack CV. *Acad Emerg Med.* 2003;10:555-556

### **ALBUMİN-COBALT BAĞLANMA TESTİ**

Albumin cobalt bağlanma testi invitro ortamda yapılır. Alınan serum örneğine cobalt eklenir. Eklenen cobalt normal albumine ve daha az olmak üzere İMA' ya N terminal amino bölgesinden bağlanır. Serumdaki bağlanamayan İMA spektrofotometrik yöntemle ölçülür. Bu ölçümü yapabilmek için serbest cobaltla reaksiyona giren ve renk değişikliğine yol açan Dithiothretiol (DTT) isimli protein ortama eklenir. DTT albumine bağlanmış cobaltla reaksiyona giremez. Ortamdaki bağlanamayan serbest cobalt miktarı İMA değerini yansıtır (68).

Alınan kan örneği en çok iki saat içinde santrifüj edilip -20 ile -70 santigrat derecede saklanmalıdır. Bekletilen serum örnekleri uygun şekilde saklandığı sürece farklı sonuçlara neden olmaz. Ayrıca çok fazla tekrar edilmediği sürece yeniden dondurulmaya uygundur ve herhangi bir bozulma meydana gelmez (69).



## HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı' na 2005 Şubat ve 2006 Kasım tarihleri arasında göğüs ağrısı şikâyetiyle başvuran ve efor testi pozitif kabul edilen 50 hasta alındı. Hastaların anamnezleri alındı ve rutin poliklinik muayeneleri yapıldı. Hastalardan CBC, BUN, kreatinin, Na, K, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, kan albumin düzeyi ve İMA için kan örnekleri alındı. Tüm hastalara Bruce Protokolüne göre efor testi yapıldı. Efor testi sonrası 30–60 dakika içinde hastalardan İMA için tekrar kan örneği alındı. İMA için alınan kan örnekleri santrifüj işlemine tabi tutularak serumları ayırt edildi. Serum örnekleri -70 santigrad derecede muhafaza edildi. Tüm hastalara koroner anjiyografi yapıldı.

Daha önceden koroner arter tanısı almış olan hastalar, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar, akut perikardit veya miyokardit geçirenler, iskelet kası hastalığı olanlar, akut veya kronik böbrek yetmezlikliler, sistemik enfeksiyonu olan hastalar ve kanser hastaları çalışma dışı bırakıldı. Çalışmanın Helsinki Deklerasyonuna ve etik kurallara uygunluğu Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

### **Biyokimyasal Parametreler**

Kan lipitleri, Total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterole özgü Thermo kitleriyle Konelab 60I® cihazıyla (Thermo Clinical Labssystem®) çalışıldı. Normal değerler. Total kolesterol için 70–220 mg/dl, HDL kolesterol için 30–70 mg/dl, LDL kolesterol için 60–170 mg/dl, alındı. Hastalardan böbrek fonksiyonları ( BUN, Crea , Na , K ) ve serum albumin seviyeleri için kan alındı. Böbrek fonksiyonları için BECKMAN COULTER SYNCHRON LX20 Clinical System cihazı ve kitleri kullanıldı. Normal değerler BUN için 5–25 mg/dl, Creatin için 0,6–1,5 mg/dl, Na için 135–153 mg/dl, K için 3,5–5,5 mg/dl albumin için 3,5–5,5 g/dl olarak alındı.

### **Efor Testi**

Hastalara egzersiz stres testi QİNTON 5000 (An-A-H Robbins Company) marka cihazla Bruce protokolüne göre yapıldı. Tüm hastaların egzersiz öncesi rutin 12 derivasyonlu elektrokardiyografileri çekildi. Kalp hızı, KB ve EKG her stage sonunda kaydedildi. Hedef kalp hızı için ‘Maksimum Kalp Hızı (vuru/dakika)=220-yaş (yıl) formülü kullanıldı. Test sonunda hastalar supin pozisyonuna alındı. Bu pozisyonda 3–5 dak. kadar rutin hemodinamik parametreler takip edildi. Testi sonlandırılacak değişiklikler olduysa bunlar normale dönünceye kadar yakın takip edildi. Efor testinde göğüs ağrısı olması, sistolik kan basıncının başlangıç kan basıncına göre 10 mmHg ve daha fazla düşmesi, bradikardi gelişmesi, ardışık 2 ya da daha fazla derivasyonda ST segmentinin downsloping ya da horizontal biçimde J bileşkesinden 80 ms sonra 1 mm ve daha fazla çökme gözlenmesi ya da elevasyonu olması testin pozitif olma kriterleri olarak alındı. Tipik göğüs ağrısının olmadığı upsloping tipte ST segment çökmesi pozitif kriter olarak kabul edilmedi.

### **İskemi-Modifiye Albumin**

İskemi modifiye albumin invitro ortamda albumin cobalt bağlanma testiyle kantitatif olarak ölçüldü. Seruma eklenen cobalt için COBAS MİRA Plus (Roche molecular system) kullanıldı. Serumdaki serbest albuminin renklendirilmesinde dithithretiol kullanıldı. Normal değer olarak 85 U/ml ve altı baz alındı.

### **Koroner Anjiyografi ve Değerlendirmesi**

Bütün koroner anjiyografi işlemleri, femoral arter üzerinden standart Judkins yöntemi ile yapıldı. Sineanjiyografi ekipmanı olarak Philips Integris H 3000 ( Hollanda ) kullanıldı. Bütün koroner anjiyografiler DICOM formatında compact disklere kaydedildi ve daha sonra ‘‘ off-line ‘‘ve visüel olarak incelendi. Koroner arter hastalığında iskemi yapabilecek lezyon, herhangi bir koroner damarda % 50 ve üzerinde darlık olması olarak değerlendirildi. Her bir segment iki ortogonal pozisyonda incelendi.

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analiz SPSS 13.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Bütün parametrelerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testiyle bakıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma (Ort.  $\pm$  SS) şeklinde ifade edildi. İki grup arasında normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulandı. Normal dağılıma uyan verilerin karşılaştırılmasında Student T testi kullanıldı. Yüzdelik verileri karşılaştırılmasında Ki-Kare testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırmak için Pearson korelasyon testi uygulandı. P değerinin 0,05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısıyla başvuran 50 hasta (31 erkek ve 19 kadın) alındı. Hastaların yaşları 45 ile 75 arasında değişmekteydi ve ortalama  $56,4 \pm 8,7$  idi. Hastaların %52' si (26 hasta) sigara içiyordu. Erkeklerde sigara içme oranı kadınlara göre daha fazlaydı ( $p < 0,001$ ). Diğer bazal karakteristik özellikler açısından kadın ve erkekler arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık yoktu. Hastaların %44' ünde (22 hasta) hipertansiyon mevcuttu. Sadece 6 hasta diyabetikti. Hastaların %30' unda (15 hasta) KAH için aile hikayesi pozitif. Hastaların ortalama LDL düzeyleri  $102,4 \pm 35,1$  mg/dl olarak saptandı. Hastaların ortalama HDL düzeyleri  $47 \pm 13,7$  mg/dl idi. Erkek hastaların ortalama serum HDL düzeyi  $44,5 \pm 2,2$  mg/dl iken kadınların ortalama serum HDL düzeyi  $51 \pm 3,5$  mg/dl olarak saptandı. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0,05$ ).

Hastaların %78' nin (39 hasta) efor öncesi çekilen EKG' si normaldi. Sadece 2 hastada inferior derivasyonlarında patolojik Q dalgası mevcuttu. Bu iki hastanın yapılan koroner anjiyografisinde normal koroner arterler saptandı. Dokuz hastada EKG' de T negatifliği saptandı. Hastaların demografik özellikleri tablo 7' de özetlenmiştir.

**Tablo7: Hastaların demografik özellikleri**

<b>Yaş; yıl</b>	56,4±8,7
<b>Cins; K/E</b>	19/31 (%38 / %62)
<b>Ailehik; n (%)</b>	15 (%30)
<b>Sigara; n (%)</b>	26 (%52)
<b>Diabet; n (%)</b>	6 (%12)
<b>HT; n (%)</b>	28 (%56)
<b>DKB; (mmHg)</b>	82,1±12,6
<b>SKB; (mmHg )</b>	129,9±16,6
<b>Kalp Hızı/dk</b>	80 ±13,4
<b>Glu; (mg/dl)</b>	105,6 ±35,9
<b>Na; (mg/dl)</b>	141,4±5,2
<b>K; (mg/dl)</b>	4,4±0,5
<b>Creat; (mg/dl)</b>	1,0±0,2
<b>Kol; (mg/dl)</b>	213,4 ±43
<b>Alb; (g/dl)</b>	4,4 ±0,5
<b>HDL; (mg/dl)</b>	47±13,7
<b>TG; (mg/dl)</b>	195,5 ±102,4
<b>LDL; (mg/dl)</b>	122,4±35,1
<b>EKG; Normal; n (%)</b>	39 (%78)
<b>PatQ; n (%)</b>	2 (%4)
<b>T negatifliği; n (%)</b>	9 (%18)

Kol: Kolesterol, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, TG: Trigliserid  
HT: Hipertansiyon K: Potasyum , Na: Sodyum, Crea: Creatinin, Glu: Glukoz,, SKB: Sistolik Kan Basıncı  
DKB: Diyastolik kan basıncı

Hastaların bazal karakteristik özellikleriyle efor öncesi ve sonrası İMA düzeyleri karşılaştırıldığında, yaş, kalp hızı, sistolik ve diyastolik kan basınçları, serum albumin ve lipit değerleri ile istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Erkek hastaların ortalama İMAEÖ ve İMAES değerleri sırasıyla 83,3±24,3 U/ml ve 98,8±30,4 U/ml saptandı. Kadınlarda İMAEÖ ve İMAES değerleri sırasıyla 72,3 ±24,6 U/ml ve 91,3±28,3 U/ml olarak saptandı. Erkeklerde efor öncesi ve sonrası İMA düzeyleri kadınlara göre daha yüksek olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Aile hikayesi, diabet ve hipertansiyon varlığı ya da yokluğu ile efor öncesi ve sonrası İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcut değildi.

