

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ
ANABİLİM DALI

**KARARLI GÖĞÜS AĞRILI OLGULARDA, EFOR İLE
DEĞİŞEN PLAZMA BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİD
DÜZEYLERİ İLE ANJİOGRAFİK KORONER ARTER
HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ.**

UZMANLIK TEZİ
DR. SAMET UYAR

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ÖZHAN GÖLDELİ

İZMİR-2007

TEŐEKKÜR

Kardiyoloji eğitimim sırasında bilgi, deneyim ve desteklerini esirgemeyen hocalarım; Prof.Dr. Sema GÜNERİ, Prof.Dr. Özhan GÖLDELİ, Prof.Dr. Ömer KOZAN, Prof.Dr. Önder KIRIMLI, Doç.Dr. Özgür ASLAN, Doç.Dr. Özer BADAĞ, Doç.Dr. Bahri AKDENİZ ve Yard.Doç.Dr. Nezihi BARIŐ başta olmak üzere Kardiyoloji Anabilim Dalının tüm çalıŐanlarına gönülden teŐekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıŐmaktan kıvanç duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, Anabilim Dalı sekreterimiz sayın Nesrin Eren, efor testi teknisyenimiz Meral YeŐilkaya, servis sorumlu hemŐiresi sayın Zuhall Baturlar, koroner yoğun bakım ünitesi sorumlu hemŐiresi sayın Aylin Çandarlı başta olmak üzere tüm kardiyoloji servis, yoğun bakım, poliklinik ve anjiyografi çalıŐanlarına teŐekkür ederim. Desteklerinden dolayı aileme ve tüm yakınlarıma teŐekkürlerimi sunarım.

Dr. Samet Uyar

İZMİR- 2007

İÇİNDEKİLER	3
I) GENEL BİLGİLER	5
I.I. KORONER ARTER HASTALIĞI	
I.I.A. Tanım	5
I.I.B. Epidemiyoloji	5
I.I.C. Koroner Arter Hastalığının Anjiyografik Sınıflanması	8
I.I.D. Anjina Pektorisin Fizyopatolojisi ve Sınıflaması	9
I.II.GÖĞÜS AĞRISINA YAKLAŞIM	
I.II.A. Göğüs Ağrısının Ayırıcı Tanısı	11
I.II.B. Kararlı Göğüs Ağrısı Ve Yönetimi	13
I.II.C. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Stres Testleri	17
KAH' nın test öncesi olma ihtimali (PTP).....	18
Duke prognostik treadmill skoru.....	19
Farklı stres testlerinin KAH tanısındaki yerlerinin karşılaştırılması.....	22
I.II.D. Stres Testlerinde Özel Hasta Grupları	24
I.II.E. Eforlu EKG Testi	26
I.III. NATRİÜRETİK PEPTİDLER	33
I.III.A. Atriyal Natriüretik Peptid	33
I.III.B. C Tip Natriüretik Peptid	33
I.III.C. Beyin Natriüretik Peptid	34
I.III.D. Kararlı göğüs ağrılı hastalarda BNP, efor ve iskemi ilişkisi	39
II) AMAÇ	42
III) METOD	43
IV) İSTATİSTİKSEL ANALİZ	45
V) BULGULAR	46
V.I. Hasta özellikleri ve Demografi	46
V.II. Hastaların kullandıkları ilaçlar	47
V.III. Hastaların PTP skorları	47
V.IV.A. Efor testi verileri	48
V.IV.B. Kritik KAH olanlar ve olmayanların efor testindeki performansları	49
V.V. Hastaların Duke treadmill skorları	49
V.VI. Koroner anjiyografi sonuçları	50
V.VI.A. Cinsiyete göre anjiyografik KAH dağılımı	50
V.VI.B. PTP' sine Göre KAH Ciddiyeti	51
V.VI.C. Duke Treadmill Skoruna Göre KAH Ciddiyeti	51
V.VI.D. Efor Testi Sonuçlarına Göre KAH Ciddiyeti	52
V.VI.E. ST Bölüm Çökmesine Göre KAH Ciddiyeti	52
V.VII. Çeşitli hasta gruplarındaki BNP değerlerinin dağılımları	53

V.VII.A. Ciddi KAH olanlarla olmayanlar arasındaki BNP düzeylerinin ilişkisi.....	54
V.VII.B. Normal koroner anjiyografili, plaklı hastalar ile diğerleri arasındaki BNP düzeyleri..	55
V.VII.C. KAH ciddiyeti ve yaygınlığı ile BNP düzeyleri arasındaki ilişki.....	56
V.VIII. Farklı değişkenlerin birbirleri ile bağlantısı (korelasyon analizleri).....	57
V.IX. Ciddi KAH saptamada farklı değişkenlerin istatistiksel değeri.....	59
V.X. Delta BNP cutoff 22 pg/mL' nin ciddi KAH saptamadaki değeri.....	59
V.XI. Delta BNP değerlerinin hasta gruplarına göre dağılımı.....	60
VI) TARTIŞMA.....	61
VI. I. Hastaların temel özellikleri, efor testi bulguları ve anjiyografik KAH arasındaki ilişki..	61
VI. II. Efor öncesi, sonrası ve delta BNP ile KAH varlığı, ciddiyeti ve yaygınlığı ilişkisi.....	63
VII) SONUÇ.....	65
VIII) ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	66
IX) ÖZET.....	67
X) SUMMARY.....	69
XI) KISALTMALAR.....	71
XI) KAYNAKLAR.....	72

I) GENEL BİLGİLER

I.I. KORONER ARTER HASTALIĞI

I.I.A. Tanım:

Tıkaçıcı koroner arter hastalığı (KAH), genellikle epikardiyal koroner arterlerin atherom plakları ile daralması sonucu ortaya çıkar. Nadiren konjenital anomaliler, myokardiyal bridge, radyasyon ve koronerleri tutan arterit gibi durumlarda da atherom harici, darlığa neden olan koroner arter hastalığı sendromları görülebilmektedir. Hastalarda tek bir bulgu ve semptomatoloji yoktur, hatta bazı hastalar semptomsuz olabilmektedir, ancak genelde göğüs ağrısı (anjina pektoris) vardır (1).

Koroner arter hastalığının önemi, toplumdaki yaygınlığından, neden olduğu myokard enfarktüsü, kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm ve benzeri sağlık problemleri ile getirdiği sosyoekonomik yüklerden dolayı büyümektedir. Hastane dışı ani kardiyak ölüm gelişen olgularda yapılan klinik ve otopsi çalışmalarında, kişilerin %62-85 inde daha önceden KAH bulguları olduğu, %10'unda da başka yapısal kalp anomalileri olduğu saptanmıştır (2,3). Ani kardiyak ölüm, KAH olan hastaların %15 'inde ilk klinik koroner olay olabilmektedir.

I.I.B. Epidemiyoloji:

Framingham çalışması, KAH'ının klinik yelpazesi ve prognozunu anlamamızda oldukça faydalıdır. Çünkü veri toplanması 1949 da, daha henüz KAH'ında sınırlı etkin tedavilerin olduğu ve de olan tedavi seçeneklerinin de yeterli kullanılmadığı bir dönemde başlamıştır. KAH'ının önemli bir bölümü, hızlı bir şekilde, açığa çıkmamış hastalıktan myokard enfarktüsüne ve hatta ölüme ilerleyebilir. Toplumda, bu zamansız ölümlerin çoğu, değiştirilebilir, önlenebilir risk faktörlerine bağlı gelişen hızlanmış ateroskleroza bağlıdır.

ABD'de 2001 yılında KAH, tüm kardiovasküler ölümlerin % 54'ünden sorumludur. KAH, tek başına bayan ve erkeklerde tüm ölümlerin en sık nedeni olarak saptanmıştır (her beş ölümün birinden fazlası KAH'a bağlı bulunmuştur). 35 yaşından büyüklerde, KAH tüm ölümlerin üçte birinden sorumludur (12). Oran erkeklerde ve zencilerde daha fazladır. İleri yaşlarda cinsiyet ve ırklar arasındaki fark kapanmaktadır.

Myokard enfarktüsü geçirmiş olan olguların 6 yıllık izleminde, yaşa göre düzenlendiğinde, erkeklerde enfarktüsün tekrarlama riski iki kat, anjinanın gelişme riski dört kat, kalp yetmezliği gelişme riski beş kat, inme gelişme riski ise iki kattan fazla artmış bulunmuştur. Bayanlar için, yaşa göre düzenlenen risk durumu, göreceli olarak anjina dışında tüm olaylarda daha da yüksek saptanmıştır. Bunun nedeni, myokard enfarktüsü geçiren bayanların, genellikle daha yoğun risk faktörlerine sahip olmalarındandır. Değerlendirme yaşı yanında bunları da gözeterek yapıldığında, bayanlardaki durum, erkeklerden daha kötü değildir (4).

Bunların sonucu olarak KAH' ın ekonomik maliyeti, 2003 yılında ABD'de 133.1 milyar doları bulmaktadır. İskemik kalp hastalığı artık dünya çapında en önde gelen ölüm sebebidir ve gelecek on yılda, toplumun giderek yaşlanmasına, diyabet ve obezite gibi hastalıklardaki hızlı artışa bağlı olarak, KAH sıklığı giderek artacaktır. (1)

Yaygınlık (prevalans): İlerlemiş KAH, sıklıkla ya çok az veya aşikar, klinik bulgular ile birlikte. Efor testinde, 24 saatlik ayaktan holter elektrokardiyografide ya da düzenli aralıklarla bakılan istirahat EKG'sinde ortaya çıkan ST bölüm değişiklikleriyle gösterilen sessiz iskeminin, tüm iskemik atakların %75' inden sorumlu olduğu düşünülmektedir (5). Rutin elektrokardiyografi (EKG) incelemelerinde, tespit edilen myokard enfarktüslerinin çoğunluğu belirti vermeksizin gelişebilmektedir. İstirahat EKG' deki bazı yaygın ve kesin anormallikler, istenmeyen koroner risk profili olan kişilerde iskemik myokard tutulumunun bir göstergesi olabilir (6). Tüm bu sebeplerden dolayı KAH' ın gerçek yaygınlığı, raporlarda hastanelere başvurular ile belirtilen anjina ve myokard enfarktüs oranlarından çok daha fazladır. Günümüzde ABD' nde 13,7 milyon kişide KAH vardır ve bunların yarısında myokard enfarktüsü ve diğer yarısında da anjina vardır (7). Rapor edilen yaygınlık yaşla birlikte artmakta ve erkekler için 40-49 yaş grubunda % 7, 50-59 yaş grubunda % 13, 60-69 yaş grubunda %16, ve 70-79 yaş grubunda %22 iken, bayanlar için aynı yaş gruplarında sıklık sırasıyla % 5, 8, 11, 14 'tür. 1979-1983 yılları ile 1990-1994 yılları arasındaki dönemlerde, otopsilerde yapılan çalışmalarda, 20-59 yaşları arasındaki bireylerdeki ciddi anatomik KAH yaygınlığının erkeklerde %42 den % 32' ye, bayanlarda ise %29' dan %16' ya düştüğü saptanmıştır. Ancak 60 yaşından büyük bireyler için yıllar ile birlikte herhangi bir değişim saptanmamıştır (8).

Sıklık (insidans): Asıl Framingham çalışma grubunun 44 yıllık takip ve onların evlatlarının 20 yıllık gözetiminden elde edilen verilerin yardımıyla, fark edilen ve edilmeyen myokard enfarktüsü, anjina pectoris, kararsız anjina, ani ve ani olmayan kardiyak ölümlerin hepsini içeren koroner olayların sıklığı belirlenebilmiştir (9,10,11). Framingham Kalp Çalışması verilerine göre 40 yaşından sonra hayat boyu semptomatik KAH' ın gelişme riski erkeklerde % 49, bayanlarda %32 dir. 70 yaşına ulaşanlarda, erkeklerde bu oran %35, bayanlarda %24 dür. Tüm koroner olaylarda, sıklık yaş ile basamak şeklinde artış göstermektedir. Bu artışta, kadınlar, erkekleri 10 yıl geriden takip etmektedir. Daha ciddi, myokard enfarktüsü ve ani ölüm gibi koroner olaylarda kadınlar, erkekleri 20 yıl kadar geriden takip eder. Bayan, erkek arasında KAH sıklığında gözlenen bu fark, ilerleyen yaşlarda giderek azalır. 35-64 yaş ile 65-94 yaş karşılaştırıldığında, KAH sıklığı erkeklerde 2 katından, kadınlarda 3 katından fazlaya çıkar. Bayanlarda menopoza öncesi KAH sıklığında ve ciddiyetinde gözlenen belirgin düşüklük, menopoza ile birlikte birden bire artar ve aynı yaşta perimenopozal bayanların 3 katına çıkar (9). 65 yaşından önce, erkeklerde görülen yıllık tüm koroner olaylar (1000 de 12), tüm diğer aterosklerotik kardiyovasküler

olayların toplamından (1000 de 7) daha fazladır. 65 yaştan daha sonrada kardiyovasküler olayların erkeklerde %33-65' ini, bayanlarda da %28-58' ini koroner olaylar oluşturur.

Anjina pektoriste, erkek baskınlığı en az göze çarpar. 75 yaştan önce bayanlarda ilk koroner hastalık, myokard enfarktüsü olmaktan ziyade anjina pektoris olma eğilimindedir (10). Bayanlardaki anjina, kalp yetersizliği, myokard enfarktüsü gibi komplikasyonlar ile daha az birliktelik gösterir.

Buna karşılık erkeklerde enfarktüs çoğu zaman sessiz, farkedilmemiştir. Erkek hastaların sadece % 20' sinde, enfarktüs öncesi uzun süreli göğüs ağrısı vardır (11). Sessiz iskeminin yaygınlığı, iki ya da daha fazla koroner risk faktörü olan semptomsuz erkeklerde % 10' a çıkabilir. Kararlı anjina pektoris olanlarda egzersiz testi ve holter EKG izleminde sessiz iskemi yaygınlığı % 25-50' dir. İskemik atakların %70-80' i de sessizdir. Genel nüfusta semptomatik olmayan bireylerin %2-4' ünün koroner dolaşımı tehdit altındadır.

1990' lı yıllardan bu yana, kardiyovasküler olaylara ve KAH' ına bağlı ölüm oranlarındaki azalma yavaşlaşsa da, 1975' ten sonra gelişmiş ülkelerde, ölüm oranları tüm nüfusta ve alt gruplarında % 28' den ancak %24' e düşmüştür (13,14,15,16,17). Bu azalma hem KAH' ının sıklığındaki, hem de yeni geliştirilen tedavi seçenekleriyle hastalığın ölümcüllüğündeki azalmaya, hem de koroner risk faktörlerindeki; özellikle sigara içimindeki azalma ile hipertansiyon tedavisindeki başarıya bağlıdır (16,18). Yıllık ölüm, onbin hastada 47'den 31' e gerilemiştir (13). Son yıllarda KAH' na bağlı ölümlerdeki azalma, hem ani hem de ani olmayan kardiyak ölümlerdeki ciddi azalma sonucudur. 1950-1999 arasında tüm KAH ölümlerinde %59' luk bir azalma vardır (19). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, gelişmiş ülkelerin ölüm bölgelerinin incelenmesinde de benzer sonuçlar saptanmıştır (20). Avrupa Birliği' nde 1995-1997 yıllarında, 1965-1969 yılları ile karşılaştırıldığında, erkeklerde %32 (100,000' de 146' dan 100' e) ve bayanlarda %30 (100,00' de 64'ten 45'e) KAH ölümlerinde azalma sağlanmıştır. Japonya içinde benzer azalmalar saptanmıştır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde, sosyal ve ekonomik değişikliklere, artmış yaşam beklentisine, batılılaşmış yemek yeme alışkanlıklarına, fiziksel aktivitenin azalmasına ve sigara tüketimindeki artışa bağlı olarak KAH ölümlerinde artış beklenmektedir (21,22,23).

Fark edilen ve edilemeyen myokard enfarktüsü olgularında, uzun dönem hayatta kalım oranlarının benzer olduğu Reykjavik çalışmasında gösterilmiştir (24). Şaşırtıcı olmayarak da, farkedilmemiş myokard enfarktüslerinde klinik sonuçlar daha kötü bulunmuştur. Enfarktüs geçirmemiş kontrol grubuna göre enfarktüs geçirenlerde, 3,7 kat artmış ölüm tespit edilmiştir (25).

Belgelenmiş KAH olanlarda önemli bir konu, takip eden kardiyak olayların gelişme riskinin değerlendirilmesi ve en aza indirgenmesi amacıyla aterosklerotik risk faktörlerinin tedavisi gibi ikincil önlemlerin kullanılmasıdır. Bu bağlamda stres testlerindeki bulgular ile kötü sonuçlara gebe yüksek riskli hastaların belirlenebilmesi önemlidir (26,27,28).

I.I.C. Koroner Arter Hastalığının Anjiyografik Sınıflaması (1):

□ Kritik darlığa neden olmayan (bazı kaynaklarda anjiyografik olarak %50 ,bazılarında %70 den daha az darlığa neden olan)

□ Tıkayıcı yani kritik darlık yaratan (bazı kaynaklarda anjiyografik olarak %50 ,bazılarında %70 ve üzerinde darlığa neden olan).

Kritik KAH da kendi içinde;

- tek damar hastalığı
- çok damar hastalığı (iki veya üç damar KAH)

I.I.D. Anjina Pectoris Fizyopatolojisi ve Sınıflaması:

Myokardiyal iskemi, ister bulgu göstere, isterse de sessiz olsun myokardiyal oksijen dağıtım (koroner kan akımı) ile myokardiyal ihtiyaç (iş) arasındaki geçici dengesizlikten kaynaklanır. Yani göğüs ağrısı koroner damarların oksijen sunumu ile myokard dokusunun oksijen ihtiyacı arasındaki denge bozulması sonucu ortaya çıkar. Bu temel fizyopatolojik mekanizma sonucuna göre anjina ikiye ayrılır.

Birincil myokardiyal iskemi, myokardın oksijen kaynağında, artmış koroner vazomotor tone (örneğin spazm) veya pıhtı oluşumu (örneğin akut koroner sendromlarda) gibi devinimsel (dinamik) değişiklikler sonucu kesinti oluşması ile ortaya çıkar. Değişken Eşikli Anjina olarak ta adlandırılır. Vazospastik anjinada, genelde aterosklerotik koroner arter daralması vardır ancak anjina esasen vazokonstriksiyonun neden olduğu dinamik tıkanıklıktan kaynaklanmaktadır. Hastanın tipik olarak 'iyi' ve 'kötü' olarak tarif ettiği günler vardır. Eforla ya da efordan bağımsız, duygusal ve zihinsel stres ile, soğuk havada veya sabahları ağrısı tetiklenebilir.

İkincil iskemi, myokardın oksijen ihtiyacının, bazı nedenlere bağlı olarak arttığında oluşur. Sabit Eşikli Anjina (demand angina) da denir. Anjinayı ortaya çıkaracak aktivite seviyesi, mesela efor testinde anjinayı ortaya çıkaracak 'double product' düzeyi bellidir. Kritik koroner arter tıkanıklığının distaline perfüzyonun ve dolayısı ile yeterli oksijen sunumunun belli bir seviyenin altına düştüğü aktivite seviyesinde, iskemi ve göğüs ağrısı ortaya çıkar. Örneğin, sabit ciddi koroner tıkanıklık varlığında, kalp hızının, kalp karıncığının hacminin ve duvar geriliminin, kan basıncının veya myokard kasılmasının artması ile birlikte, iskemi de ortaya çıkar. Egzersize elektrokardiyografik cevap bu kişilerde, artmış ihtiyaç dönemlerinde myokardiyal oksijen sunumundaki yeterliliğin dolaylı olarak belirlenmesinde daha faydalıdır.

Karışık Ajina, Maseri ve arkadaşları tarafından ortaya atılan ve sabit ve değişken eşikli anjina arasında kalan hastaları tarif etmek için kullanılır.

İskeminin tipinden bağımsız olarak, myokardiyal oksijen sunumu ile ihtiyacı arasındaki dengesizliğin sonucunda iyi belirlenmiş bir dizi olaylar sırasıyla gerçekleşir. Koroner anjiyoplasti sırasında yapılan ekokardiyografik çalışmalar göstermiştir ki; 10-30 sn içinde bölgesel duvar hareket kusurları, ardından atım hacminde (ejeksiyon fraksiyonunda) azalma, diyastol sonu basınçta artma, ST bölümünde değişiklikler ve son olarak da anjina pektoris ortaya çıkmaktadır (29,30). Bu olaylar dizisi, neden sintigrafik ya da ekokardiyografik görüntüleme yöntemlerinin iskeminin mekanik ölçütlerini değerlendirmede, elektrokardiyografik değişimlerden daha hassas, daha düşük iskemi derecelerinde ve de EKG değişikliklerinden çok daha önce ortaya çıkabildiklerini açıklamaya yardımcı olur. Benzer şekilde EKG' de tespit edilen sessiz iskemi, çoğunlukla semptomatik iskeminin ortaya çıkması gerekenden daha düşük iskemik eşiklerde ortaya çıkar.

Myokardiyal iskeminin elektrokardiyografik bulgularından bazıları, KAH olanların efor testlerinde görülen tipik ST bölge ve T dalga değişiklikleridir. ST bölümü, ventriküler repolarizasyonun ikinci fazına ya da plato kısmına, T dalgası da faz 3' e, repolarizasyona denk gelir. Faz 4, istirahat hücre zarı potansiyeline yani QT mesafesine uygundur. QT mesafesinin, iskemi göstergesinde belirgin rolü vardır. Bölgesel myokard iskemisinde aksiyon potansiyeli belirgin şekilde değişir. Özellikle kritik koroner darlık nedeniyle sınırlı beslenen subendokardiyal doku, en hassas olandır.

Anjina pektoris, ortaya koyduğu klinik duruma göre de kronik ya da stabil veya kararsız ya da yeni başlangıçlı akut olarakta sınıflanabilir. Bunlar aynı zamanda birbirlerine de dönüşebilirler.

I.II.GÖĞÜS AĞRISINA YAKLAŞIM:

I.II.A. Göğüs Ağrısının Ayrıcı Tanısı:

Hekime göğüs ağrısıyla başvuran bir hasta derhal müdahale gerektirir. Çoğunlukla şikayet selimdir. Fakat nadiren yakın bir felaketin de habercisi olabilir. Hekimin yeni başlayan göğüs ağrısıyla başvuran herhangi bir hastayı değerlendirirken atacağı ilk adım, hayatı tehdit edebilecek hastalıkları (aort disseksiyonu, akut koroner sendromları, pulmoner tromboemboli) dışlamak olmalıdır. Doğru teşhis çoğu zaman dikkatli bir şekilde elde edilen öyküden elde edilir. Ağrının başlangıç şekli, süresi, bölgesi, yayılımı, hastanın ağrısını tarif ediş şekli, cinsiyeti, kültürel özellikleri, gün içinde ortaya çıkış zamanı, ağrıyı ortaya çıkaran yemek yemek, efor, soğuk, duygusal stres gibi faktörler, solunumla, yutkunmakla, pozisyonla, palpasyonla ilişkisi, nitrat alımı ve dinlenme ile azalması, kusma, terleme, nefes darlığı, bayılma, çarpıntı ya da yaşlılarda daha sık olan halsizlik gibi eşlik eden bulguların olması, ağrının şiddeti ve şiddetlenme şekli, hastada eşlik eden KAH risk faktörlerinin varlığı, kokain ve semptomimetik ilaç kullanımı tanıya gitmede oldukça faydalıdır. Burada dikkat edilecek bazı hususlar vardır. Önyargılar hatalı ve ölümcül sonuçlar doğurabilir. Mesela aktif myokardiyal iskemisi olan hastalarda dokunmakla tekrarlayan göğüs duvar hassasiyeti de görülebilir ve bazı çalışmalarda bu durum gösterilmiştir (34,35).

CASS (the Coronary Artery Surgery Study) çalışmasında göğüs ağrısı semptomları üç gruba ayrılmıştır;

- Klasik ya da kesin anjina: karakteristik kalite ve sürede, efor ve duygusal baskı ile ortaya çıkıp, istirahat veya nitrat grubu ilaçlar ile gerileyen sternum altında rahatsızlıktır.
- Atipik ya da olası anjina: bahsedilen üç özellikten ikisinin olmasıdır.
- Anjinal ya da iskemik olmayan göğüs ağrısı: bu üç özellikten ya bir tanesinin olması ya da hiçbirinin olmamasıdır (40).

Myokardiyal iskemisi olan hastalar genellikle göğüs 'ağrı' sını inkar ederler. Bazı hastalarda 'Levine belirtisi' bazılarında da daha önceki iskemik ataklarındakine benzer kalitede göğüs ağrısı vardır. Kültürel ve cinsiyet farklılıkları da ağrının tarifini etkiler. Kadınlar ağrılarını olduğundan daha şiddetli, boyunlarına ya da gırtlaklarına yayılan ve tarif ederken de daha çok keskin ve yanıcı türünden kelimeler kullanarak anlatırlar (38).

Dikkatli bir şekilde alınan öykünün ardından anjina pektorisi destekleyecek özgün fizik muayene bulguları araştırılmalıdır. Hastanın genel görüntüsü, vital bulgular (hipertansiyon), nabızlarda eşitsizlik, palpasyonla göğüs duvarında ağrı, kardiak oskültasyonda üfürüm (iskemik MY üfürümü, proksimal koroner darlıklarda diastolik koroner üfürümleri), ek sesler, S2 de paradoks ayrışma, solunum sesleri, PAH olası bulguları, düşük ayak bileği-kol indexi, ksantalesma ve ksantomalar , korneal arkus, retinal arteriolar değişiklikler, tek ya da yaşlılarda çift taraflı diagonal kulak meme çizgisi saptanabilir. Karotis masajı ile anjina azaltılabilir.

Bazal EKG' nin normal oluşu, göğüs ağrısının akut myokard enfarktüsü olma ihtimalini büyük oranda dışlar. Ancak yine de normal EKG, başka ciddi kardiyak bir nedeni dışlayamaz. Diğer yandan özgün olmayan EKG değişiklikleri ile acil servise başvuran göğüs ağrılı hastaların üçte ikisinden fazlasında, koroner dışı nedenler tespit edilmiştir (34). Göğüs röntgenogramı da kardiyak nedenli göğüs ağrılarını, akciğer gibi diğer organlara, ortopedik sorunlara ya da büyük ana vasküler yapılara bağlı olanlardan ayırmada faydalı olabilir.

Ağrı, akciğer parankiminden, pulmoner hipertansiyondan, plevradan, perikarttan, diyafragmadan, disk kaymasından (servikal radikülit, torasik kök ağrısı), torasik outlet sendromundan, kas ve kemik dokudan, servikal kaburgadan, eklemlerden (tendinit, bursit, artrit), kostokondral eklemlerden (Tietze sendromu), gastrointestinal (özefagus motilite sorunları, safra kolikleri) kaynaklardan köken alıyor olabilir. Yansıyan ağrı olabilir. Psikolojik veya kronik idiyopatik göğüs ağrıları da olabilir.

Göğüs ağrısı türlerinin yaygınlığı, incelenen nüfusa göre oldukça değişkenlik gösterir. Göğüs ağrısı çeşitlerinin yaygınlığını inceleyen bazı çalışmalarda, %60 olguda göğüs ağrısı organik kökenli bulunmamıştır.(36). Teşhislerin % 36 sında kas, kemik, eklem ağrıları ve bunların %13' ünün nedeni kostokondritlerdir. %13' ünde, reflü özafajiti son tanıdır. Kararlı göğüs ağrısı, göğüs ağrısı ataklarının % 11' inde saptanmıştır. Akut koroner sendromlar sadece % 1,5 ta kalmıştır. İncelenen nüfusta KAH risk faktörlerinin varlığı ve bireylerin yaşı, KAH yaygınlığında önemli katkılar sağlar.

Göğüs ağrılı hastayı değerlendirirken ilk başta hayatı tehdit edici durumların ve ardından da KAH' nın dışlanması ilk hedef olmalıdır. Bu çoğunlukla klinik veriler, EKG ve göğüs röntgeni ile sağlanır. Öykü ve fizik muayene % 88 olguda organik ve organik olmayan göğüs ağrısı ayırıcı tanısında yeterlidir (37). Daha nadiren efor testi, ekokardiyografi (aort darlığı ve yetmezliğine bağlı anjinalarda, hipertrofik kardiyomyopatilerde..v.s.) ve benzeri girişimsel olmayan testler veya koroner anjiyografi gerekli olur. Klinik değerlendirme aynı zamanda organik sebebin tanısında kullanılacak girişimsel olmayan testler öncesi, test öncesi hastalık ihtimalin (pretest probabilitate, PTP) tahmininde faydalıdır.