Efor öncesi İMA düzeyleri sigara içen ve içmeyen hastalarda sırasıyla 68,8±17,1 U/ml ve 75,9±24,2 olarak saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Bununla birlikte sigara içen ve içmeyen hastalarda efor sonrası İMA düzeyleri sırasıyla 103,7±30,6 U/ml ve 80,9±21 U/ml olarak saptandı. Sigara içen

hastalarda efor sonrası İMA düzeyleri sigara içmeyen hastalara göre anlamlı olarak daha fazla idi ( $p<0,05$ ). Koroner arter hastalığı tespit edilen hastalarda sigara içen ve içmeyen hastalarda efor sonrası İMA düzeyleri karşılaştırıldığında sırasıyla  $112,2\pm28,9$  U/ml ve  $89,6\pm21,4$  U/ml olarak saptandı. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,1$ ). Benzer şekilde KAH saptanan hastalarda efor öncesi İMA düzeyleri ile sigara arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Normal koroner arterler tespit edilen hastaların efor öncesi İMA düzeyleri sigara içenlerde  $78,3\pm28,4$  U/ml iken, sigara içmeyenlerde  $68,6\pm18,5$  U/ml olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). NKA' lı hastalarda efor sonrası İMA düzeyleri karşılaştırıldığında sigara içen ve içmeyen hastalarda sırasıyla  $81,1\pm23,6$  U/ml ve  $78,3\pm21,0$  U/ml olarak bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Hastalara Bruce Protokolüne göre egzersiz testi yapıldı. Tüm hastaların efor testi öncesi ve sonrası ortalama İMA düzeyleri sırasıyla ortalama  $84,5\pm30$  U/ml ve  $102,4\pm28,7$  U/ml olarak saptandı ( $p<0,01$ ). Efor testi parametreleri ile efor öncesi ve sonrası İMA düzeylerinin karşılaştırılması tablo 8' de gösterilmiştir. Efor testi sırasında hiçbir hastada hipotansiyon ve bradikardi gelişmedi. Hastalar ortalama  $8,2\pm1,9$  MET koşular. MET ile efor öncesi ve sonrası İMA düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı.

**Tablo 8: Efor testi sonuçlarıyla efor öncesi ve sonrası İMA düzeylerinin karşılaştırılması**

	Efor öncesi İMA	Efor sonrası İMA X±SD	P değeri
<b>Göğüs ağrısı</b>			
Var	86,2±28,1	100,8±30,8	AD
Yok	79,4±23,7	90,7±28,8	AD
<b>ST çökme derecesi</b>			
1 mm	77,0±29,5	89,0±51,7	AD
2 mm	85,6±27,5	96,4±31,8	AD
3 mm	89,9±44,1	97,5±33,1	AD
<b>ST çöken der. Sayısı</b>			
5 der.↑	84,3±28,9	107,8±32,3	<b>p=0,03</b>
5 der.↓	76,9±24,7	90,9±26,8	AD
<b>ST segment çökme tipi</b>			
Upsloping	78,3±24,0	81,9±23,9	AD
Downslop-Hori	79,3±26,7	95,5±30,1	AD

Koroner anjiyografi sonucunda hastaların %56 sinde (28 hasta) koroner arter hastalığı saptanırken % 44' inde (22 hasta) normal koroner arterler saptandı. KAH tespit edilen hastaların ortalama yaşı 57,3±8,8 iken normal koroner arter tespit edilen hastaların ortalama yaşı 55,1±8,7 bulundu (p>0,05). Erkek hastaların %67,7 sinde KAH tespit edildi. Bu oran kadınlarda %36,8 olarak bulundu (p<0,05). KAH saptanan hastalarda sigara içme oranı KAG normal olan hastalara göre anlamlı olarak daha fazla idi (p<0,01). Aile hikâyesi, HT ve diabetle KAH arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Efor testi parametreleri ile hastaların KAG bulgularının karşılaştırılması tablo 9' da özetlenmiştir.

**Tablo 9:Efor testi sonuçlarının KAH ve normal koroner grupta karşılaştırılması**

	<b>KAH (n=28)</b>	<b>NKA (n=22)</b>	<b>p</b>
<b>MET</b>	8,1±2,2	8,34±1,6	<b>AD</b>
<b>Göğüs ağrısı</b>			
Var	%64,3	%54,5	AD
Yok	%35,7	%45,5	AD
<b>ST dep (mm)</b>			
1mm	%10,7	%9,1	AD
2mm	%71,4	%72,7	AD
3mm	%17,9	%18,2	AD
<b>ST dep.tipi</b>			
Horizontal	%32,1	%45,5	AD
Downslopping	%46,4	%36,4	AD
Upslopping	%21,5	%18,1	AD
<b>ST dep.Sayısı</b>			
5 derivasyon ↑	%39,3	%18,2	AD
5 derivasyon ↓	%60,7	%81,8	AD

NKA:Normal koroner arterler,KAH:Koroner arter hastalığı

Hastaların % 60 'ında (30 hasta) efor sırasında göğüs ağrısı saptandı. Göğüs ağrısı olmayan hastaların efor sonrası İMA düzeyleri ortalama 92,7±28,8 U/ml iken, göğüs ağrısı olan hastaların efor sonrası İMA düzeyleri 100,8±30,8 U/ml olarak saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). Benzer şekilde efor öncesi İMA düzeyleri ile göğüs ağrısı arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı. KAG sonucu KAH tespit edilenlerin %64' ünde göğüs ağrısı mevcutken, NKA tespit edilenlerin %54' ünde göğüs ağrısı vardı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p>0,05). Efor testinde göğüs ağrısı tespit edilen ve KAH olan hastaların efor öncesi ve sonrası İMA düzeyleri sırasıyla 79,6±24,3 U/ml ve 104,4±27,6 U/ml olarak tespit edildi

( $p < 0,05$ ). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Aynı grupta NKA tespit edilen hastalarda efor öncesi ve sonrası İMA düzeyleri  $65,0 \pm 14,9$  U/ml ve  $73,6 \pm 13,5$  U/ml olarak bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). Efor testinde göğüs ağrısı olmayan ve KAH olan hastaların efor öncesi ve sonrası İMA düzeyleri sırasıyla  $90,8 \pm 28,7$  U/ml ve  $115,2 \pm 27,9$  U/ml bulundu ( $p = 0,59$ ). Efor testinde ağrısı olmayıp normal koroner arter tespit edilen hastalarda ise İMA efor öncesi ve sonrası değerleri  $81,7 \pm 28,1$  U/ml ve  $86,4 \pm 27,6$  U/ml olarak bulundu. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

Efor testi sırasında hiçbir hastada ST segment yükselmesi gelişmedi. Hastaların %72' sinde (36 hasta) 2 mm' lik ST segment çökmesi saptandı. 5 hastada 1 mm' lik çökme saptanırken, 9 hastada 3 mm' lik ST segment çökmesi saptandı. 1 mm, 2 mm ve 3 mm' lik ST segment çökme dereceleriyle efor öncesi İMA düzeyleri karşılaştırıldığında sırasıyla  $77 \pm 29,5$  U/ml,  $85,6 \pm 27,5$  U/ml ve  $89,9 \pm 44,1$  U/ml olarak bulundu. 1mm ve 2 mm lik çökme olan hastalara göre 3 mm çökme olan hastalarda efor öncesi İMA seviyelerinin daha yüksek olduğu ancak istatistiksel anlamlı olmadığı gözlemlendi ( $p > 0,05$ ). Efor sonrası ölçülen İMA düzeyleriyle 1mm, 2mm ve 3mm'lik ST segment çökmeleri karşılaştırıldığında sırasıyla  $89 \pm 51,7$  U/ml  $96,4 \pm 31,8$  U/ml ve  $97,5 \pm 33,1$  U/ml saptandı ( $p > 0,05$ ). Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Efor testinde 2mm ve üzerinde ST segment çökme saptanan hastalarda NKA saptanan hastaların test öncesi ve sonrası İMA düzeyleri incelendiğinde sırasıyla  $74,0 \pm 22,3$  U/ml ve  $80,8 \pm 20,9$  U/ml bulundu ( $p > 0,05$ ). Aynı hastalarda KAH saptanan hastaların test öncesi ve sonrası İMA düzeyleri  $83,4 \pm 25,9$  U/ml ve  $108,6 \pm 25,3$  U/ml olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ).

Efor testinde 5 derivasyon ve üzerinde çökme hastaların %30' unda (15 hasta) gözlemlendi. 5 derivasyonun altındaki çökmeler hastaların %70' inde (35 hasta) gözlemlendi. 5 derivasyonun altında ST segment çökmesi gözlenen hastaların efor öncesi İMA düzeyleri  $76,9 \pm 24,7$  U/ml iken, efor sonrası İMA düzeyleri  $90,9 \pm 26,8$  U/ml olarak saptandı. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). Bununla birlikte 5 derivasyon üstünde ST segmentte çökme saptanan hastaların efor öncesi ortalama İMA düzeyleri  $84,3 \pm 28,9$  U/ml iken, efor sonrası İMA düzeyleri  $107,8 \pm 32,3$  U/ml olarak saptandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı



( $p<0,05$ ). KAH tespit edilen hastalarda efor testinde 5 derivasyon ve üzerinde segmentte ST depresyonu hastaların %39,3 ünde gözlenirken normal koroner arter tespit edilen hastaların % 18,2 sinde gözlemlendi ( $p>0,05$ ). Efor testinde 5 derivasyonun altında ST segment çökmesi saptanan hastalarda NKA tespit edilen hastaların efor öncesi ve sonrası İMA düzeyleri sırasıyla  $72,0\pm 22,8$  U/ml ve  $78,5\pm 22,1$  U/ml bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Aynı grupta KAH tespit edilen hastalarda ise test öncesi ve sonrası İMA düzeyleri  $81,0\pm 24,2$  U/ml ve  $103,4\pm 25,3$  U/ml olarak bulundu. 5 derivasyonun altında çökme saptanan hastalardan KAH tespit edilenlerde efor sonrası İMA düzeyleri efor öncesine göre anlamlı bir şekilde yüksekti ( $p<0,05$ ). 5 derivasyon ve üzerinde ST segment çökmesi saptanan hastalar incelendiğinde KAH olan hastaların efor öncesi ve sonrası İMA düzeyleri  $86,7\pm 28,1$  U/ml ve  $115,8\pm 30$  U/ml olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0,05$ ). Aynı hastalarda NKA saptanan hastaların efor öncesi ve sonrası İMA düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Efor testinde hastaların % 20' sinde (10 hasta ) upsloping tipte ST depresyonu gözlemlendi. Hastaların %42' sinde (21 hasta) downsloping tipte ST depresyonu görülürken, %38' inde (19 hasta) horizontal tipte çökme gözlemlendi. Upsloping tipte ST segment çökmesi gözlenen hastaların efor öncesi İMA düzeyleri ortalama  $78,3\pm 24$  U/ml iken, efor sonrası İMA düzeyleri  $81,9\pm 23,9$  U/ml olarak saptandı ( $p>0,05$ ). Downsloping-horizontal çökme olan hastaların efor öncesi İMA düzeyleri  $79,3\pm 26,7$  U/ml iken efor sonrası İMA düzeyleri  $95,5\pm 30,1$  U/ml olarak bulundu. Downsloping ve horizontal tipte çökme gözlenen hastaların efor sonrası İMA düzeyleri efor öncesine göre daha yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). KAG sonucu, ST segment çökme tipi ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Upsloping tipte ST segment çökmesi gözlenen hastalarda NKA tespit edilenlerin efor öncesi ve sonrası İMA düzeyleri sırasıyla  $76,8\pm 24,8$  U/ml ve  $78,4\pm 24,2$  U/ml bulundu ( $p>0,05$ ). Aynı grupta KAH tespit edilenlerin İMA efor öncesi ve sonrası değerleri ise  $79,6 \pm 19,3$  U/ml ve  $90,8 \pm 33,4$  U/ml olarak hesaplandı. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Downsloping-horizontal tipte çökme olan hastalar incelendiğinde KAH tespit edilenlerde efor öncesi ve sonrası İMA düzeyleri  $79,3 \pm 21,3$  U/ml ve  $109,6\pm 27,5$  U/ml olarak bulundu. Bu grupta efor sonrası İMA düzeylerinin anlamlı

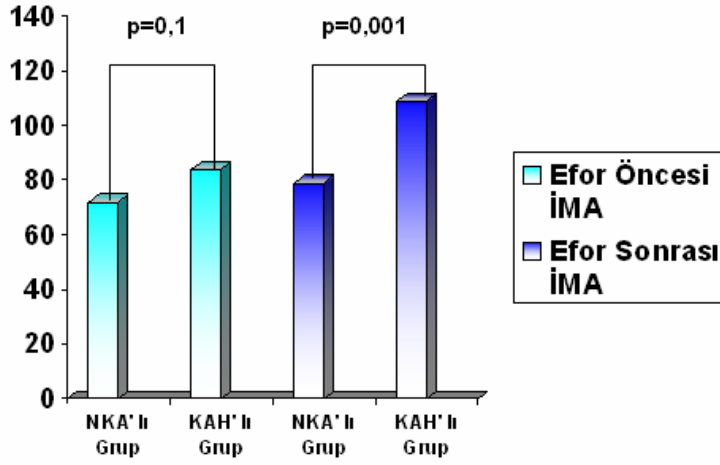
olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ( $p<0,05$ ). Aynı grupta NKA saptanan hastaların efor öncesi ve sonrası İMA düzeyleri arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi. ( $p>0,05$ ). KAH ve NKA' lı hastaların efor testi sonuçlarıyla İMA düzeylerinin karşılaştırılması Tablo 10' da verilmiştir.

**Tablo 10: KAH ve NKA' lı hastalarda efor testi sonuçlarıyla efor öncesi ve sonrası İMA düzeylerinin karşılaştırılması**

	Efor öncesi İMA	Efor sonrası İMA	P değeri
	X±SD	X±SD	
<b>Göğüs ağrısı var</b>			
NKA	65,0±14,9	73,6±13,5	AD
KAH	79,6±24,3	104,4±27,6	<b>p&lt;0,05</b>
<b>Göğüs ağrısı yok</b>			
NKA	81,7±28,1	86,4 ±27,6	AD
KAH	90,8±28,7	115,2±27,9	<b>p=0,059</b>
<b>2mm ve üzeri ST çökme</b>			
NKA	74,0±22,3	80,8±20,9	AD
KAH	83,4±25,9	108,6±25,3	<b>p&lt;0,05</b>
<b>5 der.↑ ST çökmesi</b>			
NKA	72,8±20,3	81,0±15,7	AD
KAH	86,7±28,1	115,8±30,0	<b>p&lt;0,05</b>
<b>5 der.↓ ST çökmesi</b>			
NKA	72,0±22,8	78,5±22,1	AD
KAH	81,0±24,2	103,4±25,3	<b>p&lt;0,05</b>
<b>Upslopping</b>			
NKA	76,8±24,8	78,4±24,2	AD
KAH	79,6 ±19,3	90,8 ±33,4	AD
<b>Downslop-Horizontal</b>			
NKA	69,5±20,6	79,3±24,3	AD
KAH	79,3 ±21,3	109,6±27,5	<b>p&lt;0,05</b>

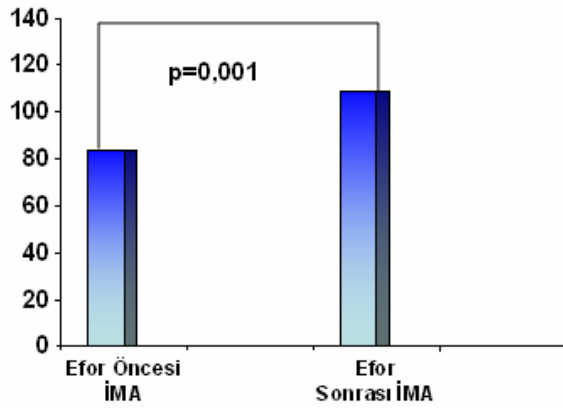
KAG da normal koroner arterler saptanan hastaların efor öncesi ölçülen İMA düzeyleri 72,6±23,0 U/ml iken koroner arter hastalığı tespit edilen hastalarda 84,3±27,4 U/ml olarak ölçüldü. Koroner arter hastalığı olan hastalarda efor öncesi normal koroner arterler tespit edilen hastalara göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ) (şekil 1). Bununla birlikte efor sonrası İMA seviyeleri normal koroner arterler tespit edilen hastalarda ortalama 79,4±21,6 U/ml olarak ölçülürken, koroner arter hastalığı olan hastalarda ortalama 109±28,8 U/ml olarak ölçüldü ( $p=0,001$ ). KAH olan hastalarda efor sonrası İMA düzeyleri belirgin olarak yüksekti. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. (Şekil 7)

**Şekil 7: Efor öncesi ve sonrası İMA düzeylerinin KAH ve NKA' lı hastalarda karşılaştırılması**



Koroner anjiyografide KAH tespit edilen hastaların efor öncesi İMA değerleri ortalama  $84,3 \pm 27,4$  U/ml iken efor sonrası İMA değerleri ortalama  $109 \pm 28,8$  U/ml olarak tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0,05$ ) (şekil 8). Bununla birlikte NKA' lı hastalarda efor öncesi ve sonrası İMA düzeyleri sırasıyla  $72,6 \pm 23,0$  U/ml ve  $79,4 \pm 21,6$  U/ml bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ).