I.II.B. Kararlı Göğüs Ağrısı ve Yönetimi:

Kararlı göğüs ağrısı, hastalar tarafından çoğunlukla derinden gelen ve zayıf lokalize edilebilen, nadiren ağrı olarak tariflenen, fiziksel aktivite veya duygusal stres ile tekrarlayan, 5-15 dakika içinde istirahat ve veya dilaltı nitrat ile geçen göğüs ve kollarda rahatsızlık hissidir. Bir aydan daha kısa süre olması kararsız anjina lehinedir. (1)

Tedavi edilmeyen KAH, ilerleyen anjina, myokardiyal enfarktüs, sol ventrikül işlev bozukluğu ve sonunda da ölüm ile sonuçlanır (39). KAH olan bazı hastalar belirti göstermese de ya da sadece hafif karalı egzersiz anjinası tarifleseler de ani kardiyak ölüm nadir değildir. Kararlı anjinası olan hastaların tedavisinin temel amacı semptomları azaltmak ve kardiyak hastalığı kontrol altına alıp, ömrü uzatacak olan koroner hastalığın ilerleyişini engellemektir. Bu çoğunlukla ilaç tedavisi ile üstünden gelinebilen bir durumdur. Ama bazı hastalarda revaskülarizasyon tercih edilebilir. Girişimsel tedavi semptomları iyileştirir ama seçilmiş bazı hastalar dışında, ölüm oranlarını etkilemez. Buna karşın, en uygun ilaç tedavisine rağmen kabul edilemeyen semptomları olan hastalar ve koroner damardaki lezyonun ciddiyetine ve bulunduğu bölgeye, hasta damar sayısına, diyabetes mellitus ve sol ventrikül işlev bozuklukları gibi eşlik eden bulguları olan hastalar revaskülarizasyondan faydalanırlar.

Kararlı anjinanın tedavisindeki öneriler, geniş olarak, ilaç tedavisi, anjiyoplasti ve koroner bypass operasyonu (CABG) karşılaştıran eski klinik çalışmalara dayanmaktadır. Bu çalışmaların tümünden çıkan ortak sonuç,KAH olan tüm hastalarda risk faktörleri ile kuvvetli mücadele çok önemlidir.

CASS çalışmasında, CABG yapılan hastaların daha büyük kısmının, ilaç tedavisine kıyasla birinci (%66 vs %30) ve beşinci (%63 vs %38) yılda yaşamlarını semptomsuz sürdürdükleri görülmüştür (40). Onuncu yılda bu fark kaybolmuştur (% 47 vs %42). Bunun bir sebebi, operasyondan on yıl sonra venöz greftlerde çıkan sorunlar nedeniyle semptomların tekrarlaması, diğer bir sebebi de ilaç tedavisi altındaki hastaların önemli bir kısmının daha sonra operasyona gitmiş olmasındandır. Genel toplamda, 1970 lerden bu tarafa yapılan çalışmalarda CABG tek başına ilaç tedavisi ile karşılaştırıldığında önemli mortalite faydası sağlamamıştır (41). İki, beş ve on yıllık takiplerde cerrahi veya ilaç tedavisi uygulananların, işe ve normal hayat faaliyetlerine dönme konusundaki durumlarının karşılatırıldığı çalışmalarda da fark bulunmamıştır (40, 42, 43). İşe dönmeye temel unsur tedavi sonrası anjinanın varlığı ya da yokluğu olarak saptanmıştır (42). Diyabetikler ve bayanlar muhtemel diğer yüksek risk profillerini bulundurdıkları için CABG' den daha çok fayda sağlamışlardır.

Koroner anjiyoplasti (PCI) yapılan hastalardaki genel bulgular, ilaç tedavisi ile benzer oranlarda ölüm ve myokard enfarktüsü (RR, risk oranı; 1,42), daha az oranada anjina (RR; 0,7) ve daha çok oranda CABG' li (RR; 1,59) olmalarıydı (44). Tek damar kararlı anjina pektorisli hastalarda PCI, semptom kontrolünde ve efor süresinde daha belirgin düzelmeye sağlamakla beraber mortalite ve myokard enfarktüsünde üstünlüğü gösterilememiştir. ACME çalışması iki damar hastalarında ilaç tedavisi ile PCI'ı karşılaştırmıştır (45). Altı aylık takibin ardından hasta grupları arasında anjinasız olma, egzersiz

süresindeki artışta veya yaşam kalite skorundaki iyileşmede fark saptanmamıştır. Çok daha büyük bir çalışma olan The Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) çalışmasında 1018 hasta rasgele ilaç tedavisi ile PCI kollarına alındı. Çalışmanın başında hastaların % 53'ünde ikinci derece anjina ve %40'ında iki veya daha çok damar tutulumu vardı. Ortalama 2,7 yıllık takip sonucunda ölüm ve myokardiyal enfarktüs oranları, PCI grubundaki erken ölümcül olmayan myokard enfarktüslerinde gözlenen artışa bağlı olarak, ilaç tedavi grubunda belirgin olarak daha azdı (% 3,3 vs % 6,3). Daha sonraki dönemlerde ölüm ve myokard enfarktüs sıklıkları (%12,3 vs % 14,5) iki grup arasında karşılaştırılabilir oranlardaydı (46, 47).

Özellikle başlangıçta kısa egzersiz süresi ve ciddi anjinası olan hastalarda PCI, anjina ve toplam efor süresinin düzeltmede üstündür. PCI grubundaki hastaların yaşam kalitesinde, fiziksel fonksiyonlarında, yaşama güçlerinde ve genel sağlıklarında kardiyak semptomlardan kurtulmaya bağlı olarak daha belirgin düzelmeler sağlanmıştır (48). Bu farklılıklar üçüncü yılda devam etmemiştir. Bunun sebebi de ilaç tedavisine alınan hastaların %27'sine izlemde PCI, CABG ya da her ikisinin birden uygulanmasıdır. Yoğun lipit düşürücü tedaviler, PCI ile karşılaştırılabilecek sonuçlar göstermiştir. AVERT çalışmasında, ilk iskemik olaya kadar geçen süre atorvastatin alan grupta önemli derecede uzundu ve daha az kardiyak olay olma eğilimi vardı (49). Buna karşın, egzersiz eğitiminin kararlı göğüs ağrılı olgularda etkilerini araştıran bir çalışmada (50), onikinci ayda kardiyak olaysız (kardiyak ölüm, myokardiyal enfarktüs, inme, revaskülarizasyon veya kötüleşen anjinalardan dolayı hastaneye yatış) sağkalım PCI grubunda belirgin daha azdı (%70 vs %88).

MASS (The Medicine, Angioplasty or Surgery Study) çalışmasında CABG, ölüm, myokardiyal enfarktüs veya revaskülarizasyon gerektiren inatçı anjinalardan oluşan birleşik son noktalarda PCI ve ilaç tedavi gruplarından üstün çıkmıştır. CABG'nin faydası büyük oranda revaskülarizasyon gerektiren inatçı anjinanın daha az olmasına bağlıdır; ne ölüm ne de myokardiyal enfarktüs grupları arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Her iki revaskülarizasyon yöntemi de, ilaç tedavisi ile karşılaştırıldığında ortalama üç ve beş yıllık takiplerde, daha büyük oranlarda semptomatik iyileşme ve stres testlerinde daha az iskemi sıklığı sağlamıştır. Buna karşın her üç strateji de sınırlayıcı anjinayı ortadan kaldırmıştır (51,52). Tek damar KAH'nda yapılan diğer bir çalışma RITA'da ve Lausanne çalışmasında da benzer sonuçlar çıkmıştır. Ancak çalışmaların hepsinde PCI gruplarında tekrarlayan girişimler fazladır.

Ancak yeni çalışmalardan MASS-II'de (53) daha iyi revaskülarizasyon seçenekleriyle birlikte esas sonlanım noktalarının (ölüm, myokard enfarktüsü, revaskülarizasyon gerektiren inatçı anjina) sıklığında, PCI'da, ilaç tedavisine ve CABG'a kıyasla belirgin azalma vardır (%76 vs % 88 vs %93). Bir yıllık ölüm oranı ilaç tedavi grubunda PCI ve CABG gruplarına kıyasla belirgin düşüktür (%1,5 vs %4,5 vs %4). Tekrarlayan Q dalgalı myokardiyal enfarktüs PCI kolunda, ilaç tedavisi veya CABG

koluna göre belirgin fazla oluştu (%8,3 vs %5,0 vs %2,0), tekrarlayan revaskülarizasyon ihtiyacı da PCI grubunda daha fazlaydı (% 13,3 vs % 8,3 vs % 0,5). Bu sonuçlar, çok damar KAH' larında stentleme ile birlikte yapılan PCI işleminin ilaç tedavisi veya CABG' ye göre daha kötü olduğunu ileri sürse de, çalışmanın önemli bir kısıtlılığı, CABG grubundaki % 74' lük orana karşın PCI koluna seçilen hastaların yalnızca %41' inde tam revaskülarizasyonun gerçekleşebilmesidir. Bu çalışma aynı zamanda klopidogrel, glikoprotein (GP) IIb/IIIa inhibitörlerinin veya ilaç kaplı stentlerin kullanılmadığı bir dönemde yürütülmüştür. RITA-2 ve MASS-II çalışmalarından elde edilen verilerin günümüz pratiğinde uygulanabilirliği belirsizdir. Çünkü hastaların az bir bölümünde stent uygulanmış, hiçbirinde ilaç kaplı stent kullanılmamış ve günümüzdeki agresif antiagragan tedaviler kullanılmamıştır (46,53). Çok damar hastalarında yapılan çalışmalardan ARTS ve ERACI-II dışında, diğerleri stentlerin ve klopidogrel kullanımı, GP IIb/IIIa ve PCI teknolojisindeki yeniliklerden ve yoğun lipit düşürücü tedavi uygulamalarından da öncedir. Günümüzde artık çok damar hastası olsa da, EF %50' den fazla ve düşük risk profilindeki hastalarda CABG, ilaç tedavisine üstün değildir.

Bu çalışmaların ışığında klas III veya klas IV anjina, düşük egzersiz süresi ve ST bölgesinin egzersize belirgin normal dışı yanıtı, sol ventrikül işlev bozukluğu gibi yüksek risk göstergesi olan hastalar anjiyografiye gitmelidir (27, 55). CASS çalışmasının randomize olmamış verilerine göre klas III veya IV anjinası olan hastalarda medikal tedavi ile beş yıllık sağkalım, cerrahi olarak tedavi edilenlere oranla oldukça düşüktür.

Oktogenerianları da içeren yaşlılarda APPROACH projesinin randomize olmayan verilerinin ve TIME (Trial of Invazive versus Medikal treatment in Elderly) çalışmasının randomize verilerinin ışığında revaskülarizasyonun uzun dönemde faydası olmadığı, PCI grubunda erken dönemde zararın arttığı, ilaç tedavi grubunda da MACE (major kardiyak olayların) fazlaca görüldüğü tespit edilmiştir. Ancak her iki grupta ölüm ve myokard enfaktüsü açısından fark saptanmamıştır (54).

Myokardiyal perfüzyon görüntüleme yöntemleri de kararlı anjina pektorisli hastalardan hangilerinin, hayatta kalımda ilaç tedavisine kıyasla, revaskülarizasyondan daha çok fayda göreceğini göstermekte kullanılabilir (56, 57). Total myokardın %10' undan fazlasında uyarılabilen iskemisi olanlarda revaskülarizasyon yapıldığında ölüm oranları çok daha düşmektedir (% 2,6 vs % 5,4). Buna karşın %10' dan az iskemisi olanlarda ilaç tedavisi ile ölüm oranı belirgin olarak az bulunmuştur (% 0,9 vs % 3,3). COURAGE (clinic outcomes utilization revascularization and aggressive drug evaluation) çalışması orta-geniş alanda uyarılabilen iskemisi olan hastalarda bu konuda devam eden yeni bir çalışmadır.

Sol ventrikül işlev bozukluğu, ilaç tedavisi altındaki hastalarda prognozun en önemli belirleyicisidir ve revaskülarizasyon için bir göstergedir. Çünkü hiberne myokarda, sol ventrikül işlev bozukluğu geri dönüşümlü olabilir (58,59,60,61)

Kararlı göğüs ağrılı hastalarda ilaç tedavisine karşın girişimsel ya da cerrahi tedavi seçeneklerinin hangisinin daha uygun olacağını seçimi, bahsedilen çalışmaların hiçbirisinin günümüzdeki mevcut ideal tıbbi, girişimsel ya da cerrahi gelişmelerin tamamını ya da bir kısmını aynı zamanda içermemelerinden dolayı oldukça karışıktır. Tüm hastalarda agresif biçimde risk faktörlerin azaltılması gereklidir. Hastalar, egzersiz testi yapılarak ve sol ventrikül işlevleri belirlenerek, düşük, orta, yüksek risk gruplarına ayrılıp tabakalandırılmalıdır. Çünkü kronik karalı anjina pektorisli olup invaziv olmayan testlerde yüksek risk bulguları göstermeyen hastalarda CABG, PCI veya ilaç tedavisinin hayatta kalmada birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir.

İlaç tedavisi, isteğe bağlı revaskülarizasyonun hayatta kalımda üstünlüğü olmaması sebebiyle, düşük risk grubundaki ve Kanada klas I veya II anjinası olan hastalarda önerilmelidir. Revaskülarizasyon, inatçı semptomlar ortaya çıkına kadar bekletilmelidir.

PCI veya CABG semptom gidermede daha etkilidir, dolayısıyla orta veya ciddi semptomatik olanlarda, ilaç tedavisine yanıt alınmayanlarda, invaziv testlerde yüksek risk bulguları gösteren hastalarda tercih edilmelidir. Maliyete bakıldığında kısa dönemde PCI, uzun vadede CABG daha iyidir. Çünkü PCI ile tekrarlayan anjina ve revaskülarizasyon ihtiyacı fazladır. PCI yapılanlarda ilk yılda bu oran %40, CABG' a gidenlerde %20 dir.

Yüksek riskli hastalar, girişimsel tedaviler için değerlendirilmeli ve koroner anjiyografiye yönlendirilmelidirler. Kararlı anjina pektorisli hastalarda CABG' nin genel olarak şu durumlarda önerilmektedir;

- Ciddi sol ana koroner hastalığı,
- Üç damar hastalığı,
- Sol ventrikül işlev bozukluğu,
- İlaç tedavisine inatçı veya tedaviye rağmen şiddetlenen semptomların olması,
- Proksimal sol inen koroner (LAD) ile birlikte iki damar hastalığı,
- Hastanın hayat kalitesi açısından revaskülarizasyonu seçmesi,
- Medikal tedaviye rağmen semptomatik ve girişimsel olmayan testlerde geniş myokard alanının risk altında olduğu, yüksek risk kriterlerinin olduğu hastalar,
- Çok ileri yaş ve kanser gibi eşlik eden ciddi hastalıkların bulunmaması,
- ARTS ve BARI ışığında yüksek risk taşıyan diyabetik hastalar (düşük EF ve, veya çok damar hastası).

I.II.C Koroner Arter Hastalığı Tanısında Stres Testleri:

Bu kadar yaygın ve neden olduğu sonuçlar açısından da oldukça önemli bir rahatsızlık olan KAH' nın erken tanı ve tedavisi büyük önem ve beraberinde de problemler göstermektedir. Kliniklere göğüs

ağrısı ile başvuran hastalarda, hekim tarafından yapılan ayrıntılı öykü ve fizik muayenenin ardından öntanıyı desteklemek, prognozu ön görmek, uygun tedaviye rehberlik etmesi amacıyla başta efor testi olmak üzere, egzersiz ya da farmakolojik myokard perfüzyon görüntülemesi, stres ekokardiografi gibi girişimsel olmayan tetkikler ile hastalığın tanısı konulmaya çalışılmaktadır (28, 31, 32). Kararlı anjina pektoris ile uyumlu bulguları olan hastada KAH varlığını değerlendirirken seçilecek stres testlerinin maliyet etkinlik incelemesi gereklidir (37, 62). Eğer anjinanın kalp kapak hastalığına (kritik aort stenozu, aort yetmezliği) ya da diğer kalp kası hastalıklarına (hipertrofik kardiyomyopati) ikincil olduğu şüphesi varsa, stres testleri öncesinde ekokardiografi yapılmalıdır. Sınırlı sayıdaki bazı hasta gruplarında, altın standart olan koroner anjiyografi KAH tanısında ilk tercih olabilmektedir. Ancak KAG hem pahalı, hem de girişimsel olması nedeniyle kolay ulaşılabilir bir tetkik değildir. Bu amaçla dünya genelinde yaygın kullanımı, tekrar edilebilirliği ve güvenli oluşu ile efor testi KAH' ının tanısında önemli yeri olan bir tetkiktir. Ancak ilk bakışta ucuz olarak değerlendirilse de, seçilmemiş gruplarda yapıldığında beraberinde getirdiği kafa karıştırıcı sonuçlar sonrası, istenilen ek görüntüleme yöntemleri ile maliyet oldukça yükselebilmektedir (32). Doğruluk ve maliyet açısından değişkenlik gösteren farklı girişimsel olmayan testler mevcuttur. Seçilmiş hasta grubuna göre de en uygun test seçimi farklılıklar gösterir (63). Eldeki tanısal testlerden hangisinin daha uygun olacağına seçmek amacıyla bazı noktalara dikket etmek gerekir.

- Hastanın KAH' ı olmasının test öncesi ihtimali (pretest probabilité, PTP) nedir?
- Diğer, alternatif testlerin doğruluğu nasıldır?
- Herbir testin, sağlık sonuçları üzerine etkileri ve maliyetleri nedir?
- Hastayla ilgili bazı özel durumlar nedeniyle, bir test daha uygun bir seçenek olabilir mi?

KAH' ının test öncesi olma ihtimali (PTP): Hastadan alınan öykünün özelliklerine dayanarak, KAH ihtimalinin tahmini, ileri tanısal testlere olan ihtiyacı belirler. İlk tahmin, hastalığın test öncesi olma ihtimalini (PTP) gösterir. Hastanın yaşı, cinsiyeti ve göğüs ağrısının özelliklerine göre

anjyografik KAH' ının, PTP' si yüzdeler (%) olarak belirlenmiştir (64,65). Büyük anjyografik çalışmalarda, PTP' yi daha hassas saptamak için, bu üç değişkenin yanında farklı KAH risk faktörleri ve klinik veriler de eklenmiştir (28, 66, 67).

Yaş	KAH PTP' si (%) *					
	<u>Anjina Dışı Ağrı</u>		<u>Atipik Anjina</u>		<u>Tipik Anjina</u>	
	<u>erkek</u>	<u>bayan</u>	<u>erkek</u>	<u>bayan</u>	<u>erkek</u>	<u>bayan</u>
30-39	4	2	34	12	76	26
40-49	13	3	51	22	87	55
50-59	20	7	65	31	93	73
60-69	27	14	72	51	94	86

*Diamond,GA, Forrester JS,N Engl J Med 1979;300;1350 ve Weiner,DA, Rjan,TS, McCabe,Ch, et al N Engl J Med 1979;301;230 'un ortak verileri ışığında geliştirilmiştir.

EKG egzersiz testinin pozitif doğrulayıcı (prediktif) değeri, KAH' ının PTP' sine, yani incelenen nüfustaki KAH yaygınlığına bağlı olarak değişir. Yüksek PTP (%90 ve üstü)' si olan hastalarda, pozitif test KAH' ını doğrular. Fakat test negatif çıkarsa KAH' ı dışlanamaz. Tam tersi, çok düşük PTP (%5 ve altı)' si olan hastalar arasında pozitif test büyük oranda yanlış pozitifken, negatif test KAH olmadığını büyük oranda öngörür. Düşük PTP olanlarda pozitif testin, pozitif doğrulayıcı (prediktif) değeri ya da test sonrası KAH olma ihtimali (posttest probabilitite), testin hassasiyeti %50, özgüllüğü %90 alındığında; sadece %21 dir. Dolayısıyla herhangi bir stres test istemeden önce, incelenecek hastadaki yanlış pozitiflik ihtimali ve daha da önemlisi, yüksek PTP' si olan hastalarda karşılaşılabilecek olan, yanlış negatiflik ihtimali mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Çünkü yüksek PTP' si olan hastalarda negatif sonuç KAH ihtimalinin %90' dan sadece %83' e düşürebilir. Dolayısıyla yüksek PTP' si olan hasta grubunda invaziv olmayan testlerin hastalık tanısında değeri çok sınırlıdır. Ancak bu grup hastada KAG öncesi, prognoz belirlemek ve tedaviyi yönlendirmek yani revaskülarizasyondan gerçek anlamda fayda görecektir hastaları belirlemek açısından stres testleri yapılmalıdır. Sonuç olarak PTP' si uç değerlerde (düşük ya da yüksek) olanlarda, stres testleri hastalık tanısında genellikle önerilmez.

Orta PTP (%50; %25-75, bazı çalışmalarda da %10-90)' si olan hastalarda stres testinin esas amacı tanıyı koymak, bunun yanında prognozla ilgili bilgiler sağlamaktır. Pozitif test hastalık olma ihtimalini %83'e çıkartırken, negatif test ise %36' ya düşürür. İşte bu grup hasta, invaziv olmayan testlerden hastalığın tanısında en çok fayda görebilecek olanlardır(32).

Duke prognostik tredmil skoru: Duke araştırmacıları, yaş, cinsiyet ve göğüs ağrısı bulgularının KAH' ını en önmeli belirteçleri olduğunu kanıtlamışlardır. Ancak diğer önemli belirteçlerden diyabetes mellitus, sigara kullanımı (çalışmadan önceki 5 yılda günlük yarım paket ya da fazlası, ya da en az 25

paket x yıl sigara kullanımı), hiperkolesterolemi, istirahat EKG' sinde ST, T değışikliklerinin olmasının da PTP' sini arttırdığını göstermişlerdir (66, 67).

Duke prognostik treadmill skoru, Bruce protokolü uygulanan testlerde aşağıdaki formül ile hesaplanır;

$$(efor süresi, dk) - 5 X (\text{en fazla ST bölüm değışikliği, mm}) - 4 X (\text{efor anjinası})$$

0 = anjina yok,

1 = eforu sınırlamayan anjina,

2 = eforu sınırlayan anjina.

Duke skoru, $\geq +5$ olanlar düşük risk grubunu ,

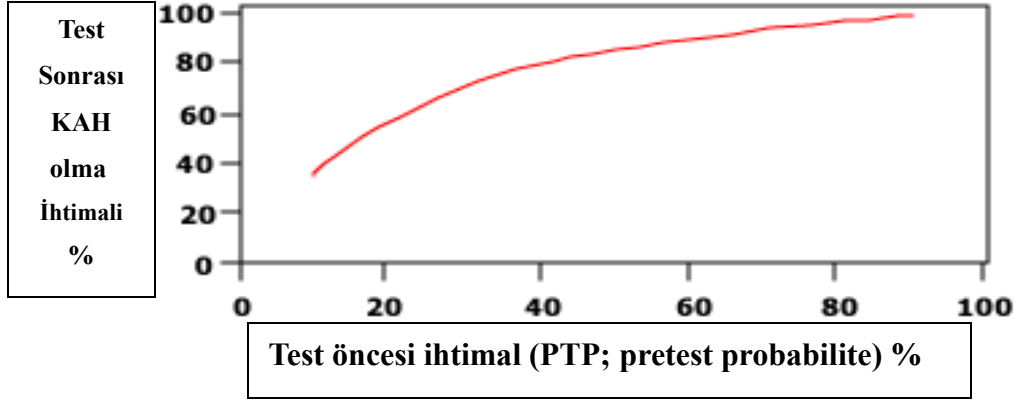
Duke skoru, -10 ile +4 arasında olanlar orta risk grubunu

Duke skoru, ≤ -11 olanlarda yüksek risk grubunu oluşturur (55).

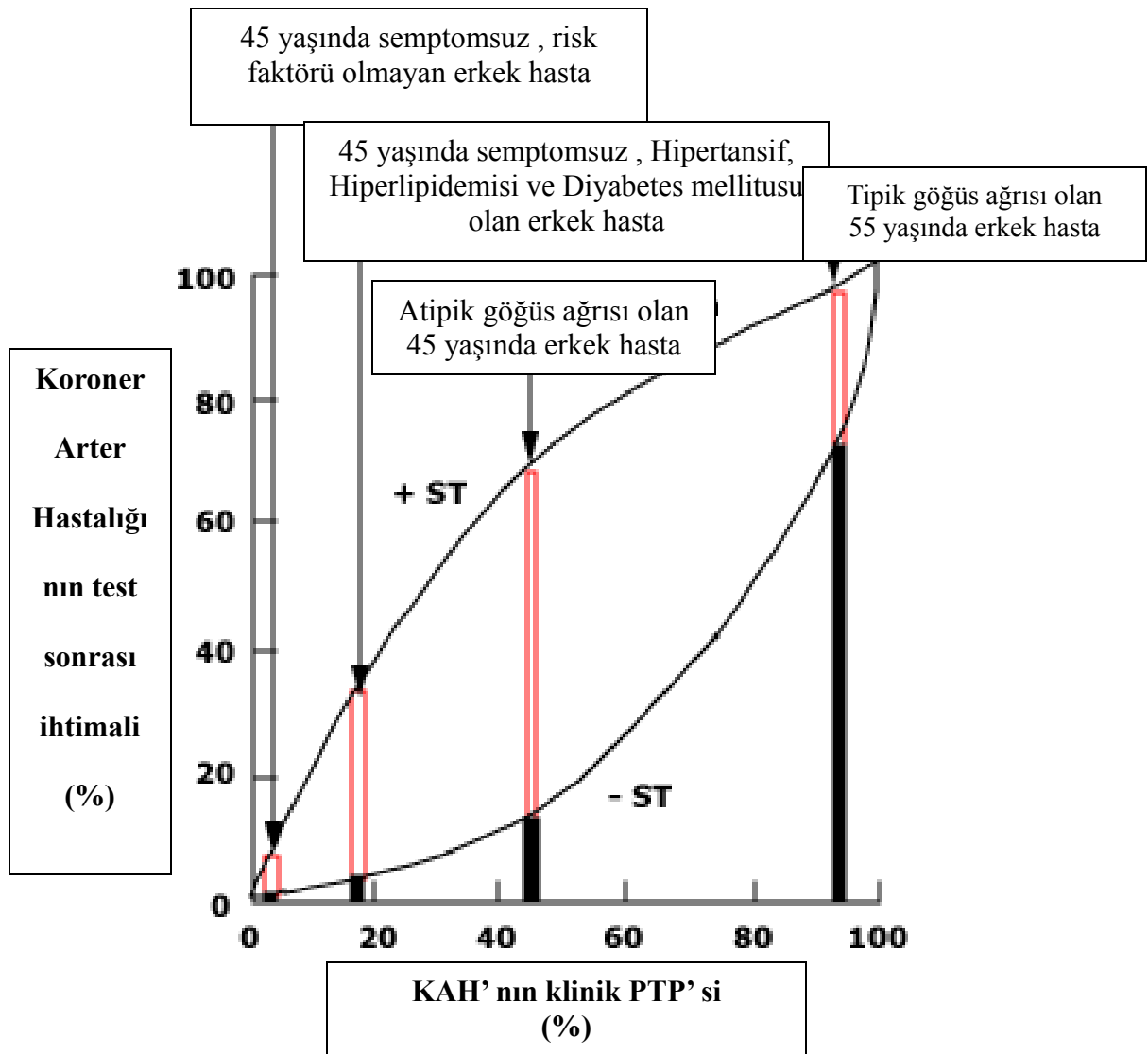
Bu skarlama sistemi, klinik durum, cinsiyet, koroner anatomi ve LVEF' den bağımsız şekilde prognoz hakkında bilgi verir. 75 yaş ve üzerindekilerde etkinliği azalsa da, bu skora göre yüksek risk grubundakilerde 5 yıllık yaşam beklentisi %72, yıllık mortalite riski %5 iken; düşük risk grubunda 5 yıllık yaşa beklentisi %97, yıllık mortalite <%1 dir. Bunu hesaplayan tablolar geliştirilmiştir (1, 32).

Test yapıldıktan sonra, seçilmiş hasta grubunda testin hassasiyet derecesi (sensitivite) ve özgülüğü (spesifisite) ile PTP birleştirildiğinde, KAH' ının test sonrası olma ihtimali Bayes teoremi prensiplerine göre belirlenir.

KAH olma ihtimali, PTP ve test sonuçları ile birlikte,şekil-I ve II deki gibi hesaplanabilir.