**Şekil 8: KAH' lı hastalarda efor öncesi ve sonrası İMA değerleri**



## TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sıklığı giderek artan bir sağlık problemidir. Bu yüzden son yıllarda erken tanı ve tedavinin önemi daha ayrıntılı biçimde tartışılmaya başlanmıştır. Araştırmacılar semptomsuz koroner kalp hastalığının erken tanısının, hastalığın tedavisi ve prognozunda çok önemli olduğu görüşünde birleşmişlerdir. Semptomsuz koroner kalp hastalığının tanısı amacıyla klinikte 12 derivasyonlu EKG, egzersiz testi ve mlyokard sintigrafisi en sık kullanılan tetkiklerdir. Bununla birlikte son yıllarda koroner arter hastalığının erken tanısı ve prognozunu tayin etmek amacıyla C Reaktif Protein ve Leptin gibi bir takım biyokimyasal belirteçler üzerinde araştırmalar yapılmaktadır (70,71,72). İskemi modifiye albuminde özellikle acil servislerde akut koroner sendrom tanısında üzerinde önemle durulan belirteçlerden biridir. Şimdiye kadar yapılmış çalışmalarda İskemi modifiye albuminin akut koroner sendromlarda özellikle acil servislerde tanı aşamasında kullanılabileceği tespit edilmiştir ve bu konuda FDA onayı almıştır (6,73,74). Fakat İskemi modifiye albuminin semptomsuz koroner kalp hastalığının tanısında kullanımı ile ilgili bir yayın bulunmamaktadır. Bu çalışmada efor sonrası İMA düzeylerinin KAG sonucunda koroner arter hastalığı olan hastalarda normal koroner arterler tespit edilen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla yükseldiğini tespit edilmiştir. Ayrıca efor testi parametreleri ile efor öncesi ve sonrası İMA düzeylerinin karşılaştırılmıştır. Bu çalışma ışığında efor sonrası İMA düzeylerindeki yükselme ile efor testi parametreleri karşılaştırılarak

yüksek riskli bireyler tespit edilip koroner arter hastalığının erken tanısında fayda sağlanabilir. Ancak yinede çok hastayla yapılmış daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmada sigara içen hastaların efor sonrası İMA düzeyleri içmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Literatürde sigara içilmesinin İMA düzeylerini etkilediği konusunda herhangi bir yayın bulunmamaktadır. Bununla birlikte sigaranın koroner arter hastalığının en önemli bağımsız risk faktörlerinden birisi olduğu daha önce yapılan bir çok çalışmada ispatlanmıştır (75,76). Çalışmada çıkan bu sonuca bakarak İMA düzeylerinin sigara içimiyle ile direk bir ilişkisinin olduğunu düşünülmedi. Bu sonucun İMA düzeyleri yüksek olan sigara içen hastaların aynı zamanda koroner arter hastası olmasının bir sonucu olduğunu düşünüyoruz. Çünkü çalışmada görülen sonuçlardan biri de sigara içen hastalarda koroner arter hastalığı görülme sıklığının anlamlı olarak daha yüksek olmasıydı. Koroner arter hastalığı tespit edilen hastalarda ise sigara içen ve içmeyen hastaların efor sonrası İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Benzer şekilde NKA' lı hastalarda da İMA düzeyleri ile sigara arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Sigara içen ve içmeyen hastaların efor öncesi İMA düzeylerinin de benzer olması nedeniyle çalışmada görülen bu sonucun koroner arter hastalarının sigara içen kişilerde fazla olması sonucu gözlemlendiği düşünüldü.

Egzersize karşı kardiyovasküler sistemdeki ilk cevap parasempatik sistemdeki baskılanmaya bağlı kalp hızı artışıdır. Bunu sempatik sistemin devreye girmesiyle kalp hızındaki artışın devamı izler (77). Kalp hızı artışının sonucu olarak miyokardiyal oksijen ihtiyacı artmaktadır. Bu artış koroner arter hastalığı bulunan bireylerde lezyonun derecesine göre miyokardiyal iskemiye yol açmaktadır. Çalışmamızda tüm hastaların İMA seviyelerinin efor sonrasında efor öncesine göre anlamlı bir şekilde yükseldiğini tespit ettik. Bununla birlikte efor sonrasında İMA'nın sadece kardiyak kaynaklı olarak yükselmediği yönünde zıt görüşler mevcuttur. Periferik iskemi özellikle ekstremitelerde oluşabilecek iskemi ile İMA'nın kanda yükseldiğini gösteren bir takım çalışmalar mevcuttur. Giuseppe Lippi ve arkadaşları İMA düzeylerini profesyonel bisiklet sporcuları ve sedanter yaşam süren kontrol grupla karşılaştırdıklarında sırasıyla  $100 \pm 13$  U/ml ve  $94 \pm 6$  U/ml

bulmuşlardır ( $p<0,05$ ) (78). Lippi' nin çalışmasında katılımcılar önce düşük egzersizde daha sonra yüksek bir iş yükünde egzersize tabi tutulmuşlar ve 12–24 saatlik bir dinlenme periyodu sonunda efor sonrası İMA için kan alınmıştır. Lippi' nin çalışmasında hastaların bazal EKG' leri hakkında herhangi bir bilgi yoktu. Ayrıca miyokardiyal iskemi çalışmada ekarte edilmemişti. Bizim çalışmamızda hastaların koroner arter hastası olup olmadığı tanı için altın standart olan KAG ile teyit edilmiştir. Lippi çalışması sonucu İMA yüksekliğini aşırı egzersize bağlı olan geri dönüşümsüz kas nekrozuna bağlı olabileceğini idda etmiştir. Eğer İMA yükselmesi kas nekrozuna bağlı ise aynı iş yüküne tabi tutulan sedanter grupta İMA' nın neden yükselmediğini açıklayamamıştır. Lippi çalışmasında İMA düzeyi için 100 U/ml cut-off değerini kullanmıştır. Bununla birlikte İMA düzeylerinin 85 U/ml üzerinde olması akut koroner sendrom tanısında kullanılabileceği konusunda görüş birliği mevcuttur. Fakat muhtemel kas nekrozuna bağlı İMA değerleri henüz açıklığa kavuşturulmuş bir durum değildir. Ve literatürde kas iskemisine bağlı İMA düzeyleri hakkında bir sınır değer belirtilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise hastalarda kas nekrozu olacak kadar zorlu bir egzersiz söz konusu değildir. Zaten NKA' lı hastaların efor sonrası İMA düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme tespit edilmemiştir. Bu yüzden KAH' lı hastalardaki efor sonrası İMA düzeylerindeki yükselmenin miyokardiyal iskemiye bağlı olduğu düşünülmüştür..

Majed ve arkadaşları ise artroskopik diz cerrahisi yapılan 23 hastada operasyon sonrası İMA düzeylerinin başlangıca göre anlamlı olarak yükseldiğini saptamışlardır (79). Hastaların bacak kan akımları cerrahi sırasında turnike yöntemiyle kesilmiş ve cerrahi öncesi ve sonrası İMA düzeyleri karşılaştırılmıştır. Cerrahi öncesi ve sonrası İMA düzeylerini 90,2 U/ml ve 96,7 U/ml olarak tespit etmiştir ( $p<0,05$ ). Bunun aksine Debashis Roy ve arkadaşları ise 23 ardışık periferik arter hastalığı olan bir grupta yaptıkları bir çalışmada, efor testinde başlangıç ve peak egzersizdeki İMA düzeylerini sırasıyla  $74.6 \pm 15.6$  ve  $69.5 \pm 14$  bulmuşlardır ( $p<0,001$ ). Bu hasta grubunda dobutamin stres EKO ile miyokardiyal iskemi araştırılmış ve hiçbir hastada duvar hareket bozukluğu saptanmamıştır. Dobutamin stres EKO sırasında başlangıç ve pik kalp hızındaki ölçülen serum İMA düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir (80). Bizim çalışmamız efor testi sonrasında koroner arter hastalığı olan hastaların İMA düzeylerinin efor sonrası anlamlı bir şekilde

arttığını göstermiştir. Çalışmamızdaki hasta sayısı her iki çalışmadan da daha fazladır. Ayrıca Debashis' in çalışmasında da görüldüğü üzere İMA miyokardiyal iskemi olmayan hastalarda yükselmektedir. Majed yapmış olduğu çalışmada miyokardiyal iskemiye dışlayamamıştır. Bizim çalışmamızda hiçbir hastada periferik arter hastalığı hikayesi ya da semptomu yoktu. Debashis' in çalışmasında görüldüğü üzere eforla periferik iskemi olabilecek hastalarda da İMA yükselmemiştir. Bununla birlikte teorik olarak periferik iskemi sırasında da oluşabilecek oksijen radikalleri sonucu İMA oluşabilir. Ancak yapılacak çalışmalarda önce koroner iskeminin dışlanması gerekmektedir.

Apple ve arkadaşları 14 maraton koşucusu üzerinde 2004 Londra maratonu sonrasında yaptıkları bir çalışmada İMA düzeylerinde başlangıca göre bifazik bir cevap saptamışlardır. Başlangıç İMA düzeyleri efor sonrası hemen ölçümde önce anlamlı olarak azalmış daha sonra birinci saatte normal düzeylere gelmiştir. Bu yüzden İMA 'nın efor sonrası miyokardiyal iskemi tanısında güvenilirliğinin düşük olduğunu savunmuşlardır (81). Bununla birlikte zorlu egzersizlerde efor sırasında hemokonsantrasyon ve aşırı laktat üretimi olmaktadır. Oluşan aşırı laktat albumin bağlanma testi sırasında çapraz reaksiyonla İMA düzeylerinin düşük çıkmasına neden olabilmektedir (82). Egzersiz stres testi maraton koşusu gibi zorlu bir egzersiz kabul edilemez. Maraton gibi zorlu egzersizler sırasında böbreklerden de aşırı miktarda proteinüri olmaktadır (83,84,85). Dolayısıyla Apple' in çalışmasındaki sonuç aşırı egzersize bağlı üriner proteinüri kaynaklı olabilir. Bizim çalışmamızda serum laktat düzeylerine bakılmadı. Çalışmamızın hasta sayısı Apple' in çalışmasına göre oldukça fazla idi. Bununla birlikte çalışmamızda İMA düzeylerinin başlangıca göre azaldığı hastalar mevcuttu. Bu hastaların yapılan koroner anjiyografisinde normal koroner arterler saptandı. Ama çalışmamızdaki hastalardaki efor sonrası İMA düzeylerindeki genel eğilim koroner arter hastalığı tespit edilen hastalarda serumda arttığı yönündedir. Bu yüzden çalışmamızda efor testi sonrasında İMA düzeylerinin artmasının, test sırasında meydana gelen miyokardiyal iskemiye bağlı olduğunu söyleyebiliriz

Daha önce yapılan çalışmalarda İMA düzeylerinin akut koroner hadiselerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (6,7,8,9,86). Andrew Worster ve arkadaşları çalışmalarında acil servise göğüs ağrısı şikâyetiyle başvuran 546 hastalık bir seride 85 U/ml ve

üzerindeki İMA düzeylerinin kısa dönem major kardiyak olaylarla ilişkili olduğunu saptamışlardır (87). Benzer şekilde Mutrie ve arkadaşları 113 hastalık bir seride İMA düzeylerinin kısa dönem prognozla ilişkili olduğunu saptamışlardır (88). Bütün bu çalışmalar karasız anginalı hastalarda yapılan çalışmalardır ve hasta sayıları da yeterlidir. İMA' nın miyokardiyal iskemi sonucu kanda yükseldiği gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda çıkan sonuçlarla da uyumludur. Ama literatürde kararlı anginalı hastaların İMA düzeyleri ile yapılmış prognoz çalışması yoktur. Bizim çalışmamızda da koroner arter hastalığı tespit edilen hastalarda prognoz takibi yapılmadı. Bununla birlikte efor sonrası İMA düzeylerinin semptomsuz koroner kalp hastalığının tanısında da kullanılabileceği çalışmamızın öne çıkan sonuçlarından biridir. Fakat kararlı anginalı hastalarda İMA düzeylerinin mortalite ve morbididite üzerine olan etkisinin ortaya konmasının tanı ve tedaviye yön vermede büyük katkısı olacağı kanısındayız.

Sinha ve arkadaşları acil servislere göğüs ağrısı şikayetiyle gelen 208 hastada İMA ve troponin T bakmışlar ve 85 U/ml ve üzerindeki İMA değerleri, pozitif troponin T ve EKG ile birlikte üç parametrenin akut koroner sendrom için duyarlılığını % 95 olarak bulmuşlardır (89). Mutrie ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada İMA için cutt-of değeri 85 U/ml olarak alırken, akut koroner sendromlarda İMA ve troponin I birlikte değerlendirildiğinde % 85 lik bir duyarlılık saptamışlardır (88). Lefevre ve arkadaşları ise yine akut koroner sendrom ön tanısıyla acil servislere başvuran 95 hasta üzerindeki yaptıkları çalışmada 6 haftalık takip sonunda İMA düzeylerinin düşük olduğu hasta grubunda yeni gelişebilecek kardiyak olay riski için duyarlılığı %100 olarak saptamışlardır. İMA düzeylerinin 85 U/ml den daha düşük olan hastalarda 6 haftalık takipte hiçbir yeni kardiyak olay gelişmediğini gözlemlemişlerdir (90). Bizim çalışmamızdaki hastalar kararlı angina pektorisli hastalar olduğu için troponin değerleri ile karşılaştırma yapmadık. Çünkü kardiyak troponinin miyokard nekrozunun bir göstergesi olduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir.(55) İskemiden daha çok minör miyokard nekrozunu gösteren bir belirteçtir. Troponin serum düzeyleri iskemi başladıktan yaklaşık 2–4 saat zarfında serumda tespit yükselmektedir (55). Ama İMA için bu süre dakikalarla ifade edilmektedir (61). Eryol ve arkadaşları efor sonrası ve öncesi 100 hastanın troponin düzeylerini değerlendirdiklerinde sadece 4 hastada troponin pozitifliği



saptamışlardır. Bu hastalardan 2 sinin efor testi normal olarak değerlendirilmiştir. Bu hastaların başlangıç troponin düzeyleri negatifken efor sonrası 6 ve 24. saatlerde bakılan troponin düzeyleri pozitifleşmiştir (91). Benzer şekilde Lippi ve arkadaşlarının sağlıklı aerobik sporcuları üzerindeki yaptıkları çalışmada, aşırı egzersiz sonrası troponin seviyesinde değişiklik saptanmamıştır (78). Çalışmamızda bir kaç hasta dışında diğer tüm hastaların başlangıç EKG' leri akut iskemi yönünden normaldi. Sadece 2 hastada inferiyor derivasyonlarda patolojik Q dalgası mevcuttu. Bu iki hastanın KAG' da koroner arterleri normaldi. Ayrıca hiçbir hastanın istirahat ağrısı yoktu. Bununla birlikte efor sonrası İMA değerlerinin KAH tanısındaki duyarlılık ve özgüllüğünü belirtmek için hasta sayımız yetersizdi. Yakın gelecekte belki de acil servislerde troponinin yerini alabilecek olan İMA'nin bu konuda daha geniş ölçekli çalışmalarla değerlendirilmesi gerekmektedir.

Efor testi sırasında oluşan iskemi test sırasında göğüs ağrısı, hipotansiyon ve bradikardi gibi hemodinamik bulguların ortaya çıkmasıyla tespit edilebildiği gibi sadece elektrokardiyografik olarakta belirlenmektedir. Bu EKG değişiklikleri sıklıkla ST segment çökmesi ya da yükselmesi olarak ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların hiçbirinde ST segment yükselmesi gözlenmedi. Gibbons ve arkadaşları tarafından hazırlanan 2002 ACC/AHA klavuzunda efor testinde 1 mm ve üzerinde horizontal-downsloping ST çökmeleri pozitif kriter olarak kabul edilmiştir. Upsloping tipte çökmelerin daha çok yalancı pozitif elektrokardiyografik değişiklikler olduğu belirtilmiştir (92). Sketch ve arkadaşları 107 hastalık bir çalışmada horizontal ve downsloping ST çökmelerinin her ikisinin birlikte duyarlılık ve özgüllüğünü sırasıyla % 64 ve % 81 olarak açıklamışlardır. (93). Nair ise daha çok hastayla yapmış olduğu bir çalışmada (280 hasta) duyarlılık ve özgüllüğü % 66 ve % 93 olarak bulmuştur (94). Diğer bazı çalışmalarda da 1mm' lik horizontal - downsloping ST çökmelerinin duyarlılık ve özgüllüğü % 50 ve % 90 olarak açıklanmıştır (3,4,5). 2002 ACC/AHA efor testi klavuzunda ise downsloping ve horizontal tipte ST segment çökmesinin iskemi göstergesi olarak 9153 hastalık 31 çalışmanın metaanalizi sonucu duyarlılık ve özgüllüğü % 69 ve % 70 olarak açıklanmıştır (51). Froelicher ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada downsloping tipte ST segment çökmesinin horizontal ve upsloping tipte ST segment çökmesine göre daha fazla iskemi göstergesi olduğunu tespit etmişlerdir (43). Yine aynı