Şekil I.*



Şekil II. KAH olma ihtimalinin hesaplanması; kalın siyah dik çizgiler negatif efor testini (-ST), kırmızı dik çizgiler pozitif efor testini (+ST) göstermektedir. *

* Patterson,Re, Horowitz,SF, J Am Coll Cadiol 1989;13;1653

Göğüs ağrılı hastada tehlike altındaki canlı doku ile geri dönüşümsüz şekilde skarlaşmış myokard dokusunun oranı hastanın prognozunu belirler. Ölü myokard dokusu ekokardiyografi, radyonüklid anjiyografi, perfüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya kontrast ventrikülografi ile tespit edilebilir. KAG, KAH varlığını tanımakta kesin teşhis yöntemi değilken, diğer egzersiz testlerinde saptanan efor süresi, ST bölüm değişikliklerinin derecesi, anjinal olup olmayışı gibi değişkenler kararlı göğüs ağrısı olan hastalarda kötü sonuçların öngördürücüleridir.

KAG' nin KAH tanısında ilk test olarak kullanımı çok nadirdir. Ayrıca, hastanın şikayetinin, KAG' de saptanan anatomik lezyona bağlı olduğu doğrudan söylenemez. KAG, invaziv olmayan testlerde normal olmayan sonuçlar saptandığı zaman kullanılmalıdır. Stres testleri, hassasiyetlerine, özgüllüklerine, prognoz tahminindeki değerlerine, maliyetlerine ve yorumlayanlar arasındaki değişkenlik derecelerine göre çeşitlilik gösterirler. Stres testleri iskemiye, yanında görüntüleme yöntemleri (myokard perfüzyon scintigrafisi-MPS, ekokardiyografi-EKO) eklendiğinde de iskeminin bölgesini ve yaygınlığını belirler.

Hangi testin seçileceği konusunda, girişimsel olmayan testlerin hassasiyet (sensitivite) ve özgüllük (spesifisite) olarak belirlenen doğruluk dereceleri önem kazanır. Testin doğrulayıcı değeri (predictive accuracy), hem gerçek pozitif, hem de gerçek negatif test sonuçlarının yüzdesidir. Bu testin daha önceden belirlenmiş özelliklerine ve incelenen nüfusa bağlıdır. Mesela efor testinde KAH tanısında, pozitiflik ölçütü olarak değişik derecelerde ST bölüm çökmeleri ele alındığında, testin duyarlılığı ve özgüllüğü değişir (69).

<u>ST bölüm çökme miktarı</u>	<u>Hassasiyet (%)</u>	<u>Özgüllük (%)</u>
0,5 mm	80	60
1,0 mm	60	90
2,0 mm	20	98

Farklı stres testlerinin KAH tanısındaki yerlerinin karşılaştırılması: Aynı grup hastada var olan girişimsel olmayan testlerin hepsinin birden tanısal doğruluklarının karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur. Bir metaanalizde, orta PTP' si olan hastalarda uygulanan bazı girişimsel olmayan testler, pozitif değerlendirildiğinde, hastalara KAG yapıp, anjiyografik KAH varlığı-sonuçlar karşılatırmıştır (68, 69):

<u>Test</u>	<u>Hassasiyet (%)</u>	<u>Özgüllük (%)</u>
Eforlu EKG	68	77
Planar Talyum MPS	79	73
SPECT MPS	88	77
Stres EKO	76	88
PET	91	82

Her testin belirli avantajları ve belirli kısıtlıkları vardır. Seçimde bölgesel ulaşılabilirlik ve testin yorumunu yapacak ekibin becerisi önemlidir. Görüntüleme yöntemleri, efor testine göre ciddi hastalığı tespit etmede daha duyarlıdır. Efor testi ile yapılan bir çalışmada, Duke treadmill skoru kullanılsa da, üç damar ya da sol ana koronerde ciddi hastalığı olanların sadece % 87' si orta ve yüksek risk olarak gruplanabilmiştir (55). Efor testi ve stres görüntüleme yöntemlerinin ikisinin birden ayrı ayrı ya da bir testin iki farklı içerene olarak kullanılması nadir değildir ancak maliyet belirgin artar. Her iki testte de ciddi anormallikler olduğunda hasta yüksek riskli grupta değerlendirilmelidir. Yüksek stres seviyelerinde her iki test sonucu da normalse, hasta büyük ihtimalle girişimsel değerlendirmeden fayda görmeyecek, düşük riskli grupta demektir.

MPS, ciddi KAH' ını ve yaygınlığını iyi bir şekilde tespit eder, prognozu belirlemede (myokard enfarktüsü sonrası risk belirlemede) yardımcı olur, sol ventrikül boyutları ve işlevleri hakkında bilgi verir, efora göre daha hassastır, miyokard canlılığını tespit eder ve tekrarlanabilir. Buna karşılık MPS, pahalıdır, kolay ulaşılabilir değildir, uzun zaman alır, ılımlı radyasyona maruziyet, ek ekipman ve personel gerektirir, meme dokusuna ve diyaframa bağlı artefaktlar oluşabilir, sol dal bloğu (LBBB) varlığında yanlış pozitiflik gösterebilir (71) ve tüm diğer stres testlerinde olduğu gibi özgüllük laboratuvarın kalitesine ve testi yorumluyanın kabiliyetine bağlıdır. Sestamibi kullanan yöntemlerde, özellikle şişmen ya da bayan hastalarda daha kaliteli görüntü elde edilmektedir.

Eforlu ekokardiyografi, eforlu MPS ile benzer hassasiyet ve özgüllük gösterir. Sonuçlar hemen alınır, cihaz taşınabilir, daha az zaman alır ve daha düşük maliyetlidir. KAH' ının varlığı ve yaygınlığını (özellikle çok damar veya LAD lezyonu olanlarda), genel ve bölgesel duvar hareketlerini, kalp boşluklarının genişliği, duvar kalınlıkları ve kapak işlevleri hakkında bilgiler verir (72, 80). Özellikle bazal EKG' de ST bölüm değişiklikleri veya LBBB olanlarda faydalıdır (73, 74). Bunlara

karşın, yapana ve yorumlayana çok bağımlıdır, standartları bellirsizdir. İstirahatte de duvar hareket kusuru varsa yorumunu zorlaştırır. Özellikle akciğer hastalığı olanlarda görüntü kalitesi uygun pencere olmamasına bağlı kötü olabilir. Prognozdaki değeri yapılan çalışmaların sınırlı sayıda olması nedeniyle bellirsizdir.

Efor yapamayan hastalarda, dipyridamole, adenozin ve dobutamin altında, farmakolojik stres testleri güvenli şekilde yapılabilir. İlacın kesilmesiyle etkileri kısa sürede geçer. Kas iskelet sistemi problemleri olanlarda, preoperatif değerlendirmede oldukça kullanışlıdır. Ancak fonksiyonel kapasite hakkında bilgi vermez, çoğunlukla EKG değişiklikleri gözlenmez. Hipotansiyon, hasta sinüs sendromu, yüksek dereceli kalp blokları olanlarda yapılmamalıdır. Ciddi KAH varlığında dipyridamol % 45 hastada koroner çalma (steal) yaparak, iskemiye ortaya çıkarır (75). Özgüllüğü sağ ventrikülde kalıcı kalp pili olup, pile bağımlı hastalarda düşüktür (76). Dobutamin stres EKO, myokard canlılığını gösterir ve LBBB' li hastalarda egzersiz MPS' den daha duyarlıdır (77). Dobutamin semptomatik aort anevrizmalılarda kullanılmamalıdır ve düşük atım hacimli, yaygın KAH varlığında hayatı tehdit edici ventriküler aritmilere zemin hazırlayabilir. Yaklaşık onbirbin hastayı kapsayan bir metaanalizde farklı farmakolojik stres testlerinin anjiyografik KAH' ını tespit etmedeki performansları incelenmiştir ve dobutamin stres EKO en iyi duyarlık ve özgüllükte saptanmıştır (78).

Maliyet; ABD' inde 1996 yılında eforlu EKG, 110 dolara, spect MPS 475 dolara, pozitron emisyon tomografi (PET) 1500 dolara malolmaktaydı. Bu direkt maliyetlerin yanında, revaskülarizasyon ve hastaneye yatış oranlarına etkileri ile fatura artmaktadır. Ek testlerin istenmesi ve ek girişimlerin yapılması sonucuyla maliyet çok yükselebilmektedir (32). Yanlış pozitif testler de maliyeti artırmaktadır. KAG' nin ciddi komplikasyon oranlarının düşük olması nedeniyle, yanlış pozitif test sonrası olası zararlar nispeten kabul edilebilirken; yanlış negatif testlerin sonucunda, hayatta kalma ihtimalinin uygun koroner revaskülarizasyon teknikleri ile belirgin olarak yükseldiği çok damar ya da ana koroner hastalarında durum ölümcül olabilir. Maliyet etkinlik incelemelerinde stres EKO ve SPECT MPS, orta PTP olan erkek ve bayan hastalarda öne çıkan tetkiklerdir (68, 79)

I.II.D.Stres Testlerinde Özel Hasta Grupları:

Kadınlar: KAH sıklığı bayanlarda, erkeklere göre düşük olsa da, ABD’ de kadınlar arasında ölümlerin önde gelen sebebidir (81). Bayanlarda stres testine başvurmadan önce ilk yapılacak iş, PTP’ si orta olanları seçmektir. Bayanlarda koroner riskin olduğundan az düşünülmesi, bazı stres testlerinin bayanlarda tanısal doğruluğunun düşük olması (83-87), myokard enfarktüsü veya CABG sonrası artmış ölüm oranlarından sorumlu olabilir. Diğer bir neden klasik anjınının bayanların sadece %28’ inde, erkeklerin ise %55’ inde saptanmasındandır (82). Bayanlarda efor testinin negatif prediktif değeri genç ve hiç risk faktörü olmayanlarda yüksek; menopoz sonrası, 52 yaşından büyük ve üç ya da daha çok risk faktörü olanlarda ise %25 kadar düşüktür. Efor testinin, bayanlarda düşük prediktif değerinin sebepleri; bayanlarda, aynı yaştaki erkeklere göre daha az KAH olması (82), iskemiye ortaya çıkaracak egzersiz kapasitesinin yetersiz olması, yanlış pozitif sonuçları artıran sendrom X ve mitral kapak prolapsusunun daha sık olması (88, 89), standart efor protokollerinde bayanlar için yetersiz warm-up şansı olmasıdır.

Yapılan çalışmalarda ST çökmesinden çok, efor kapasitesi veya kalp hızı toparlaması normalin altında olan hastalarda kardiyovasküler ölüm riski artmıştır (90). KAH’ ını dışlamakta Duke skorlama sistemi de, bayanlarda erkeklerdeki kadar iyi sonuç vermez (82). Erkeklerde ki gibi efor testine, görüntüleme yöntemlerinin eklenmesi testin tanısal değerini artırır (91-93). Hatta bazı otörler, bayanların özellikle eforlu EKO gibi görüntülemeli stres testlerine doğrudan gidilmesini önerir (93-96). Görüntülemeli stres testleri, sendrom X’in tanısında da faydalıdır (88).

55 yaşında klasik anjinası olan bayanlarda KAH tanısında kullanılan tetkiklerin karşılaştırıldığı bir metaanalizde, KAG maliyet-etkinlik analizinde en üstün tetkik olarak saptanmıştır (96). Özgün göğüs ağrısı olmayan ya da olası göğüs ağrısı olan 55 yaşında bir bayan hastada ise, eforlu EKO en cost-efektif tetkiktir (97). Klavuzlara göre stres EKO’ nun bayanlarda duyarlılığı %81 (çok damar hastalarında %89), özgüllüğü %86 dır (98). WISE çalışmasında, göğüs ağrısı ve KAH için risk faktörleri olan 92 bayan hastaya, hem dobutamin stres EKO hem de KAG yapılmış, testin çok damar KAH tanısındaki duyarlılığı genelde %60, ama yeterli kalp hızı sağlanabilenler arasında % 82 saptanmıştır. Ancak on tane tek damar hastasının dokuzunda test negatif saptanmıştır (99).

Sonuç olarak bayanlar için, orta PTP’ si olanlarda submaximal efor yapanlarda ya da efor yapamayanlarda ya da bazal EKG değişiklikleri olanlarda ideal olarak teknesyumlu stres MPS veya stres EKO yapılmalıdır. Ancak bayanlarda KAH tanısında, rutin ilk tercih tetkik olarak günümüzde görüntülemeli stres testlerinin yapılmasını önerecek yeterli kanıt henüz yoktur (28, 31).

Yaşlılar: Sedanter veya yaşlı hastalarda, hastaların yavaşça ısınmasını (warm-up) sağlayacak, 6-12 dakika süreli değiştirilmiş efor protokolleri gereklidir. Başlangıçtaki iş yükü çok yoğun olduğu zaman, yanlış pozitif EKG değişikliklerinin ortaya çıkma ihtimali artar.

Bazal EKG değişiklikleri olan ve hedefe ulaşamayan hastalar: Efor testi ile yapılan tüm büyük çalışmalarda, testin yorumlanmasını zorlaştıracak bazal EKG değişiklikleri olan hastalar (Wolff-Parkinson-White gibi preexitasyon sendromaları, kalıcı kalp piline bağımlı hastalar, bazal istirahat EKG' sinde 1 mm' den fazla ST bölüm çökmesi olanlar ve komplet sol dal bloğu-LBBB olan hastalarda) ve hedeflenen kalp hızının %85 ine ulaşamayanlar çalışmalara alınmamıştır. Bu grup hastada görüntülemeli stres(eforlu ya da farmakolojik) tetkiklerinin yapılması önerilmektedir (28,31) Hedefe ulaşamayan hastalar ileri tetkiklerle incelendiğinde, bu grupta KAH yaygınlığı erkeklerde %67, bayanlarda %28 olarak bulunmuştur (40).

I.II.E. Eforlu EKG Testi (Treadmill Egzersiz Testi):

Efor testi koroner darlığın fizyolojik sonucu olan myokardiyal iskemiye, dolaylı yoldan tespit eder. KAH tanısında diğer stres testleri ile karşılaştırıldığında, göreceli olarak zayıf tanısal değerine rağmen, efor testi, basit oluşu, düşük maliyeti, yaygın olarak bulunması, Duke treadmill skorlama sistemi ile birlikte kullanıldığında hastaların risk profilini belirlemede artan değeri ile yaygın olarak kullanılmaktadır (55). Doğruluğu birçok değişik toplulukta test edilmiştir. Prognozda çok değeri olan egzersiz kapasitesi ve efora hemodinamik cevaplar, iskemiye ortaya çıkaran işyükü (workload) hakkında verdiği bilgiler nedeniyle, genel olarak farmakolojik stres testlerinden, daha faydalıdır. Düşük iş yükünde ortaya çıkan iskemi, yüksek değerlerde çıkanlara göre daha kötü prognoz göstergesidir. Klavuzlarda yeterli iş yüküne (hedeflenen maksimal kalp hızı = $0,85 \times [220 - \text{yaş}]$ ya da yeni geliştirilen $208 - 0,7 \times \text{yaş}$) ulaşabilen kararlı anjina pektorisli hastalarda, efor testi tercih edilecek stres testi olarak belirtilmiştir (141,142) Çünkü efor testi hastanın semptomları, kardiyovasküler fonksiyonları ve günlük aktivite düzeylerindeki hemodinamik cevapların tümü konusunda bilgi sağlar (28, 31, 32). KAH olarda efor testini yapamamak kendi başına, kötü prognoz göstergesidir.

Efor testinin sınırlılıkları:

Efor testinin duyarlılığı görüntüleme yöntemlerinden düşüktür. Digoxin kullananlarda , kalp pili olanlarda, bazal EKG' lerinde 1mm' den fazla ST bölüm çökmesi veya T dalga değişiklikleri, sol ventrikül hipertrofisi olanlarda, LBBB ve WPW (Wolff Parkinson White syndrome)' lularda özgüllüğü düşüktür. Revaskülarizasyona gidecek hastalar için önemli olan iskeminin yerini belirleyemez. Bayanlarda da nispeten duyarlılığı düşüktür. İskemik kalp hastalığını dışlayabilmek için diğer kriterler yönünden negatif saptanan efor testinde, hasta yaşa göre düzeltilmiş hedef kalp hızının en azından %85' ine ulaşabilmelidir (100).

Sonuç olarak efor testinin KAH tanısındaki sınırlılığı, KAG'ye kıyasla düşük duyarlılığı ve özgüllüğü olması ve de bazı hastalara yukarıda belirtilen nedenlerden ötürü yapılamaması ya da yapılsa da bu hasta grubunda değerinin düşük olmasından kaynaklanmaktadır (32).

Efor testinin KAH tanısındaki doğruluğu:

24,000' den fazla hastayı içeren 147 yayının metaanalizinden testin orta PTP' si olan hastalarda anjiyografik KAH tanısındaki doğruluğu sınırlıdır; testin genel duyarlılığı %68, özgüllüğü % 77' dir (33,68,69,101). Daha önceden myokard enfarktüsü geçirenler çıkarıldığında sırasıyla %67, ve %72 değerleri bulunmuştur. Ancak bu analizlerde, efor testinin sonucu hangi hastanın KAG' ye gönderileceğini belirlediğinden, önyargı vardır. Bu ön yargıların olmadığı birkaç çalışmada, 1 mm ST çökmesinin anjiyografik KAH tanısındaki ortalama duyarlılığı %50, özgüllüğü de %90' dır (32, 83, 102). Efordaki bulgular her zaman KAH' ın ciddiyeti ve yaygınlığını birebir gösteremez (55,103).

Efor testinin tanıdaki doğruluğunu artırmanın en iyi yöntemi, testi, muhtemelen klinik ve risk faktör değerlendirmelerinin bir uzantısı olarak görmekten geçer (102,104,105)

Efor testinin sıklıkla kullanıldığı klinik durumlar:

PTP' si orta grupta olanlarda KAH tanısında kullanılmalıdır.(32) Düşük ve yüksek PTP' si olanlarda KAH tanısında daha az kullanışlıdır.

Akut myokard enfarktüsü sonrası hastalar CABG veya PCI ile tam revaskülarize edilmeden taburcu olacaklarsa, taburculuk öncesi submaximal efor yapılabilir. Efor testi klavuzu, submaximal testin 5-7 gün sonra yapılmasını, STEAMI klavuzu ise komplikasyonsuz enfarktüslerin 3-5. günlerinde de yapılabileceğini belirtiyor. Semptom sınırlı efor testi efor klavuzunda, enfarktüsün 14-21. günlerinde, STEAMI klavuzu ise 5.günden sonra, NSTEAKS klavuzu da 3-5. günlerde yapılabileceğini belirtmektedir (32,106,107).

Submaximal egzersiz testinin sonlanım noktaları; dakikada nabızın 120-130' yükselmesi, ya da yaşa göre hedef kalp hızının %70'ine ulaşılması, 5 METs' e ulaşmak, hafif anjina, nefes darlığı ya da eforla hipotansiyon, ≥ 2 mm ST bölüm çökmesi veya ardarda üç ve daha çok ventriküler erken vuru gelmesidir.

KAH semptomları gösteren ya da tanısı olan hastalarda, prognozu belirlemek ve tedaviyi yönlendirmek amacıyla kullanılmalıdır.

Toplumda yüksek risk taşıyan asemptomatik hastalarda, KAH' ını taramakta kullanılmalıdır.

Kalp yetmezliği olanlarda efor kapasitesini belirlemek ve tedaviye cevabı değerlendirmek için ya da kalp transplantasyon adaylarında solunum-gaz analizinde kullanılır.

KAH' da revaskülarizasyondan önce ve sonra, seçilmiş hastalarda aritmilerin (hız ayarlı kalp pilleri, doğumsal uzun QT sendromları, egzersiz ile ortaya çıkan aritmiler), HT' un ve kalp kapak hastalıklarında hemodinamik değişikliklerin değerlendirilmesinde kullanılır.

Ayrıca özür lülük derecesinin, kardiyak rehabilitasyon programları öncesi verilecek egzersiz seviyesinin belirlenmesinde ve eforla nefes darlığı tarif eden hastaların değerlendirilmesinde faydalıdır (32).

Efor Testinin Emniyeti::

Yaklaşık ellibin efor testinin incelendiği bir çalışmaya göre, her onbin testte yaklaşık 3,6 myokard enfarktüsü, 4,8 ciddi aritmi, ve 0,5 ölüm olur (108). Kardiyoversiyon, defibrilasyon veya IV (intravenöz) ilaç uygulaması gerektirecek ciddi aritmi, ciddi ventriküler taşiaritmi öyküsü olan hastalarda dahi, yapılan bir başka çalışmada, %2,3 oranında gelişmiştir (144).

Efor testinin kesinlikle yapılmaması gereken durumlar; akut myokard enfarktüsünün ilk iki günü, yüksek riskli karasız anjina pektoris, semptomatik ya da hemodinamik bozukluklar yaratan kontrol altına alınmamış aritmiler, semptomatik ciddi aort darlığı, kontrolsüz semptomatik kalp yetersizliği, akut

endokardit, myokardit veya perikardit, akut aort disseksiyonu, akut sistemik ya da pulmoner emboli ve eforla şiddetlenebilecek ya da efor yapmasını engelleyecek akut kalp dışı hastalıkların olmasıdır (32,109). Abdominal aort anevrizması olanlarda ve yeni PCI yapılanlarda , efor testinin yapılabilirliği konusunda endişeler olsa da, bu durumlarda kesin yapılmamalıdır diyecek kanıt yoktur. Hız kontrolü sağlanmamış SVT' lerde testin yapılmasının çok anlamı yoktur.

Egzersiz Aletleri:

Motorlu treadmill ve Avrupa'da daha sık kullanılan bisiklet ergometresi en sık kullanılan cihazlardır.

Treadmil protokolleri daha esnek ve işyükü ölçümleri daha doğrudur.

Bisiklet protokolü ise daha ucuz, az gürültülü, vücudun üst kısmı nispeten hareketsiz olduğundan EKG kayıtları daha temiz, kan basıncı ölçümleri daha kolaydır. Cihaz taşınabilir ve az yer kaplar. Yaşlı, zayıf, yürüme ve denge problemlili, ortopedik sorunlu hastalar bisiklet protokolü için daha uygundur ancak bisiklet çevirmekte tecrübesiz olan kişilerde bacak üst kısmında yorgunluğa bağlı testi erken sonlandırmalar görülebilir. İş hızı, hastanın kalp hızı artışına göre, her bir, iki dakikada 15-25 watt (hatta bazı sedanter kişilerde daha az) artacak şekilde yükseltilmelidir ve hastalar başlarken, pedala zorluk hissetmemelidirler. Testin hedef süresi 8-12 dakikadır.

Egzersiz Protokolleri:

Çoğu efor protokolü, düşükten yükseğe doğru giden işyükü artışı içerir. Semptom veya bulgular veya daha önceden tespit edilen hedef kalp hızına ya da işyüküne ulaşılan kadar teste devam edilir. En etkin protokoller hastaya özgü olanlardır. Süresi ne kısa, ne de uzun olmamalıdır.

Bruce protokolü, genellikle ofislerde kullanılır ve başlangıç basamağı bazıları için çok yorucu olup, ek bir ara basamak gerekli olabilir. Standard protokolün başına iki düşük işyükü evrenin eklenmesiyle oluşturulan değiştirilmiş Bruce protokolü, akut koroner sendromlardan sonra hastaların risk sınıflandırılmasında veya sedanter hastalarda kullanılır.(110)

Cornell protokolü' nde daha çok veri alabilmek için, Bruce protokolünün her bir evresi iki küçük ve kısa evreye bölünmüştür ve bilgisayar sistemi sayesinde ST / kalp hızı eğimini belirleyerek, eforlu EKG' nin niceliğini artırmak için geliştirilmiştir (102,111). Bu parametre çok yüksek kalp hızlarında ortaya çıkan ST çökmelerinde kullanılabilir ancak henüz rutin kullanımı onaylanmamıştır (32). Küçük evrelere bölünmesi nedeniyle sınırlı efor kapasitesi olanlarda tercih olabilir.

Naughton protocol ü genellikle myokard enfarktüsü sonrası, hastaları en uygun tedavi koluna seçmek için risk durumlarını sınıflandırmak amacıyla yapılan efor testlerinde kullanılır (112). Bu test aynı zamanda oksijen alımını ve maximum VO₂' yi ölçmek için gaz analiz tekniğinin kullanıldığı işlevsel egzersiz testlerinde kullanılır.

Efor Testi Öncesi Dikkat Edilecek Hususlar:

Testen iki saat önce aç kalmak, sigara içmemek gerekir, rahat kıyafetlerin ve spor ayakkabıların giyilmesi iyi olur. Hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmalıdır. Kullanmakta olduğu ilaçlar (beta blokörler, verapamil, diltiazem, amiadarone gibi kalp hızını etkileyecek ilaçlar, digoxin gibi EKG' nin yorumlanmasını güçleştirecek ilaçlar, diüretikler gibi elektrolit dengesizliği yapıp ST-T değişikliklerine neden olan ilaçlar ve nitratlar gibi efora olan iskemik yanıtı küntleştirecek ilaçlar) mutlaka sorgulanmalıdır. Eğer test KAH tanısı amacıyla yapılıyorsa, antiiskemik ilaçlar önceden azaltılarak kesilmelidir. Mümkünse ciddi aort darlığı ya da yanlış pozitiflikleri artırabilecek MVP' nin farkedilebilmesi, kontrolsüz SVT' lerin ve kontrolsüz hipertansiyonun tespit edilebilmesi için kısa kardiyak muayene yapılmalıdır. Hastanın önceden bilinen kansızlık gibi ya da hipoksi yaratabilecek başkaca rahatsızlıkları sorgulanmalıdır.

Efor başlamadan, 12 derivasyon istirahat EKG' si çekilip tecrübeli bir hekim tarafından yorumlanmalıdır.

Efor Testinin sonucunun yorumlanması:

Efor sırasında her evrenin sonunda ve normal dışı değişikliklerin monitörde görüldüğünde alınan EKG kayıtları istirahat EKG' si ile karşılaştırılmalıdır. Toparlanma döneminde (recovery) her iki dakikada bir, 7-10 dakika süreyle kalp hızı 100/dk altına düşene ya da EKG değişiklikleri istirahat haline dönene kadar, kayıtlar alınmalıdır.

Test öncesi istirahat halindeyken, yatar halde ya da ayakta ve her bir evrenin son dakikasında kan basıncı ölçülmelidir. Efor ile sistolik kan basıncı artmalı, diyastolik kan basıncı ya değişmemeli ya da düşmelidir.

ST bölüm çökmesi, J noktası, artan kalp hızlarıyla birlikte eforda normal olarak çöker. Bu büyük ihtimalle QRS' e doğru uzanan atriyal repolarizasyona bağlıdır. Bu durumda ST çökmesi kısa sürede bazal haline döner. V4, V5, V6 subendokardiyal iskemiye bağlı ST çökmelerini tespit etmede en hassas derivasyonlardır. V5 tek başına bu amaç için en iyisidir. Lateral prekordiyal leadlerdeki ST çökmesi, normal istirahat EKG'si olan hastalarda iskemiye lokalize edemez. Bunların yanında DII ve aVF' de gözlenen ST çökmeleri çoğu zaman yanlış pozitiflik gösterir ve KAH tanısında değeri düşüktür (113-115). Birçok derivasyonu tutan belirgin ST çökmesi yaygın KAH' ını belirtir (69). Sağ prekordiyal leadlerin kullanılması ile testin herhangi bir KAH' ını tespit etmedeki hassasiyetinin, özgüllük değişmeden (%88), %52' den % 89' a artabildiği gösterilmiştir (121). Ama bu henüz klavuzlara geçmemiştir. Sağın yanında, arka leadlerin kullanımını öneren bir çalışmada vardır (264).

Efor sırasında değil de toparlanma dönemindeki ST çökmesinin, KAH ihtimalini ön görmeye daha etkili olduğunu savunan çalışmalar vardır (132). Efor sırasında olanlar gibi, toparlanma evresinde görülen ST çökmelerinin, görünürde sağlıklı olan kişilerde de prognostik değeri vardır (133).

Yavaş yükselen ST çökmesi konusunda tartışmalı veriler vardır, ilk çalışmalar bu bulguyla KAH ihtimalinin arttığını ileri sürmüştür (116-118). Bu kriterin kullanılması duyarlılığı artırsa da özgüllüğü düşürmektedir. J noktasından 60-80 msn sonrasında, 1 mm ve fazlası aşağı dağru ya da düz ST çökmesi değerli kabul edilmelidir (32). Belirgin (2mm den fazla) ST çökmesi neredeyse hiç yanlış pozitiflik göstermez ve test bu bulgu görülünce test sonlandırılabilir. Erken ve düşük kalp hızlarında gelişen ST çökmesi, genelde daha ciddi iskemiye gösterir.

İstirahat EKG' sinde ST çökmeleri olanların incelendiği çalışmaların bazılarında, istirahatte ST çökmesi olsun ya da olmasın testin doğruluk dercesinde (prediktive accuracy) değişiklik olmamıştır. Çalışmanın birinde özgüllüğü biraz düşürmüştür (119,120). İstirahat ST çökmesinin çok az olsa da artmasının takibeden koroner olay riskini 2,73 kat (RR) artırdığı gösterilmiştir (118).

ST bölüm yükselmesi: Q dalgalı leadler dışında efor ile ST yükselmesi nadirdir. Q dalgalı leadde ST yükselmesi, iskemiden çok duvar hareket kusuruna bağlıdır (122). Buna bir istisna tek damar hastalarında, ST yükselmesi ile birlikte olan, karşı tarfta (resiprokal) ST çökmesi enfarkla ilgili alanda azda olsa canlılık olduğuna işaret eder (123). Prinzmetal's anjinası olanların %10-30' unda eforla ST yükselmesi görülür (124, 125). Ciddi ve çoğunlukla çok damar hastalarında efor ile oluşabilen transmural iskeminin oluşturduğu ST yükselmesi, ST çökmesinin aksine hastalarda iskemiden sorumlu koroner arter darlığının yerini lokalize eder (114). ST yükselmesi olduğunda test hemen sonlandırılmalıdır.

Ventriküler erken vurular, KAH' ından şüphelenilen hastada iskemiye tespit etmek amacıyla test yapıldığında , artan sıklıkta, değişik odaklardan ve üçlü veya ventriküler taşikardi atakları şeklinde gelmeye başladığında, eğer beraberinde diğer iskemik bulguları da varsa testi sonlandırmak gerekir. Ventriküler ektopik atımlar efor testine alınan hastaların %7-20' sinde görülür. Özellikle recovery evresinde görülen sık ventriküler erken atımların artmış ölüm riski ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (126). Sürekli ventriküler ve supraventriküler taşikardilerde testin sonlanma noktalarıdır. Atriyal aritmileri ise bir önemi yoktur (127).

Efor sırasında LBBB gelişmesi, testi sonlandırmak için kesin sebep değildir. Ancal ventriküler taşikardiden ayırt edilemiyorsa test sonlandırılmalıdır. Efor sırasında LBBB gelişmesinin 4 yıllık takipte majör kardiyak olaylar ve ölüm için bağımsız bir göstergeç olduğunu savunan çalışmalarda vardır (129). LBBB olanlarda bazale göre DII, aVF' de olan 0,5 mmden fazla ST çökmesi iskemiye gösterebilir (128). Ancak bu bulgu LBBB olanlarda diğer stres testlerine gerek olmadığı anlamına gelmez.

U dalgasının ters dönmesi, nadirdir ve patofizyolojik olarak iyi anlaşılammıştır. En iyi kalp hızı yavaşlarken recoveryde gözlenir. Bu bulgu olanlarda KAG ile ciddi KAH tespit edilmiştir (130).

QT dispersiyonu iskemi ile artar. QT dispersiyonu 12 lead EKG' de en uzun ve en kısa QT mesafesi arasındaki farktır. Özellikle kadınlarda testin doğruluğunu artırabilir (131).

Kronotropik yetersizlik, KAH riskinin ve tüm nedenlere bağlı ölümün belirleyicisidir (134, 135).

Kalp hızı toparlanma süresinin uzun olması, parasempatik tonun tekrar aktivasyonunda bozulma olduğunu gösterir ve kötü prognoz göstergesidir. Kalp hızının, hasta halen ayakta, egzersizin azaltılması ile birlikte bir dakikalık soğuma fazında, hızlı bir şekilde düşmemesi (dakikada 12-25 atımdan az) , 6 yıllık takipte genel ölüm oranında, ani ölüm oranlarında ve diğer uzun dönem sonuçlarında artış ile birlikte (90,135-137,143).

Nadiren testten dakikalar sonra, vazovagal reflekse benzer şekilde, belirgin sinüs bradikardisi gelişir. Hastayı yatırmak bu durumu dakikalar içinde düzelterektir.

Eforla sistolik kan basıncının düşmesi, ciddi kalp yetersizliği veya çok damar KAH' nda ciddi iskeminin veya nadiren taşiaritmilerin bulgusudur (138). Eforla iskemisi veya önceden myokard enfarktüsü öyküsü olanlarda, gelecekte olacak kardiyak olayların habercisidir. 10 mmHg' den fazla sistolik kan basıncı düşmesi özellikle diğer iskemi bulguları ile birlikteyse test hemen sonlandırılmalıdır. Normal kişilerde, test sonunda uzun süre ayakta kalmaya bağlı olarak alt uzullardaki venöz göllenme sonucunda oluşabilir.

Efor ile sistolik kan basıncının erkeklerde ≥ 210 mmHg (bayanlarda ≥ 190 mmHg) olması, artmış ölüm oranlarıyla birlikte (139). Recovery döneminde gecikmiş azalma da kötü prognoz göstergesidir (140). Tansiyonun $\geq 250/115$ mmHg olması, göreceli testi sonlandırma kriteridir (32).

Eforla göğüs ağrısının ortaya çıkması, özellikle EKG ve kan basıncı değişiklikleriyle, hastanın yüz ifadesi ve rengi ile birlikte değerlendirildiğinde anjinal olup olmadığı anlaşılabilir. Göğüs ağrısı giderek artıyorsa, sistolik kan basıncında düşme, belirgin ST çökmesi veya ST yükselmesi gözlemlenirse ve artan ventriküler erken atımlarla birlikte olduğunda, özellikle de hasta istiyorsa test hemen sonlandırılmalıdır.

Efor testinin sonlandırılması, hastaya, protokole bağlıdır veya hekim tarafından belirlenebilir. Hastanın testi bitirmek istemesi her zaman ciddiye alınmalıdır. Çoğunlukla hedef kalp hızının % 85-90' ına ulaşıldığında test sonlandırılır. Ancak kişiler arasındaki çeşitlilik ve hastanın kullandığı ilaçlar göz önünde tutulmalıdır. Ayrıca 6-12 dakikada en üst hedef efora ulaşılmalıdır.

Yatar pozisyonda artmış venöz dönüşü bağlı olarak, efor testinde ayakta görünmeyen iskemik anormallikler ortaya çıkabilir. Dolayısıyla, özellikle efor sırasında iskemik EKG değişiklikleri görülen hastalarda, recovery döneminde, iskemi ve ventriküler aritmilerin artma risklerini en aza indirmek için hastaları yatırmamak uygundur, oturtmak daha güvenlidir.

Efor testinin kötü prognoz göstergeleri:

- Erken ya da düşük (evre 2 de ya da ≤ 130 /dk nabızda) iskemi bulgularının görülmesi,
- Düşük efor kapasitesi (< 6 METs),
- Eforla tipik anjina oluşması, özellikle düşük iş yükü seviyelerinde,
- ST bölüm yükselmesi,
- ST bölüm çökmesinin miktarı, şekli veya toparlanmasının uzun sürmesi,
 - Özellikle düşük işyükü seviyelerinde, ≥ 2 mm iskemik ST çökmesi,
 - Erken evrede ortaya çıkan ve > 5 dakika süren veya recovery evresine uzanan ST çökmesi,
 - Çok sayıda (≥ 5) leadde ST çökmesi olması
- Duke treadmill skoru < -11 olan yani kuvvetli pozitif efor testi sonucu olan hastalar (55, 84).
- Efor ile sistolik kan basıncını, ≥ 120 mmHg' nin üzerine veya bazalden 10-30 mmHg artıramamak ,
 - İstirahatteki değerine göre ≥ 10 mmHg düşme olması,

Bunların yanında, tekrar oluturulabilen 30 saniyeden uzun veya semptomatik ventriküler taşikardilerin, düşük kronotropik indeksin (yaşa göre belirlenen hedef kalp hızının %85' inden düşük) ve hız-basıç ürününün (rate- pressure product) 25,000 mmHg X atım / dakikadan az olmasının da kötü prognoz belirteçleri olduğu öne sürülmüştür (32).

Bu yüksek riskli hastalar muhtemel revaskülarizasyona, dolayısıyla KAG' ye yönlendirilmelidir.

I.III. NATRİÜRETİK PEPTİDLER

I.III. A. ATRİYAL NATRİÜRETİK PEPTİD

“Atriyal natriüretik peptid” (ANP) atriyum gerilmesine ve atriyumlarda hacim artışına bağlı olarak atriyum miyokardından ve bazen de ventrikül volüm yüküne bağlı olarak ventrikül miyokardından salgılandığına inanılan 28 aminoasitlik bir polipeptiddir (145-147). ANP, beyin natriüretik peptid (BNP) gibi, periferik vazodilatatör, natriüretik ve diüretik etkili bir hormondur. Bunların sonucu olarak da hipotansif etkisi ön plandadır. Endotelin sekresyonunu, renin-anjiyotensin sisteminin sistemik ve renal sempatetik etkilerini engeller (148). Damar endotelinin geçirgenliğine etkisi ile plazma hacminin fizyolojik düzenleyicisi görevini üstlenir (149).

ANP’ nin plazma seviyeleri, gerek semptomatik gerekse asemptomatik kalp yetersizliği olgularında yüksek ventriküler dolum basınçlarına bağlı olarak, artış göstermektedir (150, 151). Kalp yetmezliği hastalarında, atılmış ANP ve BNP salınımı, norepinefrin, endotelin ve anjiyotensin II gibi vazokonstriktör ve sodyum tutan maddelerin etkilerini baskılar (152, 153).

ANP’ nin sistemik kan basıncını düşürmesi, endotelin salınımına ve reninin etkilerine, myokard hücrelerinin aşırı büyümesine ve fibröz dokunun artmasına engel olması nedeniyle akut myokard enfarktüsü sonrası, ventrikülün yeniden şekillenmesinde yararlı etkileri olabileceği gösterilmiştir (154, 155).

Supraventriküler taşiaritmili olgularda ve özellikle de AF’si olanlarda plazma ANP düzeylerinin arttığı ve başarılı kardiyoversiyon sonrası ANP düzeylerinde belirgin düşme olduğu gösterilmiştir (156-158).

I.III. B. C TİP NATRİÜRETİK PEPTİD

Yapısal olarak diğer natriüretik peptidlere benzer. CNP damar endoteli ve böbrek tarafından sentezlenir. Lokal kan akımı üzerine etkisinin belirgin olduğuna dair veriler mevcuttur. Kalp yetersizliği olgularında idrarda atılımı artarken, plazma konsantrasyonu sabit kalmaktadır (252, 253).

I.III.C . BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİD

Beyin natriüretik peptid (BNP) 32 aminoasitlik bir polipeptiddir. İlk olarak beyinde tanımlandığı için bu ismi almıştır. BNP salınım mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Ancak bilindiği kadarı ile BNP, ventrikül miyositleri içindeki granüllerde bulunur ve çok hızlı olarak endotelin sekresyonu, volüm yükü ve ventrikül duvar gerilmesine bağlı olarak sentezlenir ve dolaşıma salınır (159-161). Yarı ömrü yaklaşık 22 dakikadır. ANP gibi, prohormonu olan pro-BNP' nin C-ucundan bölünerek oluşur. N-uç parçası, N-terminal pro BNP (nt-pro BNP) de dolaşıma salınır.

Normal bireylerdeki, BNP' nin plazma değerlerinde görülen kabaca %40 lık çeşitlilik genetik nedenlerdendir (162). Benzer çeşitlilik nt-pro BNP için de belirtilmiştir (163). Sonuçlarda görülebilecek muhtemel hataların bir diğer nedeni, BNP plazma derişimlerinin kullanılan tahlile (assay), yaşa, cinsiyete ve vücut kitle indeksine (BMI) göre değişebilmesindedir (163, 164). Normal değerler, bayanlarda ve yaşlılarda daha yüksek, şişmanlarda ise daha düşük olma eğilimindedir (165, 167-169). Şişmanlardaki düşük değerlere rağmen, herhangi bir BMI sınıfındaki yüksek BNP değerleri istenmeyen sonuçlar ile ilişkili bulunmuştur (166).

BNP'nin fizyolojik etkileri ANP ile benzerdir. Diüretik, natriüretik ve hipotansif etkiler gösterir. Ayrıca her iki hormon da renin anjiyotensin sistemini, endotelin sekresyonunu ve sempatik aktiviteyi baskılar. Normal insanlarda BNP, plazmada ANP'nin %20'sinden daha az oranda bulunur ve plazma oranı direkt olarak ventrikül sekresyonunu yansıtır. Ancak kalp yetersizliği olgularında plazma BNP ve ANP düzeyleri benzer seviyelere çıkar. BNP'nin bu geniş konsantrasyon dağılımı BNP'yi ANP'den daha kullanışlı bir hormon haline getirmiştir (171, 172). Buna ek olarak normal kişilerde plazma BNP ve nt-pro BNP derişimleri benzerdir ve yaklaşık olarak 10 pmol/ litredir. Sol ventrikül işlev bozukluğu olanlarda, plazma nt-pro BNP, BNP' den yaklaşık olarak dört kat daha fazla artar (170). ANP' ye kıyasla, BNP ile klinik çalışmalar ile deneyim daha fazladır.

BNP ölçümü ilk olarak kompetitif radioimmunoassay yöntemi ile yapılmıştır. Ancak çalışmanın yapılması için kanın plazma kısmının ayrıştırılması gerekliliği, çalışmanın uzun sürmesi ve sonuçlardaki çelişki nedeni ile daha hızlı, kan ayrıştırılmasına gerek kalmayan otomatik cihazlar geliştirilmiş ve 2000' li yıllarda klinik kullanıma girmiştir (173-176). Hızlı ölçüm yöntemi, floresan immünoassaydır ve örneğin radyoizotop ile işaretlenmesi gerekmez. Cihaz tam otomatik olduğundan, plazmanın tam kandan ayrıştırılma işlemini kendisi yapar. Hızlı cihazlarda tahlil, eski cihazlardaki 12-36 saatlik uzun sürelerin aksine 10-15 dakika sürer. Plazma BNP derişimleri pmol/L, ng/L, veya pg/mL gibi çeşitli birimlerle rapor edilir. Günümüzde kullanılan hızlı tahlil cihazlarında (rapid assay) dağılım, 5-1300 pg/mL (173) veya 1,4-376 pmol/l (175) arasında değişir.

Renal klirensin plazma BNP düzeyleri üzerine önemli etkisi yoktur. Çünkü BNP endopeptidazlar yolu ile plazmadan temizlenir (177, 178). Ancak Plazma BNP düzeyleri böbrek yetersizliği olgularında

muhtemelen artmış volüm yükü sebebi ile yüksek bulunmaktadır. Glomerüllerin süzme hızı (GFR) , BNP derişimleri ile ters orantılıdır (177-182). Böbrek yetmezliğinde, nt-pro BNP düzeyleri, bu maddenin böbrekten temizlenmesi nedeniyle de yükselir. Elli yaşından genç ve $GFR \geq 60 \text{ mL/dk/ } 1.73 \text{ m}^2$ olanlarda sınır değeri (cutoff) $>450 \text{ pg/mL}$ iken, $GFR <60$ olanlarda 1200 pg/mL dir (178).

BNP seviyeleri günümüzde, çok sayıda hasta üzerinde ve çok çeşitli hasta gruplarında çalışılmış ve birçok durumda, özellikle tanısız yaklaşımda ek yararlar sağladığı gösterilmiştir. Ayrıca BNP seviyelerinin çeşitli farklı hastalıklarda kullanımını ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

BNP'nin en fazla çalışıldığı hasta nüfusu, kalp yetersizliği olgularıdır. Kalp yetersizliği tanısına gidişteki yeri ve yararı en iyi "Breathing Not Properly, BNP" çalışmasında gösterilmiştir (183). Çalışmada acil servise akut nefes darlığı yakınması ile başvuran hastalarda kalp yetersizliği tanısına gidişte BNP düzeyinin yararı değerlendirilmiştir. Çalışma neticesinde klinik olarak kalp yetersizliği tanısı kesinleşen olgularda, kalp yetersizliği dışı tanı alan olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek BNP değerleri saptanmıştır. Çalışmada 100 pg/mL ve üzeri BNP düzeyi kalp yetersizliği tanısında %90 duyarlı ve %76 özgül saptanmıştır. Ancak diğer çalışmalarla birlikte bakıldığında $100-400 \text{ pg/mL}$ değerleri kalp yetersizliğini tespit etmede ve dışlama da o kadar da duyarlı bulunmamıştır. Pulmoner tromboemboli, alevlenmemiş kalp yetersizliği ve kor pulmonale bu aralıkta akla gelmelidir. Aynı zamanda yüksek BNP değerleri eşlik edebilecek pnömoni gibi diğer hastalıkların varlığını dışlayamaz. Nadiren bazı kalp yetersizliği hastalarında da, tedaviden bağımsız yüksek seyredebilir.

Ayrıca çok değişkenli incelemelerde, plazma BNP düzeyleri kardiyak olay gelişme riskinin kuvvetli göstergesi ve hayatta kalımda, NYHA (New York Kalp Cemiyeti) kalp yetersizliği sınıflamasından, kalp yetersizliği tanısında kullanılan Framingham kriterlerinden ve muhtemel sol ventrikül atım hacmi (LVEF) gibi geleneksel risk faktörlerinden daha iyi bir ön gördürücüdür (184). Ayrıca plazma BNP derişimleri NYHA sınıf I' de 244 pg/mL den, sınıf IV' te 817 pg/mL 'e yükselmekte ve sınıflarla uygunluk göstermektedir. Nefes darlığı olan hastalarda BNP kullanıldığı zaman, hastaneye yatış ihtiyacında ve hastanede kalma süresinde (ortalama 11 günden 8 güne) ve tedavi maliyetinde azalma sağlanır (185, 186).

Plazma BNP düzeyleri aynı zamanda semptomsuz sol ventrikül işlev bozukluğu olanların, erken fark edilip, aşikar kalp yetersizliği gelişmeden önce uygun tedavi ile hastalığın ilerleyişinin yavaşlatılması için taramada değerli bulunmuştur.

BNP seviyelerinin asemptomatik hastalarda kalp yetersizliği ve diğer kardiyovasküler olaylar için öngördürücü olabileceğini gösterir çalışmalar bulunmaktadır. Bazal plazma BNP ve nt-pro BNP düzeyleri 80 persentilin üzerinde olanlarda takipte kalp yetersizliği gelişme ve tüm nedenlere bağlı ölüm, atriyal fibrilasyon, inme veya geçici iskemik atak geçirme riski artmış saptanmıştır (187,189).

Diyastolik disfonksiyona bağı kalp yetersizliği tanısında da BNP, sistolik disfonksiyon tanısında olduğu kadar yararlıdır ve BNP değerlerinde benzer değişiklikler saptanmıştır. (189-191)

Kalp yetersizliğinin kronik tedavisi ile birlikte plazma BNP ve nt-pro BNP derişimleri düşer. Dolayısıyla tedavinin titrasyonunda plazma BNP ölçümü kullanılabilir (192-196). Karvedilol, Avustralya yeni Zellanda kalp yetersizliği çalışmasında sadece ortalamanın üstünde BNP değerleri olan hastalarda mortaliteyi azaltmıştır (197). Standart kalp yetersizliği tedavisi ile karşılaştırıldığında egzersiz eğitimi BNP ve nt-pro BNP düzeylerini %30 daha fazla düşürmüştür (198).

Tüm semptomlu kalp yetersizliği hastalarında plazma BNP derişimleri yüksek, tüm semptomsuz hastalarda da düşük değildir. Gençlerde ve iskemi dışı kardiyomyopatisi olan kalp yetersizliği hastalarında 100 pg/mL' nin altında olabilir. Dolayısıyla hasta izleminde seri ölçümler daha uygundur (199).

Kalp yetersizliği hastalarında, ilk temasta ölçülecek plazma BNP düzeyleri prognostik bilgiler sağlar. Val-HeFT çalışmasından 4000 den fazla hastanın analizinde, bazalde en yüksek BNP değerleri olan çeyrekte, iki yıl takipte daha yüksek ölüm oranları görülmüştür. Uygun tedaviye rağmen yüksek seyreden BNP değerlerinde, her 100 pg/mL' lik artışta; ölümden %35 lik göreceli risk artışı saptanmıştır (184, 193, 196, 197,200-208).

BNP' nin yarı ömrü çok kısa olduğu için akut dekompanse kalp yetersizliğinin tanısı ve yönetiminde seri ölçümlerin tedaviyi yönlendirmekte değeri olabilir (209).

BNP gibi, nt-pro BNP' nin de acile nefes darlığı ile başvuran hastaların değerlendirmesinde, diyastolik kalp yetersizliğinde, kalp yetersizliği tedavisinin titrasyonunda, kalp yetersizliğinin prognozunun belirlenmesinde yeri vardır. Nt-pro BNP ek olarak plevral sıvıda da bulunabilir (210).

Kalp yetersizliğ tanısında yaşa göre uygun nt-proBNP (cutoff) değerleri:

<u>Yaş (yıl)</u>	<u>nt-pro BNP (pg/mL)</u>
<50	450
50-75	900
>75	1800

300 pg/mL' nin altındaki değerler %98 negatif öngördürücülük değeriyle (NPV) kalp yetersizliği tanısını dışlayabilir (183,195,197, 211-221)

AL amiloidozun kalp tutulumunu ve bu hastalardaki prognozu ön görmede, antrasiklin kemoterapisi alıp geç kardiyak toksisite gelişen çocuklarda sol ventrikül işlevlerinin takibinde, nt-pro BNP kullanılmıştır (222,223) .

Kalp yetersizliğ dışında BNP' nin incelendiği hastalıklar:

Akut koroner sendromlarda (AKS) yüksek plazma BNP düzeyleri, artmış ölüm oranları ve yeni ya da tekrarlayan myokard enfarktüs veya kötüleşen kalp yetersizliği riski ile birlikte (224, 225). AKS' de nt-pro BNP' nin değeri, GUSTO-IV AKS çalışmasının 6809 hastasından gelen verilerin analizinden çıkmıştır. Ölümü ön görmede Nt-pro BNP, troponin-C ve CRP dahil bakılan herhangi başka bir belirteçten daha güçlüdür (226, 227).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda plazma BNP seviyelerinin, kararlı anjina pektorisli hastalarda da prognostik önemi olduğu saptanmıştır. 1085 karalı AP olan hastanın bazal BNP değerleri tespit edilip, 2,5 yıl prospektif olarak izlendiği bir çalışmada, LVEF' ye göre sonuçlar ayarlandıktan sonra da, plazma BNP değerleri üst çeyrekte olanlarda, olaysız yaşam ters orantılı olarak azalmıştır (228, 229). Yurtiçi bir yayında, KAH varlığı ve yaygınlığı ile bazal BNP değerleri arasında pozitif ilişki saptanmıştır (230). Nt-pro BNP' nin incelendiği 1034 hastaya KAG yapılıp dokuz yıl boyunca izlendiği bir çalışmada, plazma nt-pro BNP değerleri en yüksek çeyrekte olanlar daha yaşlı, daha düşük LVEF' liydi. Bu hastalarda daha sık diyabetes mellitus ve myokard enfarktüsü öyküsü saptandı (231). Benzer sonuçlar 1059 kronik karalı anjinalı hastalardan oluşan bir çalışmada da saptandı (232). 'Heart and Soul' çalışmasında da stabil koroner arter hastalarında iskemi ve BNP ilişkisi incelenmiştir (262).

Kronik mitral yetersizliği olanlarda, ≥ 31 pg/mL' den yüksek plazma BNP değerleri düşük beş yıllık hayat beklentisinin göstergelerindedir (233, 234).

Artmış plazma BNP düzeyleri artmış ani ölüm riskini, belki de NYHA sınıfı gibi diğer parametrelerden daha iyi bir şekilde saptayabilir (235).

Aort kapak darlığı olan hastalarda BNP ve nt-pro BNP hastalığın ciddiyetini ve benzer yakınmaları olan hastalardan hangisinde, hızlı ilerleme riski olduğunu belirlemede faydalıdır (236, 237).

Konstriktif perikardit ile restriktif KMP' nin ayırıcı tanısı için genellikle hemodinamik değerlendirme gereklidir. Konstriktif perikarditte ventrikülün duvar geriliminde artış beklenmez iken restriktif KMP' de duvar geriliminde artma sabit bir bulgudur. Onbir hastanın bu patogenetik temelle yapılan incelemesinde altı konstriktif perikarditli hastanın ortalama BNP seviyeleri 128 pg/ml yani normal sınırın biraz üzerinde iken, restriktif KMP olgularında bu değer 825 pg/ml saptanmıştır (238).

Günümüze değin olan çalışmalarda, AF' li olgularda plazma BNP düzeyleri konusunda çelişkili veriler mevcuttur. Bir çalışmada plazma BNP düzeylerinin, AF' li olgularda benzer özelliklere sahip sinüs ritmindeki olgular ile karşılaştırıldığında yaklaşık aynı düzeyde olduğu saptanmıştır (239). Ancak başka çalışmalarda "non valvular", ventrikül fonksiyonları normal, AF hızı normal sınırlarda ve klinik olarak kalp yetersizliği belirti ve bulguları olmayanlarda, plazma BNP düzeyleri normal sınırların üzerinde saptanmıştır. Bu durum demografik ve klinik değişkenlere göre kontrol edildiğinde de devam etmiştir (240, 241). Birçok çalışmada da AF' li normal ventrikül fonksiyonlu olgularda plazma BNP

düzeyleri normal sağlıklı popülasyondan yüksek saptanmıştır (242-244). Sonuç olarak AF' li hastalarda, standart cutoff değerleri kullanıldığında yanlış kalp yetersizliği tanısı konulabilir. AF' lilerde cutoff olarak ≥ 200 pg/mL kullanıldığında özgüllük %40' tan % 73'e çıkarken, duyarlıkta sadece % 95' ten % 85'e düşmektedir (245).

Bu çalışmalarda BNP düzeyinin yüksekliği:

- A. AF li olgularda atriyumlardan da BNP salınmasına (244),
- B. Ventrikül hızına bağlı kötü hemodinamik profile (242),
- C. Değişen sol ventrikül dolum paternine,
- D. Ventrikül hızından bağımsız olarak düzensiz ventriküler ritme bağlanmaktadır (246).

AF'li popülasyonda yapılan BNP çalışmalarında, AF eğer kardiyoversiyon ile sinüs ritmine döndürülürse BNP düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düştüğü gösterilmiştir (242, 247). Yüksek bazal BNP değerlerinin başarılı kardiyoversiyon sonrası erken tekrarlar da belirleyici olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (248). Kardiyoversiyon sonrası, kapak hastalığı olmayan AF' li olgularda kan BNP düzeylerinin düştüğü, belirgin düşme olmayanlarda veya bazal BNP değerleri yüksek olanlarda, erken dönemde AF' ye dönüş eğiliminin sık olduğunu gösteren, kliniğimizde de; 'atriyal fibrilasyonlu olgularda kalp hızı ve sol ventrikül diyastolik işlevlerinin plazma BNP düzeylerine etkisi' konulu bir tez yapılmıştır.

BNP, ayrıca kalp yetersizliğinin ilerlemesinde, patolojik yeniden şekillenmede önemli rolü olan kollojen birikimine karşı koruyucudur (249).

Plazma BNP seviyeleri primer ve sekonder pulmoner HT olgularında yüksek bulunmaktadır. Bu hastalarda plazma BNP seviyeleri sağ atriyum basıncı, ortalama pulmoner arter basıncı, pulmoner damar direnci ve sağ ventrikül kitlesi ile orantılı bulunmuştur (250,251) .

I.III.D. KARARLI GÖĞÜS AĞRILI HASTALARDA EFOR, BNP VE İSKEMİ İLİŞKİSİ:

BNP yüksekliği, birçok kardiyovasküler hastalıkta kötü prognoz belirteçidir. Bu nedenle de noninvaziv kardiyolojik testlerde yüksek risk gruplarının belirlenmesinde faydalı olabilir.