çalışmada downslopping ve horizontal çökmelerin ikisinin birlikte upslopping ST çökmesine göre daha fazla iskemiye işaret ettiği ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda downslopping ST segment depresyonu olan hastalarda koroner arter hastalığı daha fazla görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Benzer şekilde horizontal tipte ST çökmesiyle KAH arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bu sonuçların özellikle hasta sayısının az olmasına bağlı olduğu düşünüldü. Çalışmamızda horizontal ve downslopping tipte ST segment çökme görülen hastaların efor sonrası İMA düzeylerinin efor öncesine göre daha yüksek olduğu gözlemlendi. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Upslopping tipte çökme gözlenen hastalarda da İMA düzeylerin efor sonrasında öncesine arttığı saptandı. Bununla birlikte bu artış diğer gruptaki artışla kıyaslandığında çok azdı. Ancak downslopping-horizontal tipte ST çökmesi görülen hastalardan KAH tespit edilenlerin efor sonrası İMA düzeyleri efor öncesine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu grupta NKA'lı hastalarda efor öncesi ve sonrası İMA düzeyleri açısından bir farklılık yoktu. Upslopping tipte çökme gözlenen hastalarda KAH ve NKA'lı gruplarda efor öncesi ve sonrası İMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Literatürde efor testi sonuçlarının İMA düzeyleriyle karşılaştırılmış olduğu bir yayın yoktur. Bizim çalışmamız efor testinde downslopping-horizontal çökme saptanan hastaların efor sonrası İMA düzeylerine bakarak KAH tanısına katkı yapılabileceğini göstermiştir.

Daha önce yapılan çalışmalarda ST segmentinde 2 mm ve üzerindeki çökmelerin daha fazla bir miyokardiyal iskemiye ve ciddi koroner arter hastalığını işaret ettiği belirtilmiştir (95,96,97). Ayrıca 2 mm ve üzerindeki ST çökme görülmesi efor testini sonlandırma endikasyonlarından birisidir. Fletcher ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada özellikle 3 mm ve üzeri ST çökmelerinin ciddi koroner arter hastalığını gösterdiğini ve efor testini sonlandırmak gerektiğini belirtmişlerdir (44). Bizim çalışmamızda ST segment çökme derecesi ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bizim çalışmamızdaki bu sonucun diğer çalışmalara göre hasta sayısının az olmasına bağlı olduğu düşünüldü. Çünkü 2 mm' nin üzerinde ST çökmesi sadece 9 hastada gözlemlendi. İMA düzeyleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte 2 mm ve üzeri ST segment depresyonu saptanan hastalarda efor sonrası İMA düzeyleri daha yüksek olarak bulundu. ST segment

çökme derecesi ile koroner arter hastalığı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamasına rağmen, 2 mm ve üzeri çökme gözlenen hastalardan KAH tespit edilenlerde test sonrası İMA düzeyleri test öncesine göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edildi. 2 mm' nin altında çökme gözlenen hasta sayısı sadece 5 olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılmadı. İMA' nın hasta sayısının az olmasına rağmen efor sonrası 2 mm ve üzeri ST çökme gözlenen hastaların koroner arter hastası olup olmadığını göstermesi bakımından bu çalışmanın en çarpıcı sonuçlarından biridir. Bununla birlikte daha fazla sayıda hastayla yapılmış çalışmalarla bu sonucun 1 mm' lik çökme gözlenen hastalarda da değerlendirilmesi gerekmektedir.

Bogaty ve arkadaşlarının çalışmasında efor testinde 5 derivasyon ve üzerindeki segmentte ST depresyonun görülmesi ciddi koroner arter hastalığı göstergesi olarak belirlenmiştir (50). Ayrıca bu kriter ACC/AHA klavuzunda da onaylanmıştır (51) Bizim çalışmamızda 5 derivasyon ve üzeri segmentte ST segment çökmesi görülen hastalarda koroner arter hastalığı görülme sıklığı normal koroner arter görülen hastalara göre daha fazla olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonucun çalışmaya alınan hasta sayısının ve özellikle 5 derivasyon ve üzeri ST segment çökmesi gözlenen hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceğini düşündük. Özellikle bu hasta grubunda normal koroner arterler sadece 4 hastada tespit edildi. Ancak efor sonrası İMA düzeyleri 5 derivasyon ve üzeri ST segment çökmesi gözlenen grupta efor öncesine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca 5 derivasyon ve üzeri segmentte ST depresyonu gözlenen hastalarda KAH tespit edilenlerin efor sonrası İMA düzeyleri efor öncesine göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte KAH' lı hastalarda 5 derivasyon ve altında ST çökmesi gözlenen hastalarda da efor sonrası İMA düzeyleri öncesine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Efor testinde 5 derivasyonun üzerindeki ST çökme gözlenmesi KAH' ın ciddiyetini gösteren bir kriterdir. Bizim çalışmamızdaki bu sonuç, test sırasında 5 derivasyonun altındaki ST segment çökmesi gözlenen KAH' lı hastalarda da miyokardiyal iskemi olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada elde edilen çarpıcı sonuçlardan birisi de efor testinde göğüs ağrısı olan hastalarda KAH tanısı olanların efor sonrası İMA düzeylerinin test öncesi İMA düzeylerine göre anlamlı olarak yüksek olmasıydı. Efor testi sırasında göğüs ağrısı

gelişmesi testin pozitif olduğu durumlardan birisidir (45). Özellikle test sırasında düşük egzersizde meydana gelen göğüs ağrısının ciddi koroner arter hastalığının bir göstergesi olduğu bilinmektedir (51). Bizim çalışmamızda göğüs ağrısı tespit edilen hastaların hepsinde en az 1 mm' lik ve üzeri ST depresyonu mevcuttu. Sadece göğüs ağrısı olan hastalar çalışmaya dâhil edilmedi. Bununla birlikte göğüs ağrısı olmayan hastalarda KAH olan hastaların efor sonrası İMA düzeyleri de test öncesine göre daha yüksekti. Ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlılığa çok yakındı ( $p=0,059$ ). Bu sonuç test sırasındaki göğüs ağrısının objektif bir bulgu olmamasından kaynaklandığı gibi, henüz göğüs ağrısı oluşmadan meydana gelen miyokardiyal iskemide de İMA' nın artması sonucu olabilir.

Efor testi pozitifliği ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin duyarlılık ve özgüllüğü ACC/AHA klavuzunda şimdiye kadar yapılmış tüm çalışmalar incelendiğinde, ki bu 24074 hastalık bir grubu kapsıyor, duyarlılık %68 ve özgüllük % 77 olarak saptanmıştır (51). Bu hasta grubunda daha önce kalp krizi geçirmiş hastalar ve efor testinin dışlanma kriterleri doğrultusunda efor testinin yapılmaması gereken hastalar çıkarıldığında (hasta sayısı 11691), duyarlılık % 67 ve özgüllük % 72 olarak hesaplanmıştır (51). Bizim çalışmamızda efor testi negatif olan hastalara KAG yapılamayacağı için bu hastalar etik kurallar doğrultusunda çalışmaya alınmadı. Hem hasta sayısının azlığı, hem de efor negatif hastaların çalışmaya dahil edilmemesi nedeniyle duyarlılık ve özgüllük için istatistik hesaplamaları yapılmadı. Bununla birlikte efor testinde çok büyük ölçekli çalışmalarda bile yaklaşık % 30'a yakın yalancı negatif sonuçlar bildirilmiştir. Bu yüzden bazen ciddi koroner arter hastalığı bulunan hastalarda bile efor testi normal olduğu için değerlendirme hataları yapılmaktadır. Bu nedenle gelecekte efor sonrası İMA düzeyleri ile yüksek riskli bireylerin belirlenmesinin semptomsuz koroner kalp hastalığının tanısında ve tedavinde önemli bir yer tutması gerektiğini düşünüyoruz. Efor testi ve İMA' nın birlikte kullanımı ile efor testinin duyarlılık ve özgüllüğünün artacağı kanısında olmakla birlikte bu konuda çok daha geniş ölçekli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda efor testi sonrası İMA düzeylerinin öncesine göre KAH tespit edilen hastalarda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edildi. Benzer şekilde

efor testi sonrasında ölçülen İMA düzeyinin KAG sonucunda koroner arter hastalığı tespit edilen hastalarda normal koroner arterler tespit edilen hastalara göre daha yüksek olduğunu tespit edildi. Daha önceki birkaç çalışmada semptomsuz koroner kalp hastalığı tanısında, miyokard perfüzyon sintigrafisi ve farmakolojik stres ekokardiyografi yöntemleri kullanılarak iskemi modifiye albumin ile miyokardiyal iskemi arasındaki ilişki araştırılmıştır (80). Fakat hem sintigrafinin hem de stres ekokardiyografinin yüzde yüz koroner arter hastalığını gösterdiğini söylemek zordur. Çünkü her iki tanı yönteminde yalancı negatif sonuçları mevcuttur. Bununla birlikte bizim çalışmamızda koroner arter hastalığı tanı için altın standart olan koroner anjiyografi ile teyit edilmiştir. Literatürde efor sonrası ölçülen İMA düzeyleri ile direk koroner anjiyografi bulgularının karşılaştırıldığı bir çalışma mevcut değildir. Bizim çalışmamız bu konuda bir ilk olma özelliğini taşımaktadır. Efor testinin yapılan çalışmalarda ortalama %30 yalancı negatif değeri olduğu bildirilmektedir (50,51). Poliklinik değerlendirmelerinde efor testi normal olduğu için koroner arter hastalığının tanısının koyulamadığı hasta sayısı hiçte az değildir. Bizim çalışmamız ışığında daha çok hasta ile yapılacak çalışmalarda efor testinin yalancı negatif sonuçlarında mümkün olduğunca azalma sağlanabileceğini düşünüyoruz.