Eforlu EKG testi, KAH' ın tanısında, tedavisinin yönetiminde ve prognozunun belirlenmesinde çok sık kullanılan, kolaylıkla yapılan ve tekrar edilebilir bir testtir. Eforlu EKG testinin, KAH tanısındaki duyarlılığını ve özgüllüğünü kuvvetlendirmek, hastaların prognozlarını belirlemek için başta Duke olmak üzere birçok skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Bu skorlama sistemleri, efor testinden elde edilen bulguların değerlendirilerek, hastaların risk sınıflandırmasında yardımcıdır. Gerekli hastalarda KAG dahil ek tetkiklere ihtiyacı belirleyebilir (1, 28, 31, 32, 55).

Bu aşamada efor testi ile birlikte bakılacak invaziv olmayan, kolaylıkla uygulanabilecek ve nispeten daha ucuz olan ek tetkikler hekime klinikte karar vermede kolaylık sağlayacaktır.

Beyin natriüretik peptid, bilindiği kadarı ile ventrikül miyositleri içindeki granüllerde bulunur ve çok hızlı olarak endotelin sekresyonu, volüm yükü ve ventrikül duvar gerilmesine bağlı olarak üretilip, dolaşıma salınır (147, 151, 161). BNP' nin, kararlı anjina pektorisin de aralarında bulunduğu birçok kalp rahatsızlığında prognostik ve tanısal değeri vardır (228-232). Plazma BNP düzeyi efor ile yükselebilmektedir. Yüksek kalp hızlarında diyastol süresi kısılacığından, sistolü takiben kontraktıl elemanların gevşemesi, epikardiyal koroner damarların kanlanması ve ventrikülün emme etkisi ile doluşu için yeterli zaman kalmayacak ve sonuçta diyastolik yetersizlik, kalp kas dokusunda yetersiz kanlanma ortaya çıkacaktır.

Huang WS. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada sağlıklı erkeklerde, Bruce protokolüne uygun yapılan efor testi sonrasında plazma BNP seviyelerinin, egzersiz sonrası hemen yükseldiği ve bir saat içinde de normal değerlerine döndüğü saptanmıştır (254, 255).

Plazma BNP düzeylerinin, efor testindeki değeri bazı çalışmalarda incelenmiştir. Tıkayıcı KAH' ında oksijen sunumu ile oksijen ihtiyacı arasında dengesizlik geliştiğinde, efor ile kalp hızı ve işyükü arttırdığı gibi, iskemi ortaya çıkar. İskemi ile birlikte, darlık olan epikardial koroner arterin beslediği kalp bölgesinde kasılma kusuru ve beraberinde ventrikül duvar geriliminde artış olur ve dolaşıma BNP salınır. Epikardial koroner yatakta, ne kadar yaygın tıkayıcı KAH varsa, ventrikülde o kadar yaygın iskemi, duvar hareket kusuru ve duvar geriliminde artış ve sonuç olarak ta dolaşımda o kadar yüksek BNP seviyeleri olacaktır (230, 250, 256-260, 262, 263).

Htut Kyaw Win ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, SPECT ile kalpte iskemik perfüzyon bozukluğu saptanan grup, iskemisi olmayan grup ile karşılaştırıldığında, efor ile uyarılmış plazma BNP düzeylerinde, anlamlı biçimde, geçici ve daha belirgin artış görülmüştür (256).

KAH' ın yaygınlığı ile nt-proBNP düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceleyen Weber ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, efor testinden önce istirahatte bakılan nt-proBNP değerleri, SPECT' te iskemisi

gösterilenlerde veya anjiyografik KAH olanlarda, hastalığın ciddiyeti ile orantılı ve istatistiksel olarak anlamlı şekilde, yüksek saptanmıştır. Ancak en fazla efordan 15 dk sonra bakılan nt-proBNP değerlerinde anlamlı artış olmamıştır (259). Efor testi ile birlikte nt-proBNP veya BNP kullanıldığında testin, ciddi KAH' ını göstermedeki tanısal keskinliği artmaktadır (256, 258). BNP ile iskemik KAH' ının varlığının araştırıldığı çalışmalarda, efor testinde anlamlı kabul edilen EKG değişikliği olsun ya da olmasın (256, 258, 259) iskemi yaratan tıkaçıcı KAH tanısı, yalnız SPECT (256, 258, 259) veya, SPECT ile birlikte anjiyografik (259) olarak belirlendiğinde, çalışmalarda sadece daha önceden KAH tanısı bilinen hasta gruplarında, eforla mutlak plazma BNP ve nt-proBNP düzeylerinde artış saptanmıştır (258). Çalışmalardan ikisinde, iskemi yaratsın ya da yaratmasın KAH olanların, sadece istirahat plazma BNP ve veya nt-proBNP düzeyleri normal kişilerle karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (258, 259). Diğer çalışmada, mutlak plazma BNP değerinde yükselme saptanamayınca, BNP değerleri eforda koşulan dakikaya göre düzenlenmiş ve hesaplanan her bir egzersiz dakikası başına düşen BNP yüzdesinde anlamlı artış gösterilmiştir (256). Robert S.Foote ve arkadaşlarının yaptığı, bilinen KAH olan hastalardaki çalışmada efor ile artan kan BNP ve nt-proBNP düzeyleri, efor testinin iskemiye belirlemedeki duyarlılığını, özgüllüğünde değişiklik yapmadan iki katına çıkarmıştır (258). KAH' ının yaygınlığı arttıkça da bazal plazma nt-proBNP düzeyi anlamlı olacak şekilde daha da yüksek bulunmuştur (259). Ancak bu çalışmada muhtemelen, nt-proBNP düzeylerine eforun bitiminden çok sonra (15 dakika sonra) bakıldığından, anjiyografik olarak KAH olanlarda, efor testi pozitif kabul edilenlerde ve de SPECT' te iskemisi olanlarda egzersiz sonrası ile egzersiz öncesi nt-proBNP düzeyleri arasında, efor ile anlamlı yükselme saptanamamıştır (259). Bu durum, kinetiği BNP kadar iyi bilinmeyen plazma nt-proBNP seviyelerinin, daha önce başka bir çalışmada BNP için gösterildiği gibi, efordan 10-15 dk sonra bakıldığında plazma düzeylerinin neredeyse normal seviyelere gerilemiş olmasına bağlı olabilir (256). Eforda max iş gücüne ulaşıldıktan hemen sonra, kan örneği alındığında BNP de (256, 258) ve nt-pro BNP' de anlamlı yükselmeler görülmüştür (258).

Efor testi ile anjiyografik KAH' ının karşılaştırıldığı daha önceki çalışmalarda ya hastalarda zaten KAH tanısı bilinmektedir (258) ya da dış merkezlerden iskemi açısından araştırılmak üzere üst merkezlere gönderildiklerinden dolayı hasta seçiminde önyargı olmuş olabilir. Ayrıca hasta gruplarının PTP dağılımları açısından hiç bilgi verilmemiştir. Prospektif bir çalışmada, muhtemelen kullanılan yöntemle ilgili olarak, beklenenin aksine nt-pro BNP' de efor ile yükselme olmamıştır (259). Bu çalışmaların tümünde iskemi yaratmayan KAH olanlar ve sağlıklı gönüllülerde BNP de değişiklik olmazken; sintigrafide iskemik KAH' ı gösterilenlerde (256, 258, 259) ve KAG' side yapılan kimi hastalarda (259), bazal ya da efor ile uyarılmış BNP ve, veya nt-proBNP düzeylerinde yükseklik saptanmıştır (256,258). Bu çalışmalarda iskemik KAH tanısında efor testi yanında BNP' ye bakıldığında, testin duyarlılığı %38' den %83'e ve özgüllüğünde %58'den %69' a çıkmış ve MPS'nin %

80'lik duyarlılık ve %78 özgüllük değerlerine yaklaşmıştır (256,258). Ancak bu iki çalışma sadece sintigrafinin kullanıldığı çalışmalardır, bu hastalara KAG yapılmamıştır.

KAH'ı tanısında çok sık kullanılan ve hastanın klinik takibinde değerli bilgiler veren efor testinin, daha önceden bilinen KAH tanısı olmayan, ancak test öncesi KAH olma ihtimali (PTP) hastanın yaşı, cinsiyeti ve göğüs ağrısının özelliklerine göre orta grupta olanlarda (1, 28, 31, 32), yanı klinikte efor testine çok sık başvurularda, ayrıca bazal EKG değişiklikleri nedeniyle testin tanısal değerinin düşük olduğu, test sonrası tanıyı destekleyecek ölçülerde EKG veya hemodinamik değişikliklerin olmadığı veya efor sırasında çoğu zaman öznel (subjektif) bir yakınma olan göğüs ağrısı tariflediği için, KAH tanısında altın standart olan koroner anjiyografiye yönlendirilen hastalar irdelenmemiştir. Bu hasta grubunda tanıdaki zorluklar nedeniyle çoğunlukla myokard perfüzyon scintigrafisi, dobutamin stres EKO, koroner anjiyografi gibi ileri tanısal görüntüleme yöntemlerine başvurulmaktadır. Bu durum maliyeti artırmakta, çoğu klinik durumda ek testlerin sonuçları da fazla yol gösterici olmamaktadır. Sintigrafi tanı basamağının yerine iskemi göstergesi olarak eforla değişen BNP düzeylerine bakılması, esas önemli olan, revaskülarizasyon ihtiyacı ve kötü prognoz belirteci ciddi iskemik KAH' nın saptanıp, bu tür hastaların KAG' ye yönlendirilmesinde fayda sağlayabilir.

II) AMAÇ:

Çalışmamızın amacı PTP' si orta olan hastalarda, maximal efordan hemen sonra ölçülen kan BNP düzeyleri ile bazal istirahat kan BNP düzeyleri arasındaki değişimin, anjiyografik KAH varlığı, ciddiyeti ve yaygınlığını öngörmedeki değerini incelemektir. Bu şekilde tanımlanmış bir hasta grubunda, iskemi kanıtı olarak, efor testindeki elektrokardiyografik ve hemodinamik değişikliklerin yanında efor ile değişen kan BNP düzeyleri ile iskemik takıyıcı KAH'ının anjiyografik olarak doğrudan ilişkilendirildiği literatürde başka çalışma yoktur. Bu çalışmada nispeten ucuz ve yeni geliştirilen ölçüm cihazları ile hasta başında da güvenilir sonuçların elde edilebildiği BNP' nin (173), efor testi tanısal olmayan ya da şüpheli pozitif kabul edilen hastalarda, efor ile değişiminin bakılması, egzersiz testinin iskemi yaratan daraltıcı KAH olanları, diğerlerinden ayırmadaki becerisini artırabilir. Böylece gereksiz tetkiklerin yapılmasını engelleyebileceği gibi, invaziv bir işlem olan koroner anjiyografiye gerçekten uygun, revaskülarizasyon ihtiyacı olan hastaların seçilmesinde de yol gösterici olabilir.

III) METOD:

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD'na göğüs ağrısı ile başvuran ve kararlı anjina pectoris yakınması olan olgulardan aşağıdaki tanımlanan kriterlere uygun 45 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya katılan hasta grubunun tüm üyelerinden aydınlatılmış onam ile izin alındı. Çalışma protokolü için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan izin alındı.

III.I. ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ:

- 1) Kararlı anjina pectorisli ve efor testi öncesi KAH ihtimali düşük-orta grupta olan, uluslararası kılavuzlara uygun olarak efor yapabilecek 18 yaşından büyük hastalar.
- 2) Efor testi sonrası KAH olma ihtimali Duke skorlama sitemine göre düşük-orta olarak değerlendirilen, ya da test sonucunun tanısal değeri düşük olan (bazal EKG de sağ dal bloğu, sol ventrikül konsantrik hipertrofisi, ST segment depresyonu) veya şüpheli pozitif kabul edilerek tanısal kantitatif koroner anjiyografiye yönlendirilmiş hastalar.

III.II. ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ:

- 1)Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu <%50 olan hastalar,
- 2)Klinik kalp yetersizliği belirti ve bulguları gösteren hastalar,
- 3)Aort darlığı, ciddi mitral yetmezliği gibi ciddi kalp kapak hastalığı veya mekanik yapay kalp kapağı olan hastalar,
- 4)Ciddi yapısal veya konjenital kalp hastalığı olan hastalar (Hipertrofik Kardiomyopati, Ventriküler septal defekt...)
- 5)Son 6 ay içinde akut koroner sendrom geçiren hastalar,
- 6)Düşük eforla ya a istirahatte anjinal yakınması (kanada klas III-IV anjina) olan hastalar,
- 7)Önceden anjiyografik ya da sintigrafik olarak tanısı konmuş KAH, ya da koroner bypass operasyonu olan hastalar,
- 8)Sinüs ritminde olmayan (AF, Aflutter, taşiaritmiler, başka bradiaritmiler) hastalar,
- 9)Kalıcı kalp pili olan hastalar,
- 10)Pulmoner hipertansiyonlu hastalar,
- 11)Kronik böbrek yetersizliği, ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu, primer pulmoner patolojisi olan hastalar
- 12)Gebeler.

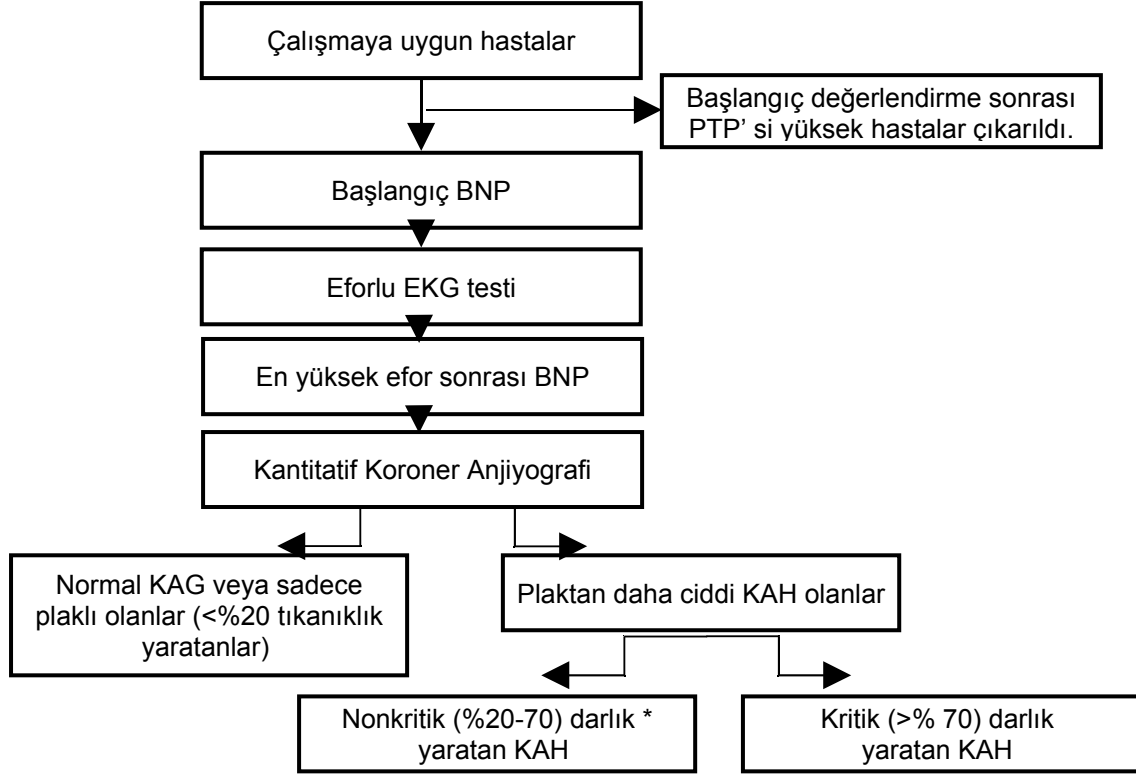
EFOR TESTİ: Bruce protokolüne uygun olarak, efor testi laboratuvarımızda Quinton 4500 markalı treadmill egzersiz cihazında deneyimli teknisyen eşliğinde yapıldı. Kliniğimizde efor testine yönlendirilen tüm hastalardan işlem öncesi efor testini kabul ettiğine dair onam formu alındı. Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan, dışlama kriterleri olmayan hastalar arasında çalışma için bilgilendirilmiş onam formu alınanlara efor testi tekrar edildi ve kan örnekleri alındı.

Efor testi, KAH tanısını koymak amacıyla yapıldığından, işlemden 48 saat önce antiiskemik ilaçlar azaltılarak kesildi. Test ilaç etkisi altında olmadan yapıldı.

Daha önceden belirtildiği gibi klavuzlara (32) uygun olarak; eforu kısıtlayan tipik anjina pektoris, özellikle erken evrelerde çıkan, anjinayla birlikte olan, toparlanma evresine kadar uzayan, 'J' noktasından 60-80 msn sonra, 1mm ve üzeri horizontal ya da aşağıya eğilimli ST çökmesi, ya da beklenenin aksine kan basıncında yeterli yükselme olmaması ya da düşme saptanması pozitiflik kriteri olarak alındı. Bu özellikleri taşımayan, şüpheli göğüs ağrısı olan, hedef kalp hızına ulaşmayan ancak pozitiflik kriterleri taşımayan ST değişiklikleri gösteren veya bazal EKG değişiklikleri nedeniyle tanısal değeri düşük olan testler 'şüpheli/olası' pozitif kabul edildi. Diğer testler negatif sayıldı.

KORONER ANJİYOGRAFİ: Kliniğimiz bünyesinde, anjiyografi ve kateterizasyon laboratuvarında kullanılan Philips Integris H 5000 C markalı cihaz ile standart teknikler ile yapıldı. KAG öncesi kliniğimizde tüm hastalardan KAG işlemi kabul ettiklerine dair aydınlatılmış onam formu rutin alındı. Koroner lezyonlar, kantitatif anjiyografi yöntemiyle öğretim üyelerimiz tarafından değerlendirildi. Üç major epikardiyal koroner damarlarda ve LMCA' de %70'den fazla darlık oluşturanlar kritik (tıkayıcı), ventrikülde duvar hareket bozukluğu olmaksızın intimal düzensizlik ve damar yapısında %20' den küçük darlık oluşturanlar plaklı, bu değerlerin arasındakilere nonkritik darlık ve tamamen normal koroner anjiyografisi olanlarda normal koroner olarak adlandırıldı. Yan dallar, üç ana koroner eşdeğeri olmadıkları veya besledikleri myokard alanı geniş olmadığı sürece dikkate alınmadı..

BNP ÖLÇÜMÜ: Efor testi öncesi istirahatte otururken ve maksimal efor sonrası (maksimal kalp hızında ulaşıldıktan hemen sonra) tüm hastalardan periferik venöz yoldan yaklaşık 5–10 cc kan alındı. Alınan taze kanlar EDTA'lı hemogram tüpüne konulup, plazmaları ayrıştırılmadan, beklemeden, Bio-Site Triagemeter cihazında çalışılıp BNP düzeyleri pg/ml olarak kayıt edildi (173).



Şekil II. Çalışma Metodolojisi

* nonkritik darlığı olanların hiçbirinde %70' e yaklaşan darlık derecesi yoktu.

IV) İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 10.0 versiyon yazılım programı kullanıldı. İstatistiksel analizde ilk olarak frekans tabloları oluşturuldu. Ardından başlangıç özellikleri ve ortalamaları değerlendirildi. Başlangıç değerleri arasındaki korelasyonların saptanmasında Pearson korelasyon analizi kullanıldı.

Tanımlanan gruplar arasında bağımsız değişkenlerin karşılaştırılması için Mann- Whitney U testi kullanıldı. Klinik bulgular arasındaki değişkenler ki-kare ve student's T-test ile değerlendirildi.

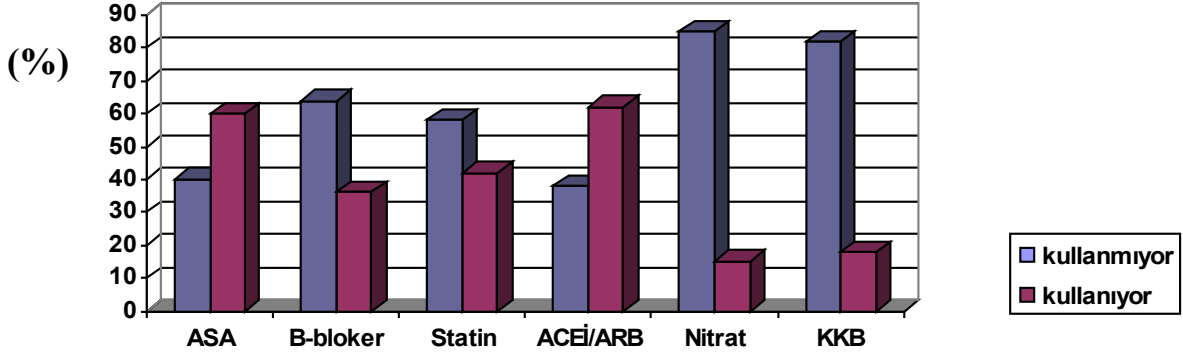
V) BULGULAR

V.I. Hasta özellikleri ve Demografi: Çalışmaya 24 kadın ve 21 erkek olmak üzere toplam 45 hasta alındı. Çalışmaya alınan 10 hastada TİP II DM mevcut iken, 35 hastada DM yoktu. Hastaların 32' sinde hipertansiyon varken 13 hasta hipertansif değildi. Hastaların temel özellikleri Tablo I de gösterilmiştir.

Tablo I. Hastaların Temel Özellikleri

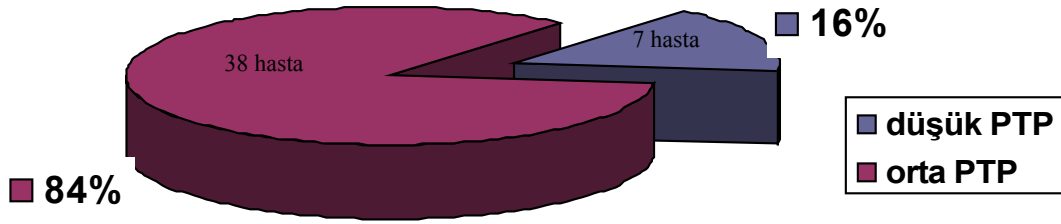
Erkek Cinsiyet	21 (%47)
Kadın Cinsiyet	24 (%53)
Yaş (yıl)	55,3 ± 10,4
Kadın	54,5 ± 8,2
Erkek	56,3 ± 12,6
DM varlığı	10 (%22)
HT varlığı	32 (%71)
HL varlığı	31 (%69)
Sigara Kullanımı	10 (%22)
Ailede KAH	19 (%42)
Vücut kitle indexi BMI(kg/m²)	27,7 (± 2,8)
BMI normal	7 (%15)
Gülbüz	29 (%64)
Obez	9 (%20)
LVEF (%)	60,8 (± 6,0)

V.II.Hastaların kullandıkları ilaçlar:Hastaların çeşitli ilaçları kullanım yüzdeleri şekil III' te gösterilmiştir:



Şekil III. Hastaların Bazı İlaçları Kullanma Yüzdeleri

V.III. Hastaların PTP skorları: Efor testi öncesi hastaların KAH olma ihtimalleri (PTP): hastaların en düşük PTP değeri 4, iken en yüksek 73, ortalama 48,0 (StDs \pm 20,8) di. Hastaların PTP' sine göre KAH olma ihtimallerinin dağılımı şekil IV' deki gibidir.



Şekil IV. Hastaların PTP' ne Göre KAH Olma İhtimallerinin Dağılımı

V.IV.A. Efor testi verileri: Efor testi verileri tablo II de gösterilmiştir.

Tablo II. Efor Testi Verileri

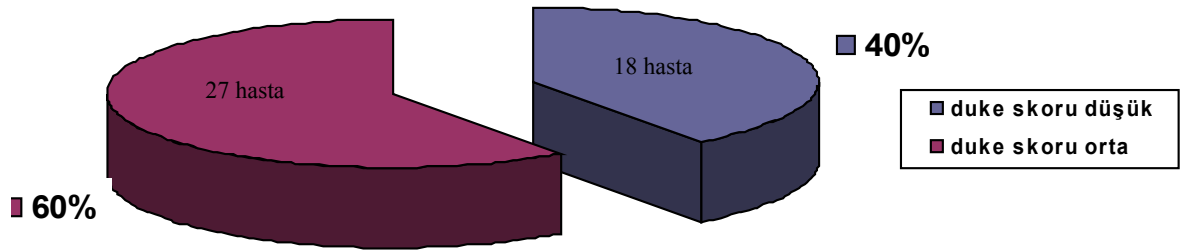
Bazal kalp hızı (vuru/dk)	84,1 (\pm 15)
Efor süresi (dk)	8,4 (\pm 1,9)
Yaşa göre düzeltilmiş hedef kalp hızına ulaşabilen hasta sayısı	37 (%82)
Ulaşılan ortalama METs	10,4 (\pm 2,5)
Bazal EKG' de <1 mm ST çökmesi olan hasta sayısı	7 (%16)
Bazal EKG' de ileti defekti (dal bloğu) olan hasta sayısı	7 (%16)
EKG' de hipertrofi olan hasta (Sokolow kriteri)	11 (%24)
Anlamli EKG değişimi olmayan hasta sayısı	16 (%36)
ST çökmesinin gözleendiği evre ve hasta sayısı	29 (%64)
Evre I	0
Evre II	4 (%9)
Evre III	12 (%27)
Evre IV	6 (%13)
Toparlanma evresi	7 (%15)
Duke Treadmill skoru	3,6 (\pm 4,3)
Duke skoruna göre beklenen 5 yıllık hayatta kalma (%)	93,7 (\pm 2,9)
Efor testi sonuçları	
Negatif efor testi	16 (%36)
Olası pozitif efor testi	19 (%42)
Pozitif efor testi	10 (%22)

V.IV.B. Kritik KAH olanlar ve olmayanların efor testindeki performanslarının karşılaştırılması: Ciddi (kritik) KAH olanlar efor testinde, istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da, daha az süre koşmuş, daha düşük Duke skoruna ve daha az işyüküne ve daha az oranda hedef kalp hızına ulaşabilmiştir. Bulgular Tablo III' de gösterilmiştir.

Tablo III. Efor Testinde Kritik KAH Olan ve Olmayanların Performansları

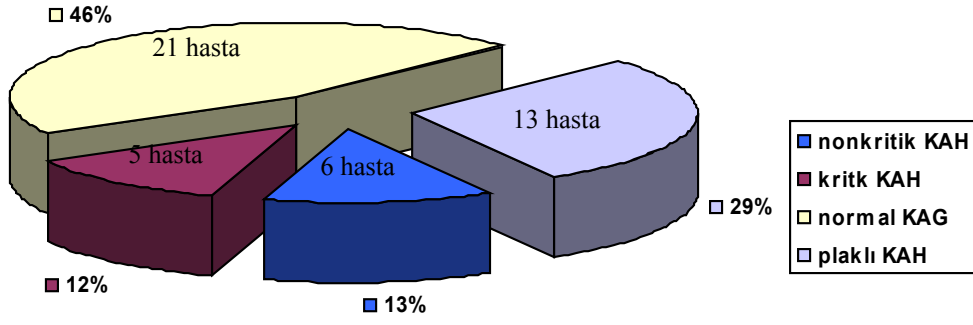
	Kritik KAH olanlar		Kritik KAH dışındaki hastalar		p
	5 hasta		40 hasta		
	Değişken	StD,±	Değişken	StD,±	
Ulaşılan ortalama max METs	9,42	2,48	10,55	2,52	0,28
Efor süresi (dk)	7,78	2,13	8,49	1,93	0,40
Duke treadmill skoru	0,14	-4,27	4,03	4,22	0,10
Hedefe kalp hızına ulaşan hasta sayısı	3 (%60)	%54	34 (%85)	%36	0,42
Hedef kalp hızına ulaşamayan hasta sayısı	2 (%40)	%56	6 (%15)	%47	0,26

V.V. Hastaların Duke treadmill skorları: Efor testi sonrası hastaların Duke treadmill skorlarının en düşüğü (-) 6,3, iken en yüksek skor 10,5 ve ortalama 3,6 (StDs \pm 4,3)'dü. Hastaların Duke skoruna göre KAH olma ihtimallerinin dağılımı şekil V de gösterilmiştir.



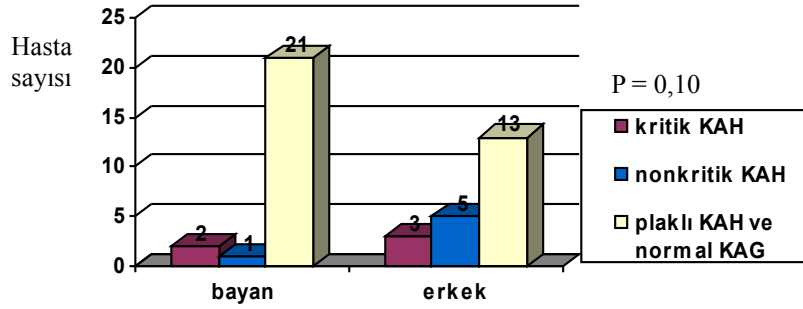
Şekil V: Hastaların Duke skoruna Göre KAH Olma İhtimallerinin Dağılımı

V.VI. Koroner anjiyografi sonuçları: Hastaların Koroner anjiyografi sonuçları şekil VI' da gösterilmiştir.



Şekil VI. Hastaların KAG Bulguları

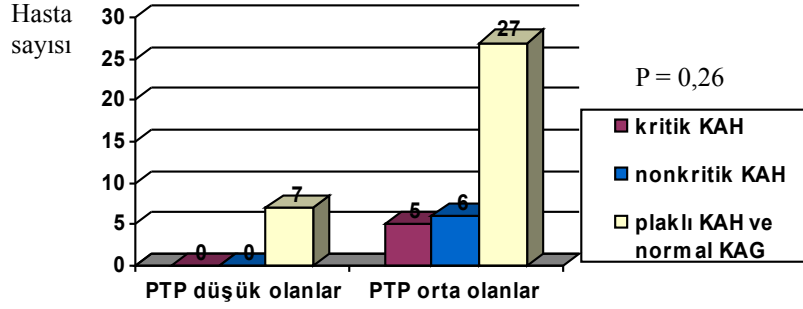
V.VI.A. Cinsiyete göre anjiyografik KAH dağılımı: Ciddi kritik KAH olanların 2 tanesi bayan, 3 tanesi erkek hastaydı. Toplam 6 tane nonkritik (%20-70) darlık yaratan KAH vardı. Geriye kalan 34 hasta ya normal KAG ya da <%20 darlık yapan plaklı KAH grubundaydı. Cinsiyete göre KAH ciddiyetinin dağılımı şekil VII' de gösterilmiştir.



Şekil VII. Cinsiyete Göre KAH Ciddiyetinin Dağılımı

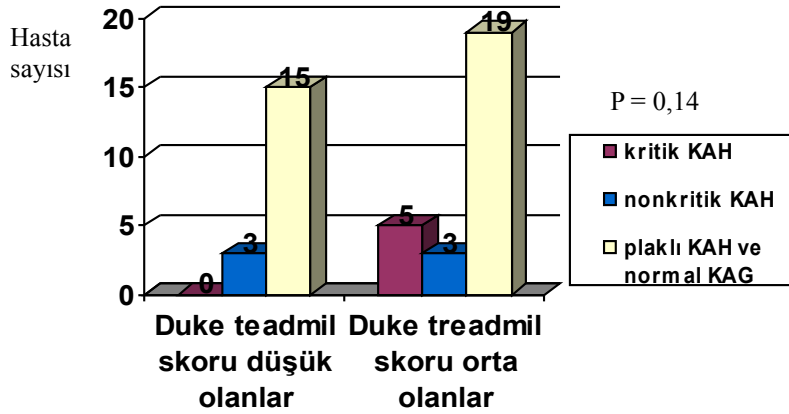
V.VI.B. PTP' sine Göre KAH Ciddiyeti: Efor testi öncesi KAH olma ihtimali (PTP) düşük olan grubun hiçbirisinde >%20' nin üzerinde darlık oluşturan KAH saptanmadı. PTP' si düşük olan hastalar

orta grupta olanlarla karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, ya normal KAG ya da plaklı KAH grubundaydılar. PTP' sine göre KAH ciddiyetinin dağılımı şekil VIII' de gösterilmiştir.



Şekil VIII. PTP' sine Göre KAH Ciddiyetinin Dağılımı

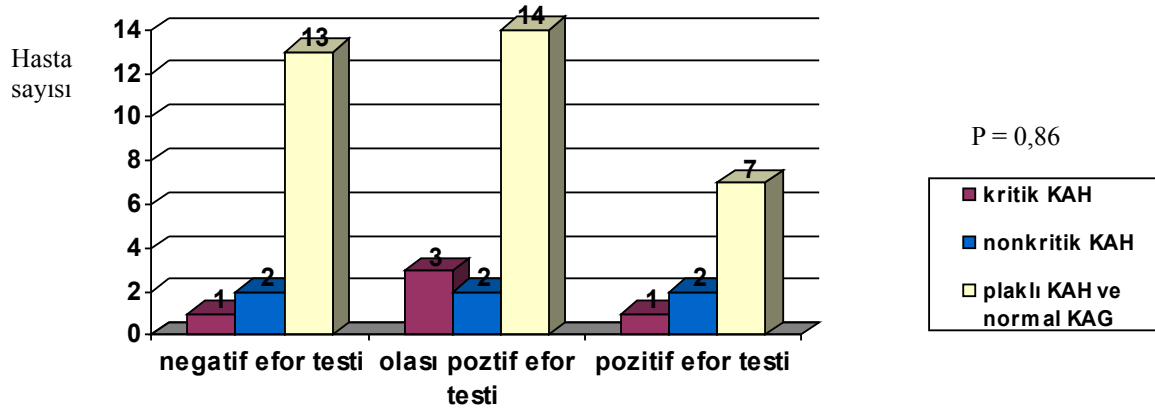
V.VI.C. Duke Treadmill Skoruna Göre KAH Ciddiyeti: Efor testi sonucunda Duke treadmill skoru düşük olan hastaların hiçbirinde ciddi KAH çıkmazken, sadece 3 hastada (%17) nonkritik KAH tespit edildi. Duke treadmill skoruna göre KAH ciddiyetinin dağılımı şekil IX' de gösterilmiştir



Şekil IX. Duke Treadmill Skoruna Göre KAH Ciddiyetinin Dağılımı

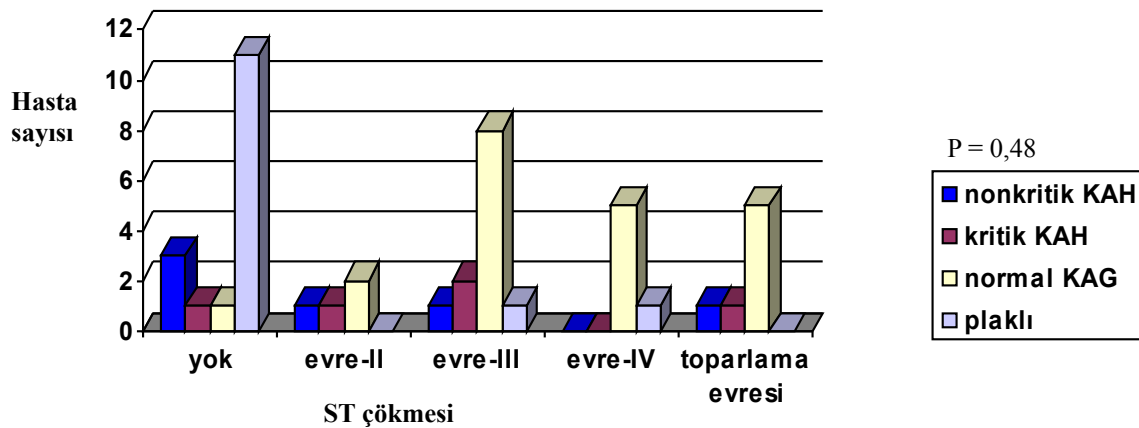
V.VI.D. Efor Testi Sonuçlarına Göre KAH Ciddiyeti: Efor testi, hastaların efor testindeki performansı, klinik durumları yanında EKG değişiklikleri ile birlikte değerlendirilip negatif, olası pozitif

ve pozitif olarak yorumlandığında, gruplar arasında KAH dağılımında istatistiksel fark saptanmadı. Efor testi sonuçlarına göre KAH ciddiyetinin dağılımı şekil X' da gösterilmiştir.



Şekil X. Efor Testi Sonuçlarına Göre KAH Ciddiyetinin Dağılımı

V.VI.E. ST Bölüm Çökmesine Göre KAH Ciddiyeti: ST bölüm değişiminin gözlemlendiği efor testi evresine göre, anjiyografik KAH dağılımı da gruplar arasında farklılık göstermemiştir. Ciddi KAH olan hastalardan birinde anlamlı ST değişimi saptanamamıştır. ST bölüm çökmesinin olup olmasına ve olduyorsa eğer gözlemlendiği evreye göre KAH ciddiyetinin dağılımı şekil XI' da gösterilmiştir.



Şekil X. ST Bölüm Çökmesine Göre KAH Ciddiyetinin Dağılımı

V.VII. Çeşitli hasta gruplarındaki BNP değerlerinin dağılımları: Hasta gruplarında efor öncesi ve sonrası BNP ile eforla olan BNP değişimi (delta BNP) aşağıdaki tablolardaki gibidir. Tüm gruplar

içinde, ciddi KAH olanlar ile olmayanlar arasında, her üç BNP değerinde de, istatistiksel olarak fark gösterilememiştir. BNP değerleri Tablo IV, V, VI' de gösterilmiştir.

Tablo IV. Kritik KAH olanlar ile diğerlerindeki BNP değerleri

Gruplar	Hasta sayısı	Efor öncesi BNP (pg/mL)		Efor sonrası BNP (pg/mL)		Delta BNP (pg/mL)	
		Ortalama	StD ±	Ortalama	StD ±	Ortalama	StD ±
Tüm hastalar	45	34,3	29,3	44,6	41,3	10,7	17,3
Ciddi KAH olmayanlar (<%70)	40	31,9	27,2	39,8	33,4	8,2	12,3
Ciddi KAH olan (>%70) hastalar	5	53,3	41,6	83,6	76,2	30,2	35,7

Tablo V. Plaktan daha ciddi KAH olanlar ile diğerlerindeki BNP değerleri:

Gruplar	Hasta sayısı	Efor öncesi BNP (pg/mL)		Efor sonrası BNP (pg/mL)		Delta BNP (pg/mL)	
		Ortalama	StD ±	Ortalama	StD ±	Ortalama	StD ±
>%20 darlık yapan KAH olanlar	11	52,2	35,7	70,9	58,4	18,7	26,7
Plaklı ya da normal KAG' si olanlar	34	34,3	24,5	45,6	32,3	12,1	15,2

Tablo VI. Hedef kalp hızına ulaşan ve ulaşamayanlardaki BNP değerleri:

Gruplar	Hasta sayısı	Efor öncesi BNP (pg/mL)		Efor sonrası BNP (pg/mL)		Delta BNP (pg/mL)	
		Ortalama	StD ±	Ortalama	StD ±	Ortalama	StD ±
Hedef kalp hızına ulaşan hastalar	37	32,7	26,9	-	-	9,5	12,7
Hedef kalp hızına ulaşamayan hastalar	8	40,9	38,6	-	-	15,6	30,0

V.VII.A. Ciddi KAH olanlarla olmayanlar arasındaki BNP düzeylerinin ilişkisi: Efor testi öncesi PTP düşük ve orta olanlar (tüm hastalar) ile sadece PTP' si orta olan hastalar ayrı ayrı incelendiğinde,

delta BNP ciddi KAH olanlarda, olmayanlara kıyasla daha yüksek seyretme eğilimi göstermiş ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşamamıştır. Tanımlanan hasta gruplarındaki BNP değerlerinin dağılımı tablo VII ve VIII’de gösterilmiştir

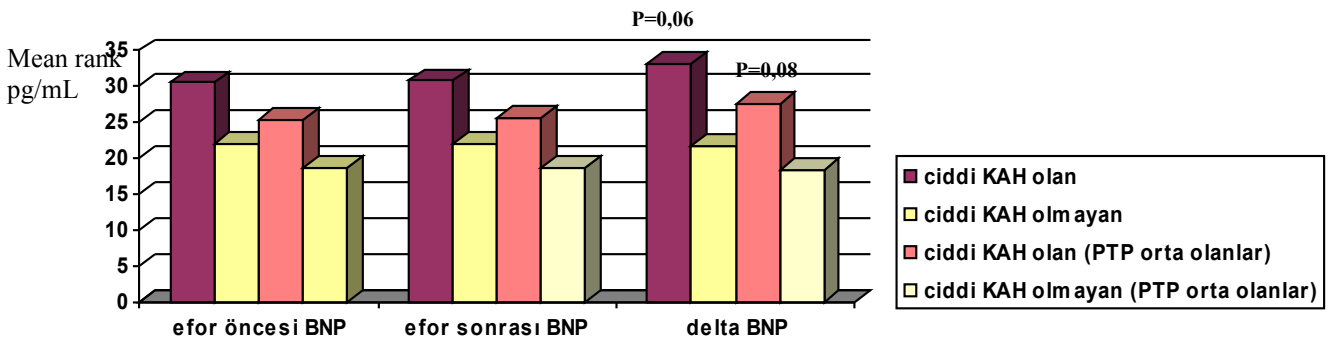
Tablo VII. PTP orta olanlarda BNP değerleri

PTP orta olanlarda	Sayı	Efor öncesi BNP (mean rank)	p	Efor sonrası BNP (mean rank)	p	Delta BNP (mean rank)	p
Ciddi KAH olan	5	25,3	0,21	25,6	0,20	27,6	0,08
				18,6		18,3	
Ciddi KAH olmayan	33	18,6					

Tablo VIII. PTP düşük ve orta olanlarda BNP değerleri

Tüm hastalarda	Sayı	Efor öncesi BNP (mean rank)	p	Efor sonrası BNP (mean rank)	p	Delta BNP (mean rank)	p
Ciddi KAH olan	5	30,5	0,18	30,8	0,17	33,2	0,06
				22,0		21,7	
Ciddi KAH olmayan	40	22,0					

Tüm 45 hasta ve PTP’ si sadece orta olan 38 hastanın BNP değerlerinin dağılımları ciddi ve ciddi olmayan KAH varlığına göre şekil XI’de gösterilmiştir.



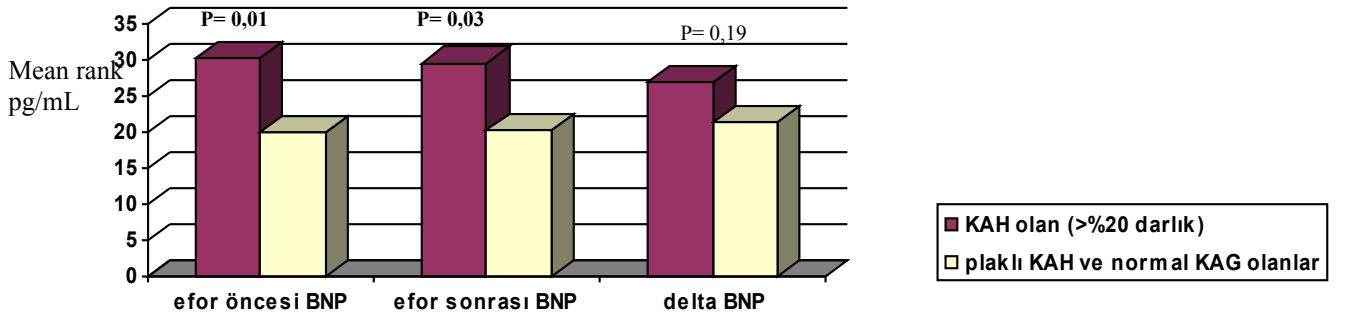
Şekil XI. Ciddi KAH olan ve olmayanlardaki BNP değerlerinin dağılımı

V.VII.B. Normal koroner anjiyografili ve plaklı hastalar ile diğerleri arasındaki BNP düzeylerinin ilişkisi: KAG’ de >%20’ den fazla darlık yaratan KAH olanların efor öncesi ve sonrası BNP değerleri,

plaklı KAH ve normal KAG' si olanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır. Bu grupların BNP dağılımları Tablo IX ve Şekil XII' de gösterilmiştir.

Tablo IX. >%20 darlık yapan KAH ve diğerlerindeki BNP değerleri

Tüm hastalarda	Sayı	Efor öncesi BNP (mean rank)	p	Efor sonrası BNP (mean rank)	p	Delta BNP (mean rank)	p
KAH (>%20 darlık) olanlar	11	30,4	0,01	29,6	0,03	27,0	0,19
				20,3		21,4	
Plaklı KAH ve KAHolmayan	34	20,0					



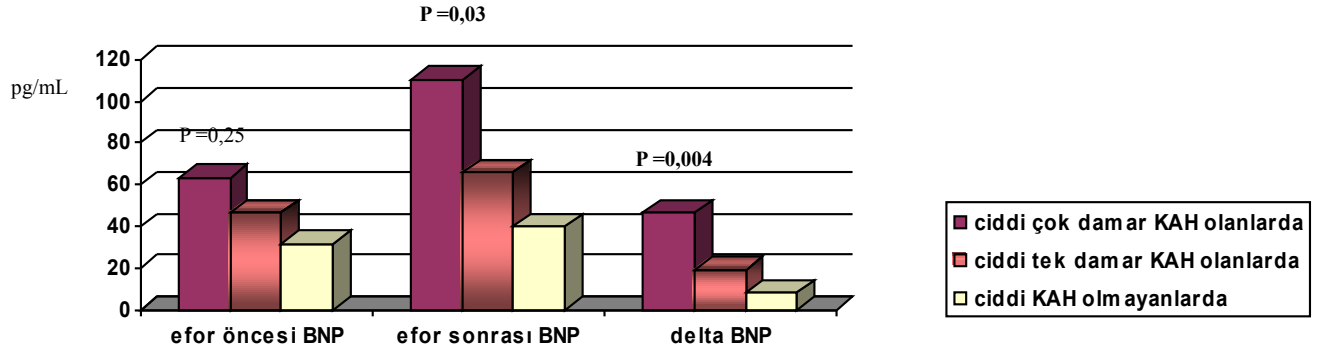
Şekil XII: >%20 darlık yapan KAH ve diğerlerindeki BNP değerlerinin dağılımı

V.VII.C. KAH ciddiyeti ve yaygınlığı ile BNP düzeyleri arasındaki ilişki: KAH yaygınlığı ile BNP değerleri arasındaki ilişki incelendiğinde, ciddi KAH olanları tek damar ve çok (iki veya üç) damar KAH olarak gruplandırıldığında, efor sonrası BNP ve delta BNP, istatistiksel olarak anlamlı olarak, KAH' ın

yaygınlık derecesiyle orantılı şekilde yükselmiştir. KAH ciddiyeti ve yaygınlığı ile BNP değerlerinin dağılımı Tablo X ve Şekil XIII' de gösterilmiştir.

Tablo X:KAH ciddiyeti ve yaygınlığında BNP değerleri

	Sa yı	Efor öncesi BNP (pg/mL)				Efor sonrası BNP (pg/mL)				Delta BNP (pg/mL)			
		Orta- lama	En düşük	En yüksek	StD ±	Orta- lama	En düşük	En yüksek	StD ±	Orta- lama	En düşük	En yüksek	StD ±
Ciddi KAH olmayanlarda	40	31,9	5,0	107,0	27,2	39,8	5,0	155,0	33,4	8,2	-11,4	48,0	12,3
Ciddi tek damar KAH olanlarda	3	46,5	31,1	73,6	23,5	65,9	37,7	102,0	32,8	19,4	6,6	28,4	11,4
Ciddi çok damar KAH olanlarda	2	63,6	11,2	116,0	74,1	110,1	13,2	207,0	137,0	46,5	2,0	91,0	62,9



Şekil XIII:KAH ciddiyeti ve yaygınlığı ile BNP değerlerinin dağılımı

V.VIII. Farklı değişkenlerin birbirleri ile bağlantısı (korelasyon analizleri): tablo XI, XII, XIII, XIV de gösterilmiştir.

V.VIII.A. Hataların diyabetik oluşları, ASA, statin, ve nitrat kullanımları ile KAH ve ciddiyeti arasında pozitif bağlantı (korelasyon) saptandı

Tablo XI. Korelasyon Analizleri

Değişken I	Değişken II	R	P değeri
KAH ciddiyeti	Obezite ve ciddiyeti	0,011	0,56
KAH ciddiyeti	Diyabetes Mellitus	8,25	<0,001
KAH ciddiyeti	Hipertansiyon	0,82	0,66
KAH ciddiyeti	Hiperlipidemi	3,5	0,16
KAH ciddiyeti	Sigara kullanımı	0,15	0,92
KAH ciddiyeti	Ailede KAH öyküsü	1,9	0,38
KAH	ASA kullanımı	8,2	0,008
KAH	B-blokör kullanımı	2,3	0,3
KAH	Statin kullanımı	3,5	0,04
KAH	ACEİ/ARB kullanımı	1,8	0,3
KAH	Nitrat kullanımı	20,6	<0,001
KAH	KKB kullanımı	0,02	0,9
KAH	EKG' de dal bloğu	0,006	0,8
KAH	EKG' de hipertrofi	1,13	0,06
KAH	EKO' da hipertrofi	0,82	0,6

V.VIII.B. KAH PTP' si ile ekokardiyografi (EKO) yapılan 19 hastanın 7' sinde saptanan sol ventrikül hipertrofisi (LVH) ve diyabetes mellitus arasında pozitif korelasyon saptandı. Duke treadmill skoru ile 9 hastada saptanan EKO' da sol ventrikül diyastolik disfonksiyonu (LVDD) arasında pozitif ve EKG' de LVH saptananlar arasında ise negatif korelasyon saptandı

Tablo XII. Korelasyon Analizleri

Değişken I	Değişken II	R	P değeri
KAH PTP' si	Diyabetes mellitus	0,52	0,01
KAH PTP' si	EKO' de hipertrofi	0,22	0,05
Duke skoru	EKG' de hipertrofi	-0,36	0,03
Duke skoru	Diyastolik disfonk.	0,462	0,01

V.VIII.C Efor testinde gözlenen anlamlı (≥ 1 mm) ST çökmesinin gözlenmesi ile KAH varlığı arasında bağlantı saptanmazken, efor süresi ile anlamlı ST çökmesi arasında pozitif bağlantı saptandı. Erkek hastalar daha uzun efor yaparken, diyabetik ve hipertansiflerde efor süresi ile negatif korelasyon saptandı.

Tablo XIII. Korelasyon Analizleri

Değişken I	Değişken II	R	P değeri
1mm ST çökmesi	KAH varlığı	0,86	0,48
1mm ST çökmesi	Eforla ulaşılan METs	0,26	0,06
1mm ST çökmesi	Efor süresi	0,02	0,01
Efor süresi	Cinsiyet	0,32	0,02
Efor süresi	Diyabetes mellitus	-0,45	0,01

Efor süresi	Hipertansiyon	-0,42	0,01
-------------	---------------	-------	-------------

V.VIII.D. Delta BNP ile, KAH PTP' si, yaş ve bazal BNP arasında pozitif, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) arasında negatif korelasyon izlendi. Yine bazal BNP ile yaş arasında pozitif, efor süresi arasında negatif bağlantı saptandı

Tablo XIV. Korelasyon Analizleri

Değişken I	Değişken II	R	P değeri
Delta BNP	PTP skoru	0,404	0,006
Delta BNP	Yaş	0,23	0,05
Delta BNP	LVEF	-0,78	0,04
Delta BNP	Bazal BNP	2,0	<0,001
Bazal BNP	Cinsiyet	-1,42	0,16
Bazal BNP	DM	0,53	0,22
Bazal BNP	Bazal kalp hızı	-0,247	0,10
Bazal BNP	Yaş	0,431	0,003
Bazal BNP	Duke skoru	-0,32	0,06
Bazal BNP	Efor süresi	-0,24	0,04

V.IX. Ciddi KAH saptamada farklı değişkenlerin istatistiksel değeri: Sadece ciddi KAH olan 5 hastanın diğer 40 hastadan ayırımında; PTP, Duke treadmill skoru, efor testinin klinik yorumu gibi değişkenler ile delta BNP sınır değeri (cutoff) >22 pg/mL alınarak oluşturulan değişkenin istatistiksel değerleri Tablo XV' de gösterilmiştir.

Tablo XV. Ciddi KAH saptamada bazı değişkenlerin istatistiksel değerleri

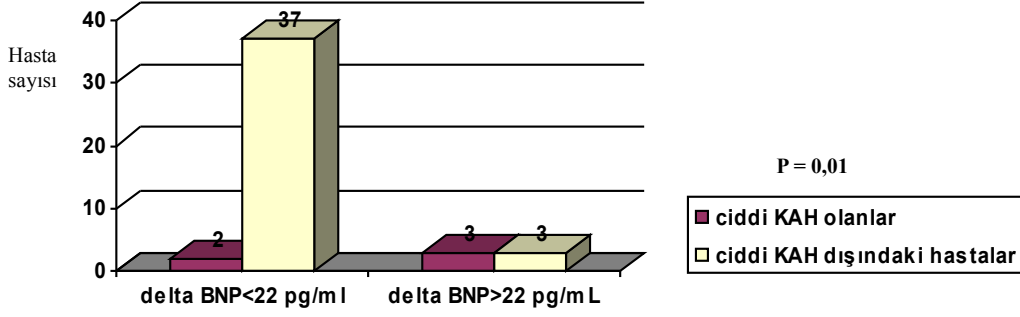
Ciddi KAH saptamada	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPV* (%)	NPV** (%)	Acc.***	p
Pre Test Probabilite düşük/ orta	100	17,5	13,1	100	0,36	0,57
Efor testi tüm pozitifler/ negatifler	80	37,5	13,7	93,7	0,73	0,66
Duke treadmill skoru düşük/ orta	100	45	18	100	1,05	0,07
Delta BNP cutoff: 22 pg/mL	60	92,5	50	98	8,0	0,01

*PPV:pozitif predictive value

**NPV:negatif predictive value

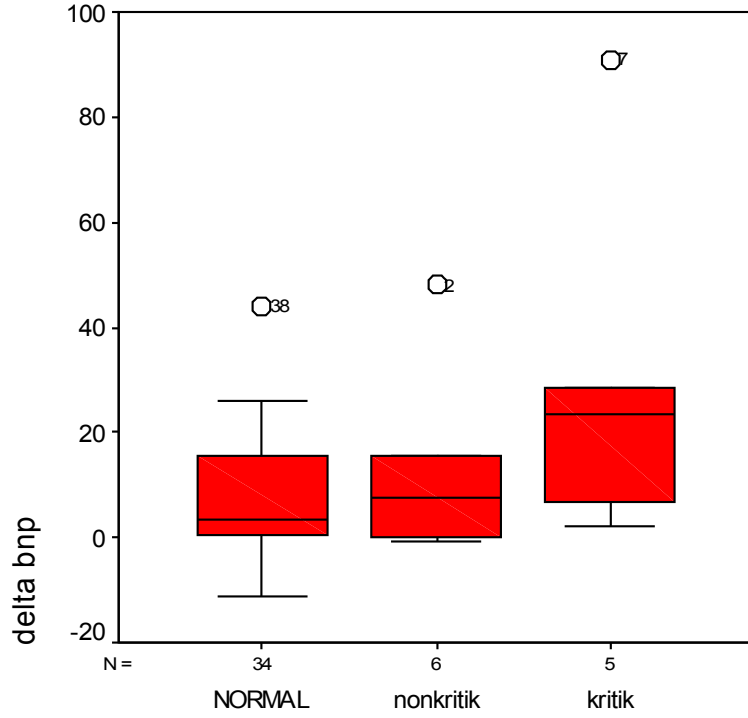
***Acc: accuracy (doğruluk)

V.X. Delta BNP cutoff 22 pg/mL' nin ciddi KAH saptamadaki değeri:Delta BNP sınırı (cutoff), 22 pg/mL olarak alındığında (AUC:0,763, p=0,058) ciddi KAH olanları olmayanlardan ayırmadaki değeri istatistiksel anlamlıdır. Dağılım Şekil XIV 'de gösterilmiştir.



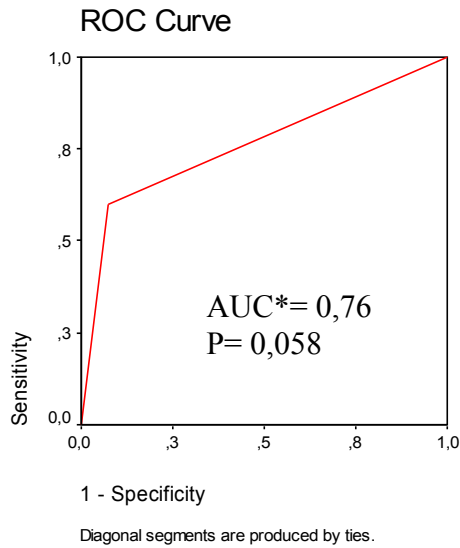
Şekil XIV. Delta BNP cutoff 22 pg/mL' ye göre ciddi KAH dağılımı

V.XI. Delta BNP değerlerinin hasta gruplarına göre dağılımı: Delta BNP değerlerinin normal (plaklı ve normal KAG' si olan 34 hasta), nonkritik darlık(%20-70 darlıkları olan 6 hasta) ve kritik darlığı olan (>%70 darlık olan 5 hasta) hastalardaki dağılımı Şekil XV ve XVI' da gösterilmiştir.