### **SINIRLAMALAR**

- 1-Çalışmamızda kontrol grubunun olmaması çalışmanın sonucunu etkileyebilecek en önemli sınırlamadır. Fakat efor testi normal olan hastalara KAG yapılması etik dışı olacağından efor testi normal olan kişiler çalışmaya dahil edilmedi.
- 2-Hasta sayısının az olmasında çalışmanın sınırlamalarındandır.
- 3-Efor testi pozitif hastalar içinde EKG değişikliği olmadan sadece ağrısı olan hasta yoktu. Bu çalışmanın sonucunu etkilemiş olabilir.

## SONUÇLAR

Efor testinde göğüs ağrısı olan hastalar incelendiğinde KAH saptanan hastaların efor sonrası İMA düzeyleri efor öncesine göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bununla birlikte aynı grupta NKA' lı hastaların efor öncesi İMA düzeyleri ile efor sonrası İMA düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Efor testinde göğüs ağrısı olmayan hastalarda NKA olanların efor öncesi ve sonrası İMA değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu. Ancak aynı grupta KAH tespit edilenlerde efor öncesi ve sonrası İMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlıya yakın bir artış mevcuttu.

ST segment çökme derecesiyle efor öncesi ve sonrası İMA düzeyleri arasında ilişki saptanmazken, KAH' lı hastalarda 2 mm ve üzeri çökme gözlenen hastalarda efor sonrası İMA düzeyleri öncesine göre anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Aynı ilişki NKA tespit edilen hastalarda mevcut değildi.

Downsloping-horizontal ST çökmesi görülen hastalarda efor sonrası İMA düzeyleri öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olmasada yüksek bulundu. Bununla birlikte aynı hastalarda KAH olanların efor sonrası İMA düzeyi test öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksekti. Aynı grupta NKA' lı hastaların efor öncesi ve sonrası İMA düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

Efor testinde upsloping tipte ST çökmesi gözlenen hastalarda NKA tespit edilenlerin efor öncesi ve efor sonrası İMA düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmadı. KAH tespit edilen hastalarda efor sonrası İMA düzeyinin efor öncesine göre arttığı gözlemlendi. Bununla birlikte bu artış istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.

Efor testinde 5 derivasyon ve üzeri ST segment çökmesi görülen hastalarda efor sonrası İMA düzeyi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu. Aynı şekilde bu hasta grubunda KAH tespit edilenlerde de efor sonrası İMA düzeyi öncesine göre yüksekti. Bununla birlikte bu grup hastalarda NKA olanların efor öncesi ve sonrası İMA düzeylerinde anlamlı bir artış yoktu.

5 derivasyonun altında ST çökmesi bulunan hastalarda NKA tespit edilenlerin efor öncesi ve sonrası düzeylerinde anlamlı bir fark bulunmazken, KAH tespit edilen hastalarda efor sonrası İMA düzeylerinin öncesine göre belirgin bir şekilde yüksek olduğu gözlemlendi.

Hastaların tamamı göz önüne alındığında KAH olanlarda efor sonrası İMA değerleri efor öncesi değerlere göre anlamlı olarak arttığı gözlemlendi. NKA olanlarda ise efor sonrası İMA düzeylerindeki artış efor öncesine göre anlamlı değildi.

## KAYNAKLAR

1. Chockalignam A, Balaguer-Vintro, Achutti A, et al. Impending Global Pandemic of Cardiovascular Diseases; Challenges and Opportunities for the Prevention and Control of Cardiovascular Diseases in Developing Countries and Economies in Transition. *Can J Cardiol.* 2000;16:231-235.
2. Rowell LB. *Human Circulation: Regulation During Physical Stress* (4th ed). Oxford University Press, Toronto 1986, pp 252-357.
3. Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J* 1995;130:741–747.
4. DelCampo J, Do D, Umann T, et al. Comparison of computerized and standard visual criteria of exercise ECG for diagnosis of coronary artery disease. *Ann Noninvasive Electrocardiogr* 1996;1:430–442.
5. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography. *Ann Intern Med* 1998;128:965–974.
6. Debashis Roy, Juan Quilesa, Guillermo Aldamaa, et al. Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *International Journal of Cardiology* 2004;97: 297–301.
7. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. Novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia preliminary report. *J Emerg Med.* 2000;19:311–315.
8. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem.* 2003;49:581–585.



9. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuysen K, et al. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: A preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J.* 2001;141:985–991.
10. Dusek J, St'asek J, Tichy M, et al. Prognostic significance of ischemia modified albumin after percutaneous coronary intervention. *Clin Chim Acta.* 2006 May;367 (1–2):77- 80.
11. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269–1276.
12. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M ve ark. Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 3. kalp hastalıkları prevelansı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991;19:26–33.
13. Onat A, Yazıcı M, Eryonucu B ve ark. TEKHARF 2002 yılı taramasının ölüm ve koroner olaylara ilişkin sonuçları. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30;694–698.
14. Williams KJ, Tabas I. The response to retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:471–474
15. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the AHA and ACC. *Circulation* 1999;100:1481–1492.
16. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke. *Circulation* 1997;96:3243–3247
17. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149–2155
18. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571–1576.
19. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel statement. *Circulation* 1999;99:2480–2484.

20. Davies MJ. The composition of coronary artery plaques. *N Engl J Med*. 1997;336:1312–1314.
21. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338:1650–1656.
22. Roberts KB, Califf RM, Harrel FE et al. The prognosis for patients with new-onset angina who have undergone cardiac catheterization. *Circulation* 1983;68:970-978.
23. Cox J, Naylor CD. The Canadian Cardiovascular Society grading scale for angina pectoris. *Ann Intern Med* 1992;117:673-683
24. Connolly TF, Elveback LR, Oxman HA, et al. Coronary heart disease in residents of Rochester, Minnesota: IV. Prognostic value of the resting ECG at the time of initial diagnosis of angina pectoris. *Mayo Clin Proc* 1984;121:825–832.
25. Castaner A, Roig E, Serra A, et al. Risk stratification and prognosis of patient with recent onset angina. *Eur Heart J* 1990;11:868–875.
26. Davies MJ, Bland JM, Hangartner JRV, et al. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombus in sudden cardiac ischaemic death. *Eur Heart J* 1989;10:203–208.
27. Schwartz RS, Kullo IJ, Edwards WD. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Murphy JG (eds), *Mayo Clinic Cardiology Review* (2<sup>nd</sup> ed). Lippincott Williams&Wilkins press, Philadelphia 2000, pp. 113–132.
28. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:472–478.
29. Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al. Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. *Prog Cardiovas Dis* 1992; 35:1
30. Arad Y, Spadola LA, Goodman KA, et al. Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries: 19-month follow-up of 1173 asymptomatic subjects. *Circulation* 1999;93:1951–1953
31. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: Diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. *Ann Intern Med* 1998;128:965–974.

32. Okin PM, Kligfield P. Heart rate adjustment of ST segment depression and performance of the exercise electrocardiogram: a critical evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1726–1735.
33. Okin PM, Anderson KM, Levy D, Kligfield P. Heart rate adjustment exercise-induced ST segment depression: improved risk stratification in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 1991; 83:866–874.
34. Leon AS, Franklin BA, Costa F, et al. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for cardiac Rehabilitation Programs. *Circulation* 2005 111:369–376.
35. Gary J, Philip A, Comoss P, et al. American Collage of Sports Medicine. Guidelines for Exercise Testing and Exercise Prescription. *Circulation* 2000;102:1069–1076.
36. Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, et al. Exercise standards: A stattements for health professionals from the American Heart Association. *Revised Circulation* 1995;91:580–632
37. ACP/ACC/AHA Task Force on Exercise Testing. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16:1061–1065.
38. Coper KH, Purdy J, White S, Pollock M, and Linnerud AC. Age-fitness adjusted maximal heart rates. *Med Sci Sports* 1977;10:78–86.
39. Sapin PM, Koch G, Blauwet MB, et al. Identification of false positive exercise tests with the use of electrocardiographic criteria. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18:127–135.
40. Michaelides AP, Boudoulas H, Antonakoudis H, et al. Effect of number of coronary arteries significantly narrowed and status of intraventricular conduction on exercise-induced QRS prolongation in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 70:1487–1489.
41. Bernard R. Exercise stres testing. In: Braunwald E. *Heart Disease A textbook of the Cardiovascular Medicine*, 5th ed, W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996, pp 153–177.
42. Wayne VS, Bishop RL, and Spodick DH. Exercise induced ST segment alternans. *Chest* 1983; 5:824–828

43. Froelicher VF, Yamada H, Morise A, et al. Review of studies using multivariable analysis of clinical and exercise test data to predict angiographic coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;39:457–481.
44. Schneider CA, Helmig AK, Baer FM, et al. Significance of exercise-induced ST segment elevation and T-wave pseudonormalization for improvement of function in healed Q wave myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998; 82:148-153.
45. Miwa K, Nakagawa K, Hirai T, et al. Exercise induced U-wave alteration as a marker of well-developed and well functioning collateral vessel in patients with effort angina. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:757-764
46. Graettinger W, Smith D, Neutel J, et al. Influence of LV chamber size on maximal heart rate. *Circulation* 1991;84:181–187
47. Hartley LH, Vogel JA, Cruz JC. Reduction of maximal exercise heart rate at altitude. *J Appl Physiol* 1974;36:362–365.
48. Lauer M, Mehta R, Pashkow F, et al. Association of chronotropic incompetence with echocardiographic ischemia and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1280–1286.
49. Dubach P, Froelicher VF, Klein J, et al. Exercise induced hypotension in male population: Criteria, causes and prognosis. *Circulation* 1988;78:1380–1387.
50. Bogaty P, Guimond J, Robitaille NM, et al. A of reappraisal of exercise electrocardiographic indexes of severity of ischemic heart disease; Angiographic and scintigraphic correlates. *J Am Coll Cardiol* 1998 ;313:582
51. Gibbons RJ, Abrams J, Gary J, Balady, et al. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 1997;30:260-311
52. American Heart Association. 1999 Heart and Stroke: Statistical Update. Dallas: American Heart Association, 1999 <<http://www.am.hrt.org>
53. Pope JH, Aufderheide TP, et al. Missed diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department. *New Engl J Med* 2000;32:1163–1170.
54. Puleo PR, Meyer D, Wathen C et al. Use of a rapid assay of subforms of creatin kinase MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;331:561-566

55. Antman EM, Grudzien C, Sacks DB, et al. Evaluation of a rapid bedside assay for detection of serum cardiac troponin T. *JAMA* 1995;273:1279-1282
56. Gök H. Akut Koroner Sendromların tanısında yeni biyokimyasal markırlar. *Türk Kardiyoloji Seminerleri*: 2001:1; 20–32.
57. Robert K. Plasma proteins. In: John Dolan (eds), *Harper' s Biochemistry*. Middle East Edition, California 1993. pp 665–687.
58. ML Gallisteo, PL Mateo, J.M Sanchez-Ruiz, et al. Kinetic study on the irreversible denaturation of yeast phosphoglycerata kinase. *Biochemistry*. 1991;30:2061–2066.
59. Roy D, Quiles J, Gaze DC, et al. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albumin. *Heart* 2006;92:113–114.
60. Bhagavan NV, Lai EM, Rios P, et al. Evaluation of Human Serum Albumin Cobalt Binding Assay for the Assessment of Myocardial Ischemia and Myocardial Infarction. *Clin Chem*. 2003; 49:4, 581–585.
61. Pollack CV, Jr, Peacock WF, IV, Summers RW, et al. Ischemia-modified albumin (IMA) is useful in risk stratification of emergency department chest pain patients. *Acad Emerg Med*. 2003;10:555–556.
62. Collinson PO, Rao AC, Canepa-Anson R, et al. Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of patients with suspected acute coronary syndromes. *Ann. Clin. Biochem*. 2003;40:156–160.
63. Sharma R, David Gaze, et al. Ischemia modified albumin and troponin predicts in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2006;47:493–502.
64. 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;19:311–315.
65. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem*. 2003;49:581–585.
66. Wu AHB. The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. *Medical Laboratory Observer*. 2003;12:36–40.

67. M K Sinha, D Roy, D C Gaze, et al. Role of “Ischemia Modified Albumin”, a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004;21:29–34
68. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, et al. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: A preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J*. 2001;141:985–991.
69. Christenson RL, Duh SH, Sanhai WR, et al. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. *Clin Chem* 2001;47:464–470.
70. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1386–1392.
71. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Eng J Med* 2002;347:1557–1561.
72. Luizzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Eng J Med* 1994;331:417–425.
73. Apple FS. Clinical and analytical review of ischemia modified albumin measured by the albumin cobalt binding test. *Adv Clin Chem*. 2005;39:1–10
74. Montagnana M, Lippi G, Guidi GC. New perspectives in the diagnostic approach to acute coronary syndrome. *Recenti Prog Med*. 2005;96:171–177
75. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, et al. The filter cigarette and coronary heart disease. *Lancet* 1981;2:109–125
76. Kannel W, McGee D, Castelli W. Latest perspective on cigarette smoking and cardiovascular disease: The Framingham Study, *J Card Rehabil* 1984;4:267–289.
77. Correia LCL, Lakatta EG, O’Connor FC, et al. Attenuated cardiovascular reserve during prolonged cycle exercise test in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1290–2000.

78. Lippi G, Brocco G, Salvagno GL, et al. High-workload endurance training may increase serum ischemia-modified albumin concentrations. *Clin Chem Lab Med.* 2005;43:741–744.
79. Refaai MA, Wright RW, Parvin CA, et al. Ischemia-modified albumin increases after skeletal muscle ischemia during arthroscopic knee surgery. *Clin Chim Acta.* 2006;366:264–268.
80. Debashis Roy, Juan Quiles, Rajan Sharma, et al. Ischemia-Modified Albumin concentrations in patients with peripheral vascular disease and exercise-induced skeletal muscle ischemia. *Clinical Chemistry* 2004;50:1656–1660
81. Apple FS, Quist HE, Otto AP, et al. Release characteristic of cardiac biomarkers and ischemia modified albumin as measured by the albumin cobalt binding test after marathon race. *Clin Chem* 2002;48:1097–1100
82. Zapico-Muniz E, Santalo-Bel M, Merce-Muntanola J, et al. Ischemia Modified Albumin during skeletal muscle ischemia. *Clin Chem* 2004;50:1063–1065
83. Agarwal RP, Thanvi I, Vachhani G, et al. Exercise induced proteinuria as an early indicator of diabetic nephropathy. *J Assoc Physicians India.* 1998;46:772–774.
84. Yaguchi H, Ishigooka M, Hayami S, et al. The effect of triathlon on urinary excretion of enzymes and proteins. *Int Urol Nephrol.*1998;30:107–112.
85. Poortmans JR, Geudvert C, Schorokoff K, De Plaen P Postexercise proteinuria in childhood and adolescence. *Int J Sports Med.* 1996;17:448–451
86. Pollack CV, Jr, Peacock WF, Summers RW, et al. Ischemia-modified albumin (IMA) is useful in risk stratification of emergency department chest pain patients. *Acad Emerg Med.* 2003;10:555–556.
87. Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, et al. Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. *CMAJ.* 2005 ;172:1685–1690.
88. Mutrie D, Pollack CV, Lai C, et al. Does IMA Correlate to Short-Term Prognosis? *Clin Chem.* 2004;50:1052–1055.

89. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J.* 2004 ;21:29–34.
90. Lefevre G, Lefranc A, Garbarz E, et al. Prognostic indications of a novel biological marker of cardiac ischemia in patients presenting with chest pain in an emergency setting. *JACC* 2004;43(5) Suppl A:244A.
91. Namık Kemal Eryol, Emrullah Başar, İbrahim Özdoğru, Yüksel Çiçek, Adnan Abacı, Ramazan Topsakal, Servet Çetin. Should Troponin-T Be Assessed During Exercise Stress Testing in Patients with Stable Angina Pectoris? *Anadolu Kardiyol Derg.* 2002;2:132–137
92. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1991 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1262–1347.
93. Sketch MH, Mohiuddin SM, Nair CK, et al. Automated and nomographic of analysis exercise tests. *JAMA* 1980;243:1052–1055.
94. Nair CK, Aronow WS, Sketch MH, et al. Diagnostic and prognostic significance of exercise-induced premature ventricular complexes in men and women: a four year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1201–1206.
95. Kansal S, Roitman D, Sheffield LT. Stress testing with ST-segment depression at rest: an angiographic correlation. *Circulation* 1976;54:636–639.
96. Harris FJ, DeMaria AN, Lee G, Miller RR, Amsterdam EA, Mason DT. Value and limitations of exercise testing in detecting coronary disease with normal and abnormal resting electrocardiograms. *Adv Cardiol* 1978;22:11–15.
97. Fearon WF, Lee DP, Froelicher VF. The effect of resting ST segment depression on the diagnostic characteristics of the exercise treadmill test. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1206–11.



**TC.**  
**ERCIYES ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA**

Dr. Yakup Çetinkaya' ya ait “ KORONER ARTER HASTALIĞI TANISINDA EFOR TESTİ VE İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİNİN BİRLİKTE KULLANIMI ” adlı çalışma, jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

İmza

Başkan.....İmza

Üye.....İmza

Üye.....İmza

Üye.....İmza

Üye.....İmza