KAH OLAN TÜM HASTALAR

Şekil XV. Delta BNP değerlerinin KAH ciddiyetine göre dağılımı



ROC: receiver operator characteristic
*AUC: area under curve

Şekil XVI. Delta BNP cutoff 22 pg/mL alındığında ROC eğrisi

VI) TARTIŞMA

VI.I. HASTALARIN TEMEL ÖZELLİKLERİ, EFOR TESTİ BULGULARI VE ANJİYOGRFİK KORONER ARTER HASTALIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİSİ:

Çalışmamıza dahil olan hastalarımız incelendiğinde, KAH varlığı ve ciddiyeti ile cinsiyetin, efor testinin pozitif veya negatif olarak yorumlanmasının, anlamlı ST çökmesinin olmaması veya olduysa erken ya da geç evrede gözlenmesinin, PTP (Efor testi öncesi KAH olma ihtimali) ve Duke treadmill skorlarının arasında ilişki saptanamadı. Stres testlerinde iskemi ile eforla uyarılan BNP düzeylerini karşılaştıran çalışmalarda da efor ile ST çökmesi, sintigrafide iskemisi tespit edilen hastaların ancak % 40' ında gözlemlenebilmiştir (256). Bizim çalışmamızda da literatür ile benzer şekilde KAH varlığı ve ciddiyetini tespit etmede efor testinin pozitif ya da negatif yorumlanmasının ve ST segment çökmesinin olmasının ya da olmamasının faydasının sınırlı olduğu saptandı (256, 258, 259).

KAH tanısı alan hastalarımızda anlamlı olarak daha çok diyabetes mellitus vardı. Hastaların efor testi öncesi KAH olma ihtimalleri (PTP skoru) ile diyabetes mellitus ve ekokardiyografisi yapılip hipertrofi saptananlar arasında pozitif ilişki gözlemlendi. Hastaların PTP' si hesaplanırken, yaş, cinsiyet ve anjina pektorisin karakterinin yanında diyabetes mellitus, sol ventrikül hipertrofisi gibi hatta bizim hasta grubunda ilişki saptanamamış olsa da birçok büyük anjiyografik çalışmada ilişkisi olduğu gösterilmiş hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara kullanımı ve ailede erken KAH görülmesi şeklindeki klasik KAH risk faktörlerinin de gözönünde bulundurulması faydalı olacaktır (28, 64-67).

Çalışmaya dahil olan hastaların 19' unun yakın tarihli ekokardiyografisi vardı. Bu hastalardan 7 tanesinde sol ventrikül konsantrik hipertrofisi ve 9' unda da diyastolik disfonksiyon vardı. Diyastolik disfonksiyonu olanların bir tanesinin bazal BNP' si normalin (100 pg/mL) üzerinde 107 pg/mL idi, diğerleri normal sınırlar içindeydi.. Bu hastaların bazal, efor sonrası ve delta BNP değerlerinin ortalamalarının dağılımı genel hasta grubundan farklı değildi. Hasta sayısının çok az olması nedeniyle alt grup analizi sağlıklı olsa da; bu hastaların hiçbirisinde de kritik KAH saptanmadı. Delta BNP, eforla ya da iskemi derecesi ile olan artışı temsil ettiği için, ciddi KAH saptamada yeterli sayıda hasta olduğu takdirde diyastolik disfonksiyonu olan hasta alt grubunda da faydalı olabilecektir.

Çalışmaya dahil olan hastalar modern tedavileri yüksek oranda kullanmaktaydı. Özellikle asetil salisilik asit, statin grubu ilaç kullanım oranı, KAH tanısı alanlarda anlamlı olarak daha yüksekti.

Erkek hastalar anlamlı şekilde daha uzun süre efor yaparken, diyabetikler ve hipertansifler anlamlı şekilde daha kısa süre efor yapabildiler. Efor süresi arttıkça, iskemi açısından anlamlı (≥ 1 mm) ST çökmesinin görülme ihtimali de artmıştır. Ancak daha önceden de belirtildiği gibi efor süresi ile birlikte efor testinin hangi evresinde görülürse görülsün, ST çökmesi ile ciddi KAH arasında ilişki saptanmadı. Ancak bu sonuçla, ileri evrelerde, yüksek kalp hızlarında, yüksek iş gücü harcanırken görülen ST çökmelerinin değerinin daha düşük olduğu düşünülebilir.

Kritik KAH olan hastaların efor testinde ulaştıkları en üst METs değerleri, efor süreleri ve Duke skorlar daha düşük olma eğilimi gösterse de, ciddi KAH dışında kalan 40 hastayla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Bunun sebebi , ciddi KAH olan hasta sayısının sadece 5 ile sınırlı kalmasından kaynaklanıyor olabilir

CASS çalışması da dahil, birçok çalışmada hedefe ulaşamayan (submaximal efor yapan) hastalar çalışmalardan dışlanmıştır. Ancak bu gruptaki hastalar ileri tetkik edildiğinde erkeklerin %67' sinde ve kadınların %28' inde KAH saptanmıştır (40). Bizim hasta grubumuzda hedef kalp hızına ulaşamayan toplam 8 (%18) hastanın 2 tanesinde (%25) ciddi KAH saptandı. Klinik KAH şüphesi devam ettiği takdirde, efor testinde istenilen hedeflere ulaşamayan hastalar mutlaka ileri tanısal tetkiklere yönlendirilmelidir.

Bazı hastalarda beklenmedik şekilde efor ile BNP seviyelerinde düşme ya da yükselmeme görüldü. Bu 10 hastadan sadece 2 tanesi hedef kalp hızına ulaşamamıştır. Yani BNP değerlerinin yükselmemesi sadece yeterli efor yapamamalarına bağlanamaz. Zaten BNP yükselmesi için belirli bir efor eşiği belirtilmemiştir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da BNP si eforla yükselmeyen ya da düşen, bu kişilerin hiçbirinde ciddi KAH saptanmadı (2 sinde kritik olmayan KAH, 8' inde ise plak veya normal KAG mevcuttu). Bu gruba giren hasta sayısının az olması nedeniyle alt grup analizi yapılamamıştır. Efor sonrası BNP değerlerinin artmamasının sebebi tam olarak anlaşılamamıştır.

VI.İLEFOR ÖNCESİ, EFOR SONRASI VE DELTA BNP İLE KAH VARLIĞI, CİDDİYETİ VE YAYGINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Çalışmaya dahil olan hastalarımızdan, bazal BNP bir tanesinde 107 pg/mL, diğer hastada 116 pg/mL olmak üzere normalin hafif üstünde, diğer 43 hastanın hepsinde 100 pg/mL' nin altında yani normal sınırlarda saptandı. Bazal BNP' si yüksek olan hastaların birincisinde nonkritik KAH diğerinde iki damar kritik KAH saptandı. Bu iki hastanın ventrikülografi sırasında sol ventrikül diyastol sonu basınçları normal sınırlarda (12 mmHg) ve hastalarda klinik kalp yetmezliği bulgusu yoktu. Her ikisi de erkek ve 70 yaşındaydı. Nt-pro BNP' nin yaş ile normal limitleri farklılık göstermektedir (183,195,197, 211-221) ancak BNP için böyle bir durum bildirilmemiştir. Bu iki yüksek değer, bireysel farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir (162).

Literatürdeki çalışmalarla benzer şekilde hastalarımızın yaşları arttıkça bazal BNP anlamlı şekilde yüksek saptandı (163,164). Genel olarak bazal BNP arttıkça anlamlı olarak delta BNP' nin de arttığı tespit edildi, yaş arttıkça delta BNP de bazal BNP gibi artış gösterdi. Fakat literatürden farklı olarak bayanlarda bazal BNP daha yüksek, obezlerde daha düşük saptanmadı. Bu bulgunun nedeni olarak çalışmamızdaki hasta grubunun, diğer çalışmalardakilerden farklı olması düşünüldü. Yine literatürden farklı olarak bazal kalp hızı ile bazal BNP arasında ilişki saptanmadı.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arttıkça delta BNP' de, efor süresi arttıkça da bazal BNP' de anlamlı olarak düşüklük saptandı.

Hastaların PTP skorları ile delta BNP arasında anlamlı ilişki saptandı. PTP skoru arttıkça, çoğu kardiyovasküler hastalıkta kötü prognozün göstergesi olan BNP de artış gözlenmesi beklenen bir bulguydu. PTP' si sadece orta olan grupta ve tüm hastalarda (PTP düşük ve orta olanlar) delta BNP ciddi-kritik (>%70 darlık yaratan) KAH olanları, diğerlerinden ayırmada, istatistiksel olarak anlamlılık sınırına (sırasıyla p=0,08 ve p=0,06) yaklaşıp da faydalı saptanmadı. Bunun sebebinin, ciddi KAH olan hasta sayısının sadece 5 ile sınırlı olmasından kaynaklandığı düşünüldü. Ayrıca bu durum, daha önce iskemi ve iskeminin derecesi ile delta BNP' nin arttığının gösterildiği çalışmalardakine benzer şekilde, delta BNP' nin sadece iskemi yaratan ciddi KAH olanlarda yükselmiş olabileceğini düşündürmektedir (256, 258, 259). Bu bulguyu doğrulayabilmek için ciddi KAH olan hasta sayısının daha çok olduğu ve bu hastalarda gerçek iskemiye ortaya koymak açısından, ek olarak sintigrafik incelemelerin yapıldığı çalışmalara gerek vardır.

Hastalar anjiyografide, plaktan daha fazla darlık oluşturan; yani kritik ve nonkritik (%20-70 darlık oluşturanlar) ile plaklı (<%20 darlık oluşturan) ve normal koroner anjiyografisi olanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldığında; birinci grup hastada efor öncesi (bazal) ve efor sonrası BNP değerleri anlamlı şekilde yüksek saptandı. Bu durum koroner anjiyografide nonkritik olarak değerlendirilen bazı hastalarda iskeminin dolayısı ile iskeminin bir belirteci olabilecek BNP' nin yüksek oranda bulunduğunu gösteriyor olabilir. Ancak bunu doğrulayabilmek için daha çok nonkritik darlık yaratan KAH' nın olduğu

hasta grubu ve bu gruba da iskemiye daha kesin gösteren sintigrafik tetkiklerin yapılması uygun olacaktır. Diğer yandan bu iki grubun ayırımında delta BNP yine faydalı saptanmamıştır.

Ciddi KAH olan hastalar, tek damar ve çok damar (iki ve üç damarda kritik darlığı olanlar) olarak ikiye ayrılıp, kritik darlığı olmayan 40 hasta ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında; efor sonrası ve delta BNP değerleri ciddi damar hastalığı olanlarda ve hastalık yaygınlaştıkça anlamlı şekilde artış gösterdi. **Delta BNP, çalışmamızın amaçlarından biri olan ciddi KAH yaygınlığını tespit etmede faydalı bulundu.**

Ciddi koroner arter hastalığı olanları tespit etmede hastaların PTP ve Duke treadmill skorları ile efor testinin pozitif (pozitifler ve olası pozitif testler) veya negatif olarak yorumlanması faydalı bulunmadı. Ancak ciddi KAH olanları olmayanlardan ayırımında delta BNP, sınır (cutoff) değeri 22 pg/mL alındığında; %60 duyarlılık ve %92 özgüllük ile anlamlı olarak faydalı saptandı. Duyarlılığında önemli bir değişim olmazken (efor testi ile yapılan çalışmalarda %68), özgüllüğü çalışma hasta grubumuzda, genel olarak MPS (myokard perfüzyon sintigrafisi, planar veya SPECT), stres ekokardiyografi ve hatta PET (pozitron emission tomografisi)' in özgüllüğünden yüksek saptanmıştır (68,69).

Daha önce yapılan birçok çalışmada hedef kalp hızına ulaşamayan (submaximal efor testi) hastalar çalışmalardan dışlanmıştır. Çalışmamızda hedef kalp hızına ulaşamayan hastalar ile ulaşan hastalar arasında, ciddi KAH sıklığı, bazal ve delta BNP değerleri arasında fark saptanmamıştır. Hedef kalp hızına ulaşan ve ulaşamayanlardaki bazal ve delta BNP değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, hedefe ulaşamayanlarda istirahat ve delta BNP daha yüksek saptandı. Hedef kalp hızına ulaşamayan hastalarda, kritik KAH tanısında eforla uyarılan BNP değerleri faydalı bulunmadı. Bu grup hastanın KAH varlığı açısından mutlaka ileri tetkik edilmesi gereklidir.

Bazı hastalarda efor ile BNP değerlerinde beklenmedik şekilde düşme veya artmama gözlemlendi. Bu hastalar, eforla BNP' si artan grupla karşılaştırıldığında anlamlı olmasa da hiçbirinde ciddi KAH saptanmadı. BNP' nin eforla artmaması, daha önce Huang WS ve arkadaşlarının ya da Onuoha GN ve arkadaşlarının yaptıkları literatürdeki çalışmalarda eforun sağlıklı bireylerde dahi BNP' yi arttığına dair olan bilgilere ters bir bulgudur (254, 255). Bunun sebebi bu 10 hastanın daha az süre (7,8 dk / 8,5 dk) efor yapmasından ya da bireyler arasındaki genetik farklılıklara ya da kanın analizinde olası hatalara bağlı olabilir.

VII) SONUÇ

- 1) Delta BNP, PTP sadece orta ya da PTP' si hem düşük hem de orta olan hastaların olduğu tüm grupta kritik KAH' ını tespit etmede tek başına yeterli olmamıştır. Bunun sebebi kritik KAH olan hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir.
- 2) Ancak delta BNP sınır değeri 22 pg/mL olarak alındığında efor testinin, çalışma grubundaki hastalarda, özgülüğünü anlamlı şekilde %17,5' ten %92,5' a çıkarırken, duyarlılığını %100' den %60' a geriletmiştir.
- 3) Delta ve efor sonrası BNP' deki artış ciddi KAH olanlarda hastalığın yaygınlığını tespit etmede faydalı bulunmuştur.
- 4) Hastalar %20' den fazla ya da daha az darlık yaratan KAH şeklinde gruplandırıldığında, >%20' den fazla darlık yaratan hasta grubunda efor öncesi ve sonrası BNP değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır.
- 5) İskemi açısından anlamlı kabul edilen derecede ST çökmesinin olması ya da olmaması, ST çökmesi görüldüğü efor evresi ile KAH ciddiyeti arasında ilişki saptanmamıştır.
- 6) Yaşla birlikte bazal BNP düzeyleri artmaktadır.

VIII) ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

- 1)Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı kritik KAH olan hasta sayısının az olmasıdır.
- 2)Nonkritik darlığı olan hasta sayısının az olması.
- 3)Özellikle kritik ve nonkritik KAH olan hastalarda iskemi kanıtı olarak delta BNP ile karşılaştırılabilecek sintigrafik bir yöntem faydalı olacaktır.
- 4)Yeterli sayıda hasta olmadığından sadece bayanlar, istirahat EKG değişiklikleri nedeniyle efor testinin tanısal değerinin düşük olduğu ya da submaximal efor yapanlar için alt grup analizi yapılamamıştır. Sadece bu tür yeterli sayıda hastaların incelendiği ileri çalışmalara gereksinim vardır.
- 5) Hastaların hepsinin ventrikülografisi ve LVEF değerleri bilinse de, tüm hastalara ayrıntılı EKO yapılması, hastaların daha iyi irdelenmesinde faydalı olabilirdi.

IX) ÖZET

KARARLI GÖĞÜS AĞRILI OLGULARDA PLAZMA İSTİRAHAT, EFOR SONRASI VE DELTA BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİD DÜZEYLERİ İLE ANJİYOGRAFİK KAH VARLIĞI, CİDDİYETİ VE YAYGINLIĞI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Amaç ve Gerekçe: KAH toplumda yaygınlığı ile, oluşturduğu değişik klinik belirti, bulgular ile ve tanısındaki güçlükler nedeniyle önemli bir hastalıktır. Kararlı göğüs ağrısı olan hastalarda KAH tanısında, takibinde ve prognozunda çok önemli olan efor testinin çeşitli kısıtlılıkları vardır. Yakın zamanda yapılan bazı çalışmalarda sintigrafik yöntemlerle iskemi yaratan ciddi KAH varlığında efor ile BNP' nin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmaların bazılarında KAG kullanılmış, bazılarında BNP efordan çok sonra bakıldığı için anlamlı yükselmeler tespit edilememiştir. Kliniklerde KAH tanısında en çok zorluk çekilen ve stres testlerinden en çok fayda görecektir grup, PTP'si orta olan hastalardır. Bahsedilen çalışmaların hiçbirisinde, hastaların PTP hakkında bilgi verilmemiş ve hastalar bu özelliğe göre ayrılmamıştır. Kararlı göğüs ağrısı olan hastalarda doğrudan efor ile uyarılan BNP düzeylerinin, anjiyografik ciddi KAH varlığı ve yaygınlığını tespit etmedeki değerini inceleyen başka çalışma yoktur. Çalışmamızda PTP' si orta, kararlı göğüs ağrısı olan, özellikle hastalarla ilgili bazı özellikler nedeniyle efor testi şüpheli pozitif kabul edilerek tanısız koroner anjiyografiye yönlendirilen hastalarda, anjiyografik KAH varlığı, ciddiyeti ve yaygınlığı ile yatak başında hemen bakılabilen bazal, eforla uyarılmış ve delta BNP düzeylerinin ilişkisini incelemeyi amaçladık.

Metod: Ejeksiyon fraksiyonu normal, klinik kalp yetersizliği, ciddi yapısal kalp kası veya kapak hastalığı olmayan, kararlı göğüs ağrılı, bilinen KAH veya başkaca müzmin hastalığı olmayan, hepsi sinüs ritminde 45 hasta (7 tanesi PTP' si düşük, 38 tanesinin PTP' si orta) çalışmaya alındı. Hastaların 24' ü bayan, 21' i erkekti. Hastaların efor testi öncesi istirahatte ve testten hemen sonra en üst işyükünden hemen sonra plazma BNP düzeyleri için venöz yoldan kan örnekleri alındı. BNP düzeyleri, taze kanda yatak başı triagemeter cihazı ile hemen ölçülüp pg/mL şeklinde kayıt edildi. Hastaların tamamına efor testi sonrası koroner anjiyografi uygulandı.

Bulgular: Hastaların bazal BNP düzeyleri, 5-116 pg/mL arasında değişmekteydi ve ortalama bazal BNP 34,3 pg/mL yani normal sınırlardaydı. Efor sonrası BNP 5-207 pg/mL arasında değişmekteydi ve ortalama 44,6 pg/mL idi. Delta BNP değerleri ise en düşük -11,4 pg/mL, en yüksek 91 pg/mL, ortalama 10,7 pg/mL saptandı. Hastaların bazal kalp hızları ile BNP düzeyleri arasında ilişki saptanmadı. Daha önceki yayınlarla uyumlu şekilde bazal BNP yaş ile orantılı olarak yüksek saptandı (p=0,003). PTP' si sadece orta olanlar ve tüm 45 hasta incelendiğinde kritik KAH olanlarda delta BNP düzeyleri sırasıyla

27,6 pg/ml ve 33,2 pg/mL, diğ er hastalarda ise 18,3 pg/mL ve 21,7 pg/mL saptandı. Delta BNP kritik KAH tanısında faydalı olmadığı saptandı (sırasıyla p=0,08 ve 0,06). Ancak **delta BNP için sınır değ er 22 pg/mL alındığında, efor testinin özgüllüğü anlamlı şekilde %17,5'dan %92'5 a yükselmiştir (p=0,01). Efor sonrası ve delta BNP kritik KAH olanlarda, hastalığın yaygınlığının artması ile birlikte anlamlı olarak yükselmiştir** (ciddi KAH olmayanlarda efor sonrası BNP ortalama $39,8 \pm 33,4$ pg/mL, ciddi tek damar KAH olanlarda $65,9 \pm 32,8$ pg/mL, ciddi çok damar hastalığı olanlarda ise $110,1 \pm 137$ pg/ml, p=0,03 ; ciddi KAH olmayanlarda delta BNP ortalama $8,2 \pm 12,3$ pg/mL, ciddi tek damar KAH olanlarda $19,4 \pm 11,4$ pg/mL, ciddi çok damar hastalığı olanlarda ise $46,5 \pm 62,9$ pg/ml, p=0,004). Ayrıca hastalar %20' den az ya da daha çok darlık yapan KAH diye iki gruba ayrıldığında, **>%20 darlık yapanlarda efor öncesi ve efor sonrası BNP değ erleri anlamlı olarak diğ er gruptan yüksek saptanmıştır** (efor öncesi BNP sırasıyla; 30,4 pg/ml'ye karşı 20,0 pg/mL, p=0,01 , efor sonrası BNP sırasıyla; 29,6 pg/mL' ye karşı 20,3 pg/mL, p=0,03).

Sonuç: 1. Yaşlı hastalarda bazal BNP yüksek saptandı.

2. Delta BNP ciddi KAH saptamada faydalı bulunmadı.

3. Delta BNP sınır değ eri 22 pg/mL alındığında efor testinin ciddi KAH tanısındaki özgüllüğü belirgin olarak yükseldi.

4. Delta BNP ciddi KAH olanlarda hastalığın yaygınlığı ile orantılı olarak anlamlı şekilde yüksek saptandı.

5. Efor öncesi ve efor sonrası BNP değ erleri >%20 darlığı olan KAH olanlarda anlamlı olarak yüksek saptandı.

6. İskemi açısından anlamlı kabul edilen ST çökmesinin olmayışı, olursa da görüldüğü efor evresi ile KAH varlığı ve ciddiyeti arasında ilişki saptanmadı.

X) SUMMARY

**ASSOCIATION BETWEEN RESTING, POSTEXERCISE, DELTA
PLASMA BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE LEVELS AND
ANGIOGRAPHIC CORONARY HEART DISEASE SEVERITY AND DIFFUSENESS
IN PATIENTS WITH STABLE ANGINA PECTORIS**

Background and aim: Coronary heart disease (CHD) is very important because it is widespread in society and unique with different clinical signs and symptoms and has difficulties in its diagnosis. The treadmill exercise test which is very important tool in diagnosis, follow up and determining prognosis in patients with stable angina pectoris has some limitations. In some recent studies, BNP rise by exercise was shown in serious ischemic CHD that is defined by scintigraphic methods. In some of these studies, coronary angiography was used and in some of them there were no significant rise in delta BNP levels since blood was collected too late after exercise test. Also in these studies there was no information about pretest probability (PTP) of CHD and discrimination of patients according to this future was not determined in none of those studies. Since the patients with intermediate PTP is the most difficult group that can gain much more benefit from stress testing in diagnosis of CHD, we aimed to test the value of exercise induced and resting plasma BNP levels in diagnosing severity and diffuseness of angiographic serious CHD in these group of patients with stable angina pectoris, especially ones with difficulties in interpretation of exercise test results. And BNP can be measured easily bedside.

Method: 45 patient without known CHD, any other chronic illness, clinical heart failure or serious structural heart muscle or valve disease, who have stable angina pectoris and normal left ventricular ejection fraction (LVEF > %50) were included to study. Of these patients, 7 were with low PTP and 38 were with intermediate PTP. 24 of patients were female. Venous blood samples for detection of plasma BNP levels were withdrawn from patients at resting before test and immediate after highest workload in exercise testing. The BNP levels were analysed bedside triagemeter machine and recorded in pg/mL. Quantitative coronary angiography was performed in all patients after exercise testing.

Results: Resting BNP levels were ranging 5-116 pg/mL and mean value was 34,3 pg/mL that is in normal limits. Postexercise BNP levels were ranging 5-207 pg/mL and mean was 44,6 pg/mL. The lowest delta BNP level was -11,4 pg/mL, the highest value was 91 pg/mL and mean delta BNP was 10,7 pg/mL. We could not find any relation between basal heart rate and resting BNP levels. Similar to other publications, basal BNP levels were elevated by aging ($p=0,003$). When we examined all 45 patients and only the ones with intermediate PTP scores, delta BNP levels in serious CHD were 33,2 pg/mL and 27,6 pg/ml in order, in patients without serious CHD values were 21,7 pg/mL and 18,3 pg/mL. So delta

BNP was not useful in differentiation of serious CHD from others ($p=0,06$ & $0,08$ in order). But when 22 pg/mL was taken as a cutoff point, the specificity of treadmill exercise testing was elevated from $17,5$ to $92,5 \%$ ($p=0,01$). In patients with serious CHD, postexercise and delta BNP levels were elevated by the diffuseness of disease from one to multiple vessel disease; postexercise mean BNP was $39,8 \pm 33,4 \text{ pg/mL}$ in patients without serious CHD but in patients with one vessel serious CHD postexercise BNP was $65,9 \pm 32,8 \text{ pg/mL}$ and in patients with multiple vessel serious CHD it was $110,1 \pm 137 \text{ pg/mL}$ ($p=0,03$). Mean delta BNP in patients without serious CHD was $8,2 \pm 12,3 \text{ pg/mL}$, in patients with one vessel serious CHD mean delta BNP was $19,4 \pm 11,4 \text{ pg/mL}$ and it was $46,5 \pm 62,9 \text{ pg/mL}$ in multiple vessel serious CHD ($p=0,004$). In another analyses, when patients are divided in to two groups according to severity of CHD above $\geq 20\%$ obstructive and below $< 20\%$ obstructive; resting and postexercise BNP levels were significantly high in patients with $> 20\%$ obstructive CHD (resting BNP levels were $30,4 \text{ pg/mL}$, $20,0 \text{ pg/mL}$ in order, $p=0,01$ and postexercise BNP levels were $29,6 \text{ pg/mL}$, $20,3 \text{ pg/mL}$ in order, $p=0,03$)

- Conclusions:**
1. Resting BNP is found elevated in elderly patients.
 2. Delta BNP is not useful in diagnosing serious CHD.
 3. When delta BNP cutoff is taken as 22 pg/mL , the specificity of treadmill exercise testing significantly elevated.
 4. Delta BNP was elevated significantly with diffuseness of serious CHD
 5. Resting and postexercise BNP levels were found high in patients with $> 20\%$ obstructive CHD
 6. Presence of ischemic ST segment depression and at which exercise test level it occurs is not associated with CHD and its severity.

XI) KISALTMALAR:

ACME: angina, coronary angioplasty versus medical therapy
AF: atriyal fibrilasyon
AKS: Akut koroner sendromlar
AP: anjina pektoris
ANP: Atriyal natriüretik peptid
ARTS: Arterial Revascularization Therapy Study
AVERT: Atorvastatin vs Revascularization Treatment
BMI: body mass index (vücut kitle indeksine)
BNP: Beyin natriüretik peptid
CABG: coronary (koroner) arter bypass greftleme
CASS: the Coronary Artery Surgery Study
CNP: C tipi natriüretik peptid
COURAGE: clinic outcomes utilization revascularization and aggressive drug evaluation
CRP: C-reaktif protein
DM: diyabetes mellitus
EF: ejeksiyon fraksiyonu (atım hacmi)
EKG: elektrokardiyografi
EKO: ekokardiyografi
ERACI: Argentine Randomized Trial of PTCA vs CABG in multivessel Disease
GFR: Glomerüllerin süzme hızı
Gp: glikoprotein
GUSTO: Global Utilization of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries
HT: hipertansiyon
KAH: koroner arter hastalığı
KAG: koroner anjiyografi
KMP: Kardiyomyopati
LAD: left anterior descending (sol ön) inen koroner arter
LBBB: komplet sol dal bloğu
LMCA: sol ana koroner arter
LV: sol ventrikül
LVEF: sol ventrikül atım hacmi
MACE: major adverse cardiac events (istenmeyen kardiyak olaylar)
MASS: The Medicine, Angioplasty or Surgery Study
Max: maksimum
METs: metabolik equivalants, 3,5 ml O₂/kg/min istirahatte
MI: myokardiyal infarction (enfarktüs)
MPS: myokard pefüzyon scintigrafisi
MRI: manyetik rezonans görüntüleme
NSTEAKS: non ST elevated (ST yükselmez) akut koroner sendromlar
nt-pro BNP: N-terminal pro BNP
NYHA: New York Heart Association
PAH: periferik arter hastalığı
PCI: perkütan koroner interventions (girişimler)
PTCA: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
PTP: pretest probabilitate (test öncesi hastalık olma ihtimali)
RITA: the randomized intervention treatment of angina
STEAMI: ST elevated (yükselmeli) akut koroner sendromlar
TIME: Trial of Invazive versus Medikal treatment in Elderly
Val-HeFT: Valsartan Heart Failure Study
vs (versus): 'e karşı
WHO: World Health Organization (dünya sağlık örgütü)
WPW: Wolff Parkinson White syndrome

XII) KAYNAKLAR

- 1) Braunwald's Heart Disease, Textbook of cardiovascular medicine, 7th edition, p-1281, p1243
- 2) Kannel, WB, Thomas, HE Jr. Sudden coronary death: The Framingham Study. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 382:3
- 3) Zheng, ZJ, Croft, JB, Giles, WH, Mensah, GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104:2158
- 4) Vaccarino, V, Krumholz, HM, Berkman, LF, Horwitz, RI. Sex differences in mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91:1861.
- 5) Deedwania, PC, Carbajal, EV. Silent myocardial ischemia — A clinical perspective. *Arch Intern Med* 1991; 151:2373
- 6) Kannel, WB. Detection and management of patients with silent myocardial ischemia. *Am Heart J* 1989; 117:221
- 7) American Heart Association. Heart and Stroke Facts: 2005 Statistical Supplement. American Heart Association 2004. Dallas TX 75231
- 8) Roger, VL, Weston, SA, Killian, JM, et al. Time trends in the prevalence of atherosclerosis: A population-based autopsy study. *Am J Med* 2001; 110:267
- 9) Gordon, T, Kannel, WB, Hjortland, MC, McNamara, PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1978; 89:157
- 10) Lerner, DJ, Kannel, WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111:383
- 11) Kannel, WB. Prevalence and clinical aspects of unrecognized myocardial infarction and sudden unexpected death. *Circulation* 1987; 75:II4
- 12) Thom, TJ, Kannel, WB, Silbershatz, S, et al. Incidence, Prevalence, and Mortality of Cardiovascular Diseases in the United States. In: Hurst's The Heart, 9th ed, Alexander, RW, Schlant, RC, Fuster, V, Roberts, R (Eds), McGraw Hill, New York 1998. p.3.
- 13) Ergin, A, Muntner, P, Sherwin, R, He, J. Secular trends in cardiovascular disease mortality, incidence, and case fatality rates in adults in the United States. *Am J Med* 2004; 117:219
- 14) Kuulasmaa, K, Tunstall-Pedoe, H, Dobson, A, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000; 355:675
- 15) Capewell, S, Morrison, CE, McMurray, JJ. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. *Heart* 1999; 81:380.

- 16) Capewell, S, Beaglehole, R, Seddon, M, McMurray, J. Explanation for the decline in coronary heart disease mortality rates in Auckland, New Zealand, between 1982 and 1993. *Circulation* 2000; 102:1511
- 17) Rosamond, WD, Chambless, LE, Folsom, AR, et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998; 339:861
- 18) Capewell, S, Morrison, CE, McMurray, JJ. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. *Heart* 1999; 81:380.
- 19) Fox, CS, Evans, JC, Larson, MG, et al. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110:522
- 20) Levi, F, Lucchini, F, Negri, E, La Vecchia, C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart* 2002; 88:119
- 21) Reddy, KS. Cardiovascular disease in non-Western countries. *N Engl J Med* 2004; 350:2438
- 22) Okrainec, K, Banerjee, DK, Eisenberg, MJ. Coronary artery disease in the developing world. *Am Heart J* 2004; 148:7
- 23) Critchley, J, Liu, J, Zhao, D, et al. Explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999. *Circulation* 2004; 110:1236.
- 24) Sigurdsson, E, Thorgeirsson, G, Sigvaldason, H, Sigfusson, N. Unrecognized myocardial infarction: epidemiology, clinical characteristics, and the prognostic role of angina pectoris. The Reykjavik Study. *Ann Intern Med* 1995; 122:96
- 25) Ammar, KA, Makwana, R, Redfield, MM, et al. Unrecognized myocardial infarction: the association with cardiopulmonary symptoms and mortality is mediated via echocardiographic abnormalities of global dysfunction instead of regional dysfunction: the Olmsted County Heart Function Study. *Am Heart J* 2006; 151:799.
- 26) Deering, TF, Weiner, DA. Prognosis of patients with coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehab* 1985; 5:325
- 27) Weiner, DA, Ryan, TJ, McCabe, CH, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3:772.
- 28) Gibbons, RJ, Abrams, J, Chatterjee, K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article. *Circulation* 2003;107:149
- 29) Hauser, AM, Vellappillil, G, Ramos, R, et al. Sequence of mechanical, electrocardiographic, and clinical effects of repeated coronary artery occlusion in human beings: Echocardiographic observations during coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5:193.

- 30) Wohlgeleitner, D, Cleman, M, Highman, HA, et al. Regional myocardial dysfunction during coronary angioplasty: Evaluation by two-dimensional echocardiography and 12 lead electrocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:1245.
- 31) Gibbons,RJ,Abrams,J,Chatterjee,K,et al. A report of the American Collage of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee on Management of Patients with Chronik Stable Angina).*J Am Coll Cardiol* 1999;33:2092
- 32) Gibbons,RJ, Balady,GJ, Bricker ,JT, et al. 2002 ACC/AHA guideline update for exercise testing. *Circulation* 2002;106:1883 (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines)
- 33) Garber, AM, Solomon, NA. Cost-effectiveness of alternative test strategies for the diagnosis of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1999; 130:719
- 34) Lee, TH, Cook, F, Weisberg, M, et al. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med* 1985; 145:65
- 35) Wise, CM. Chest wall syndromes (Editorial review). *Curr Opin Rheum* 1994; 6:197.
- 36) Klinkman, MS, Stevens, D, Gorenflo, DW. Episodes of care for chest pain: A preliminary report from MIRNET. Michigan Research Network. *J Fam Pract* 1994; 38:345.
- 37) Martina, B, Bucheli, B, Stotz, M, et al. First clinical judgment by primary care physicians distinguishes well between nonorganic and organic causes of abdominal or chest pain. *J Gen Intern Med* 1997; 12:459
- 38) D'Antono, B, Dupuis, G, Fortin, C, et al. Angina symptoms in men and women with stable coronary artery disease and evidence of exercise-induced myocardial perfusion defects. *Am Heart J* 2006; 151:813.
- 39) Moliterno, DJ, Elliott, JM. Randomized trials of myocardial revascularization. *Curr Probl Cardiol* 1995; 20:125
- 40) Rogers, WJ, Coggin, CJ, Gersh, BJ, et al. Ten-year follow-up of quality of life in patients randomized to receive medical therapy or coronary artery bypass graft surgery: The Coronary Artery Surgical Study (CASS). *Circulation* 1990; 82:1647
- 41) Yusuf, S, Zucker, D, Peduzzi, P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: Overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344:563
- 42) Smith, HC, Hammes, LN, Gupta, S, et al. Employment status after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1982; 65:120.
- 43) A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Quality of life in patients randomly assigned to treatment groups. *Circulation* 1983; 68:951

- 44) Bucher, HC, Hengstler, P, Schindler, C, Guyatt, GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321:73.
- 45) Folland, ED, Hartigan, PM, Parisi, AF, for the Veterans Affairs ACME Investigators. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris. Outcomes for patients with double-vessel versus single-vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs cooperative randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1505.
- 46) Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997; 350:461
- 47) Henderson, RA, Pocock, SJ, Clayton, TC, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1161
- 48) Pocock, SJ, Henderson, RA, Clayton, T, et al. Quality of life after coronary angiography or continued medical treatment for angina: Three-year follow-up in the RITA-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:907
- 49) Pitt, B, Waters, D, Brown, WV, et al, for the Atorvastatin Versus Revascularization Treatment Investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341:70.
- 50) Hambrecht, R, Walther, C, Mobius-Winkler, S, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004; 109:1371.
- 51) Hueb, WA, Bellotti, G, deOliveira, SA, et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): A prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1600
- 52) Hueb, WA, Soares, PR, Almeida De, Oliveira S, et al. Five-year follow-up of the medicine, angioplasty, or surgery study (MASS): A prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty, or bypass surgery for single proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *Circulation* 1999; 100:II107
- 53) Hueb, W, Soares, PR, Gersh, BJ, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1743
- 54) Gersh, BJ, Kronmal, RA, Schaff, HV, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and medical therapy in patients 65 years of age or older. A nonrandomized study from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *N Engl J Med* 1985; 313:217.

- 55) Shaw, LJ, Peterson, ED, Shaw, LK, et al. Use of a prognostic treadmill score in identifying diagnostic coronary disease subgroups. *Circulation* 1998; 98:1622
- 56) Ladenheim, ML, Pollack, BH, Royanski, A, et al. Extent and severity of myocardial reperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:464.
- 57) Hachamovitch, R, Hayes, SW, Friedman, JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; 107:2900
- 58) Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1984; 311:1333
- 59) Passamani, E, Davis, KB, Gillespie, MJ, et al. A randomized trial of coronary artery bypass surgery: Survival of patients with low ejection fraction. *N Engl J Med* 1985; 312:1665
- 60) Alderman, EL, Bourassa, MG, Cohen, LS, et al. Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1990; 82:1629
- 61) Eagle, KA, Guyton, RA, Davidoff, R, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004; 110:e340
- 62) Svavarsdottir, AE, Jonasson, MR, Gudmundsson, GH, Fjeldsted, K. Chest pain in family practice. Diagnosis and long-term outcome in a community setting. *Can Fam Physician* 1996; 42:1122.
- 63) Lee, TH, Boucher, CA. Clinical practice. Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2001; 344:1840.
- 64) Weiner, DA, Ryan, TJ, McCabe, CH, et al. Exercise stress testing. Correlations among history of angina, ST- segment response and prevalence of coronary-artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *N Engl J Med* 1979; 301:230
- 65) Diamond, GA, Forrester, JS, *N Engl J Med* 1979; 300:1350
- 66) Pryor, DB, Harrell, FE, Lee, KL, et al. Estimating the likelihood of significant coronary artery disease. *Am J Med* 1983; 75:771
- 67) Pryor, DB, Shaw, L, McCants, CB, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118:81.
- 68) Garber, AM, Solomon, NA. Cost-effectiveness of alternative test strategies for the diagnosis of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1999; 130:719

- 69) Gianrossi, R, Detrano, R, Mulvihill, D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 1989; 80:87.
- 70) San Roman, JA, Vilacosta, I, Castillo, JA, et al. Selection of the optimal stress test for the diagnosis of coronary artery disease. *Heart* 1998; 80:370.
- 71) Tawarahara, K, Kurata, C, Taguchi, T, et al. Exercise testing and thallium-201 emission computed tomography in patients with intraventricular conduction disturbances. *Am J Cardiol* 1992; 69:97.
- 72) Gaur, A, Yeon, SB, Lewis, CW, Manning, WJ. Valvular flow abnormalities are often identified by a resting focused Doppler examination performed at the time of stress echocardiography. *Am J Med* 2003; 114:20.
- 73) Roger, VL, Pellikka, PA, Oh, JK, et al. Stress echocardiography. Part I. Exercise echocardiography: techniques, implementation, clinical applications, and correlations. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:5.
- 74) Peteiro, J, Monserrat, L, Martinez, D, Castro-Beiras, A. Accuracy of exercise echocardiography to detect coronary artery disease in left bundle branch block unassociated with either acute or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85:890.
- 75) Akinboboye, OO, Idris, O, Chou, RL, et al. Absolute quantitation of coronary steal induced by intravenous dipyridamole. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:109.
- 76) Skolidis, EI, Kochiadakis, GE, Koukouraki, SI, et al. Myocardial perfusion in patients with permanent ventricular pacing and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:124.
- 77) Cortigiani, L, Picano, E, Vigna, C, et al. Prognostic value of pharmacologic stress echocardiography in patients with left bundle branch block. *Am J Med* 2001; 110:361.
- 78) Kim, C, Kwok, YS, Heagerty, P, Redberg, R. Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta-analysis. *Am Heart J* 2001; 142:934.
- 79) Kuntz, KM, Fleischmann, KE, Hunink, MG, Douglas, PS. Cost-effectiveness of diagnostic strategies for patients with chest pain. *Ann Intern Med* 1999; 130:709
- 80) Kafka, H, Leach, AJ, Fitzgibbon, GM. Exercise echocardiography after coronary artery bypass surgery: correlation with coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1019.
- 81) Mosca, L, Manson, JE, Sutherland, SE, et al. Cardiovascular disease in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96:2468.
- 82) Alexander, KP, Shaw, LJ, DeLong, ER, et al. Value of exercise treadmill testing in women. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1657.
- 83) 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.

- 84) Melin, JA, Wijns, W, Vanbutsele, RJ, et al. Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: Demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis. *Circulation* 1985; 71:535
- 85) Sketch, M, Mohiuddin, S, Lynch, J, et al. 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
- 86) Significant sex differences in the correlation of electrocardiographic exercise testing and coronary angiography. *Am J Cardiol* 1975; 36:169
- 87) Daly, C, Clemens, F, Lopez Sendon, JL, et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006; 113:490
- 88) Sullivan, AK, Holdright, DR, Wright, CA, et al. Chest pain in women: Clinical, investigative, and prognostic features. *BMJ* 1994; 308:883.
- 89) Sketch, M, Mohiuddin, S, Lynch, J, et al. Significant sex differences in the correlation of electrocardiographic exercise testing and coronary angiography. *Am J Cardiol* 1975; 36:169
- 90) Mora, S, Redberg, RF, Cui, Y, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the Lipid Research Clinics prevalence study. *JAMA* 2003; 290:1600
- 91) Amanullah, AM, Kiat, H, Friedman, JD, et al. Adenosine technetium-99m sestamibi myocardial perfusion SPECT in women: Diagnostic efficacy in detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:803
- 92) Geleijnse, ML, Elhendy, A, van Domburg, RT, et al. Prognostic significance of normal dobutamine-atropine stress sestamibi scintigraphy in women with chest pain. *Am J Cardiol* 1996; 77:1057
- 93) Mieres, JH, Shaw, LJ, Hendel, RC, et al. A report of the American Society of Nuclear Cardiology Task Force on Women and Heart Disease (writing group on perfusion imaging in women). *J Nucl Cardiol* 2003; 10:95.
- 94) Marwick, T, Anderson, T, Williams, MJ, et al. Exercise echocardiography is an accurate and cost-efficient technique for detection of coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:335.
- 95) [Williams, MJ, Marwick, TH, O'Gorman, D, Foale, RA. Comparison of exercise echocardiography with an exercise score to diagnose coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1994; 74:435.](#)
- 96) Kwok, Y, Kim, C, Grady, D, et al. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999; 83:660

- 97) Kim, C, Kwok, YS, Saha, S, Redberg, RF. Diagnosis of suspected coronary artery disease in women: A cost-effectiveness analysis. *Am Heart J* 1999; 137:1019.
- 98) Cheitlin, MD, Armstrong, WF, Aurigemma, GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline for the clinical application of echocardiography.
- 99) Lewis, JF, Lin, L, McGorray, S, et al. Dobutamine stress echocardiography in women with chest pain. Pilot phase data from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1462.
- 100) Hlatky, MA, Pryor, DB, Harrell, FE Jr, et al. Factors affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography. Multivariate analysis. *Am J Med* 1984; 77:64.
- 101) Gianrossi, R, Detrano, R, Mulvihill, D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 1989; 80:87
- 102) 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
- 103) Bogaty, P, Guimond, J, Robitaille, NM, et al. A reappraisal of exercise electrocardiographic indexes of the severity of ischemic heart disease: Angiographic and scintigraphic correlates. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1497
- 104) Morise, AP, Detrano, R, Bobbio, M, Diamond, GA. Development and validation of a logistic regression-derived algorithm for estimating the incremental probability of coronary artery disease before and after exercise testing. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1187.
- 105) Yamada, H, Do, D, 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.
- 106) Antman, EM, Anbe, DT, Armstrong, PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction.
- 107) Braunwald, E, Antman, E, Beasley, J, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction.
- 108) Stuart, RJ, Ellestad, MH. National survey of exercise testing. *Chest* 1980; 77:94.
- 109) Fletcher, GF, Balady, GJ, Amsterdam, EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104:1694.
- 110) Bruce, RA, Kusumi, F, Hosmer, D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1973; 85:546.

- 111)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.
- 112)Naughton, J, Sevellus, G, Balke, B. Physiologic responses of normal and pathologic subjects to a modified work capacity test. *J Sports Med* 1963; 31:201
- 113)Miranda, CP, Liu, J, Kadar, A, et al. Usefulness of exercise-induced ST-segment depression in the inferior leads during exercise testing as a marker for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69:303
- 114)Mark, DB, Hlatky, MA, Lee, KL, et al. Localizing coronary artery obstructions with the exercise treadmill test. *Ann Intern Med* 1987; 106:53
- 115)Tavel, ME, Shaar, C. Relation between the electrocardiographic stress test and degree and location of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1999; 84:119.
- 116)Rijneke, RD, Ascoop, CA, Talmon, JL. Clinical significance of upsloping ST segments in exercise electrocardiography. *Circulation* 1980; 61:671.
- 117)Stuart, RJ, Ellestad, MH. Upsloping S-T segments in exercise stress testing: six-year follow-up study of 438 patients and correlation with 248 angiograms. *Am J Cardiol* 1976; 37:19.
- 118)Rywik, TM, O'Connor, FC, Gittings, NS, et al. Role of nondiagnostic exercise-induced ST-segment abnormalities in predicting future coronary events in asymptomatic volunteers. *Circulation* 2002; 106:2787
- 119)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.
- 120)Kalara, VG, Dwyer, EM. Ability of the exercise electrocardiogram test to detect ischemia in stable coronary artery disease patients with ST-segment depression on the resting electrocardiogram. *Am Heart J* 1998; 135:901.
- 121)Michaelides, AP, Psomadaki, ZD, Dilaveris, PE, et al. Improved detection of coronary artery disease by exercise electrocardiography with the use of right precordial leads. *N Engl J Med* 1999; 340:340.
- 122)Stiles, GL, Tosati, RA, Wallace, AG. Clinical relevance or exercise-induced ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 1980; 46:931
- 123)Nakano, A, Lee, J-D, Shimizu, H, et al. Reciprocal ST-segment depression associated with exercise-induced ST-segment elevation indicates residual viability after myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:620.
- 124)Matsuda, Y, Ozaki, M, Ogawa, H, et al. Coronary arteriography and left ventriculography during spontaneous and exercise-induced ST segment elevation in patients with variant angina. *Am Heart J* 1983; 106:509.

- 125) Lahiri, A, Subramanian, B, Millar-Crain, M, et al. Exercise-induced ST segment elevation in variant angina. *Am J Cardiol* 1980; 45:887.
- 126) Frolkis, JP, Pothier, CE, Blackstone, EH, Lauer, MS. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med* 2003; 348:781.
- 127) Bunch, TJ, Chandrasekaran, K, Gersh, BJ, et al. The prognostic significance of exercise-induced atrial arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1236.
- 128) Ibrahim, NS, Selvester, RS, Hagar, JM, et al. Detecting exercise-induced ischemia in left bundle branch block using the electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1998; 82:832.
- 129) Grady, TA, Chiu, AC, Snader, CE, et al. Prognostic significance of exercise-induced left bundle-branch block. *JAMA* 1998; 279:153.
- 130) Gerson, MC, Phillips JF, Morris, SN, et al. Exercise-induced U wave inversion as a marker of stenosis of the left anterior descending coronary artery. *Circulation* 1979; 60:1014.
- 131) Stoletniy, LN, Pai, RG. Value of QT dispersion in the interpretation of exercise stress test in women. *Circulation* 1997; 96:904.
- 132) Lachterman, B, Lehmann, KG, Abrahamson, D, Froelicher, VF. "Recovery only" ST-segment depression and the predictive accuracy of the exercise test. *Ann Intern Med* 1990; 112:11.
- 133) Rywik, TM, Znk, RC, Gittings, NS, et al. Independent prognostic significance of ischemic ST-segment response limited to recovery from treadmill exercise in asymptomatic subjects. *Circulation* 1998; 97:2117.
- 134) Lauer, MS, Mehta, R, Pashkow, FJ, et al. Association of chronotropic incompetence with echocardiographic ischemia and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1280
- 135) Jouven, X, Empana, JP, Schwartz, PJ, et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005; 352:1951.
- 136) Cole, CR, Blackstone, EH, Pashkow, FJ, et al. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999; 341:1351
- 137) Mora, S, Redberg, RF, Sharrett, AR, Blumenthal, RS. Enhanced risk assessment in asymptomatic individuals with exercise testing and Framingham risk scores. *Circulation* 2005; 112:1566.
- 138) Dubach, P, Froelicher, VF, Klein, J, et al. Exercise-induced hypotension in a male population: Criteria, causes, and prognosis. *Circulation* 1988; 78:1380.
- 139) Campbell, L, Marwick, TH, Pashkow, FJ, et al. Usefulness of an exaggerated systolic blood pressure response to exercise in predicting myocardial perfusion defects in known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 84:1304.

- 140)McHam, SA, Marwick, TH, Pashkow, FJ, Lauer, MS. Delayed systolic blood pressure recovery after graded exercise: an independent correlate of angiographic coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:754.
- 141)Gerstenblith, G, Lakatta, EG, Weisfeldt, ML. Age changes in myocardial function and exercise response. *Prog Cardiovasc Dis* 1976; 19:1
- 142)Tanaka, H, Monahan, KD, Seals, DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:153.
- 143)Shetler, K, Marcus, R, Froelicher, VF, et al. Heart rate recovery: Validation and methodologic issues. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1980.
- 144)Young, DZ, Lambert, S, Graboys, TB, et al. Safety of maximal exercise testing in patients at high risk for ventricular arrhythmias. *Circulation* 1984; 70:184.
- 145)Wei, CM, Heublein, DM, Perella, MA, Lerman, A. Natriuretic peptide system in human heart failure. *Circulation* 1993; 88:1004.
- 146)Globits, S, Frank, H, Pacher, B, et al. Atrial natriuretic peptide release is more dependent on atrial filling volume than on filling pressure in chronic congestive heart failure. *Am Heart J* 1998; 135:592.
- 147)Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Eng J Med*. 1998;339:321.
- 148)Brunner-La Rocca, HP, Kaye, DM, Woods, RL, et al. Effects of intravenous brain natriuretic peptide on regional sympathetic activity in patients with chronic heart failure as compared with healthy control subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1221.
- 149)Curry FR. Atrial natriuretic peptide: an essential physiological regulator of transvascular fluid, protein transport, and plasma volume. *J Clin Invest* 2005;115:1458.
- 150)Lerman, A, Gibbons, RJ, Rodeheffer, RJ, et al. Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. *Lancet* 1993; 341:1105.
- 151)Kinnunen, P, Vuolteenaho, O, Ruskoaho, H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: Effect of stretching. *Endocrinology* 1993; 132:1961.
- 152)Elsner, D, Muntze, A, Kromer, EP, Riegger, GA. Effectiveness of endopeptidase inhibition (candoxitril) in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992; 70:494.
- 153)Wilkins, MR, Unwin, RJ, Kenny, AJ. Endopeptidase-24.11 and its inhibitors: Potential therapeutic agents for edematous disorders and hypertension. *Kidney Int* 1993; 43:273.
- 154)Motwani, JG, McAlpine, H, Kennedy, N, Struthers, AD. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator for angiotensin-converting-enzyme inhibition after myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341:1109.

- 155) Hayashi, M, Tsutamoto, T, Wada, A, et al. Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1820.
- 156) Roy D, Paillard F, Cassidy D et al. Atrial natriuretic factor during atrial fibrillation and supraventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:509-14.,99.
- 157) Arakawa M, Miwa H, Kambara K et al. Changes in plasma concentrations of atrial natriuretic peptides after cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1992;70:550-2.
- 158) Arakawa M, Miwa H, Noda T et al. Alterations in natriuretic peptide release after DC cardioversion of nonvalvular chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1995;16:977-85.
- 159) Hama N, Itoh H, Shirakami G. Rapid ventricular induction of brain natriuretic peptide gene expression in experimental acute myocardial infarction. *Circulation* 1995;92:1558-64.
- 160) Yoshimura M, Yasue H, Okumura K. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-9.
- 161) Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K. Brain natriuretic peptide as a novel hormone in humans. *J Clin Invest* 1991;87:1402-12.
- 162) Wang, TJ, Larson, MG, Levy, D, et al. Heritability and genetic linkage of plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2003; 108:13.
- 163) Raymond, I, Groenning, BA, Hildebrandt, PR, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart* 2003; 89:745.
- 164) Redfield, MM, Rodeheffer, RJ, Jacobsen, SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:976.
- 165) Das, SR, Drazner, MH, Dries, DL, et al. Impact of body mass and body composition on circulating levels of natriuretic peptides: results from the Dallas Heart Study. *Circulation* 2005; 112:2163.
- 166) Horwich, TB, Hamilton, MA, Fonarow, GC. B-type natriuretic peptide levels in obese patients with advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:85.
- 167) Mehra MR, Uber PA, Park MH, et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1590.
- 168) McCord J, Mundy BJ, Hudson MP, et al. Relationship between obesity and B-type natriuretic peptide levels. *Arch Int Med* 2004;164:2247-52.
- 169) Wang, TJ, Larson, MG, Levy, D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109:594.

- 170)Hunt, PJ, Richards, AM, Nicholls, MG, et al. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. Clin Endocrinol (Oxf) 1997; 47:287.
- 171)Maisel, A. B-type natriuretic peptide levels: diagnostic and prognostic in congestive heart failure: what's next?. Circulation 2002; 105:2328.
- 172)de Lemos, JA, McGuire, DK, Drazner, MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. Published online April 23, 2003.
- 173)Yeo KT, Wu AH, Apple FS, et al. Multicenter evaluation of the Roche NT-proBNP assay and comparison to the Biosite Triage BNP assay. Clin Chim Acta 2003;338:107–15. Product information available at www.biosite.com/products/triage.aspx .
- 174)Clerico, A, Del Ry, S, Giannessi, D. Measurement of cardiac natriuretic hormones (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and related peptides) in clinical practice: the need for a new generation of immunoassay methods. Clin Chem 2000; 46:1529
- 175)Tjeerdsma, G, de Boer, RA, Boomsma, F, et al. Rapid bedside measurement of brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol 2002; 86:143.
- 176)Wieczorek, SJ, Wu, AH, Christenson, R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. Am Heart J 2002; 144:834
- 177)Cataliotti, A, Malatino, LS, Jougasaki, M, et al. Circulating natriuretic peptide concentrations in patients with end-stage renal disease: role of brain natriuretic peptide as a biomarker for ventricular remodeling. Mayo Clin Proc 2001; 76:1111.
- 178)McCullough, PA, Duc, P, Omland, T, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. Am J Kidney Dis 2003; 41:571.
- 179)[Anwaruddin, S, Lloyd-Jones, DM, Baggish, A, et al. Renal function, congestive heart failure, and amino-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement: results from the ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department \(PRIDE \) Study. J Am Coll Cardiol 2006; 47:91.](#)
- 180)Richards, M, Nicholls, MG, Espiner, EA, et al. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 2006; 47:52.
- 181)Mueller, C, Laule-Kilian, K, Scholer, A, et al. B-type natriuretic peptide for acute dyspnea in patients with kidney disease: Insights from a randomized comparison. Kidney Int 2005; 67:278.
- 182)Takami, Y, Horio, T, Iwashima, Y, et al. Diagnostic and prognostic value of plasma brain natriuretic peptide in non-dialysis-dependent CRF. Am J Kidney Dis 2004; 44:420.

- 183) Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Eng J Med* 2002; 347:161-69
- 184) Doust, JA, Pietrzak, E, Dobson, A, Glasziou, P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ* 2005; 330:625.
- 185) Mueller, C, Scholer, A, Laule-Kilian, K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350:647
- 186) Mueller, C, Laule-Kilian, K, Schindler, C, et al. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2006; 166:1081
- 187) Wang TJ, Larson MG, Levy D et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Eng J Med* 2004; 350: 655-64.
- 188) Kistorp, C, Raymond, I, Pedersen, F, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA* 2005; 293:1609.
- 189) Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J. Utility of B-type natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med* 2001; 111:274.
- 190) Maisel, AS, Koon, J, Krishnaswamy, P, et al. Utility of B-natriuretic peptide as a rapid, point-of-care test for screening patients undergoing echocardiography to determine left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2001; 141:367.
- 191) Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P et al. The efficacy of brain natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-602.
- 192) Stanek, B, Frey, B, Hulsmann, M, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:436.
- 193) Maeda, K, Tsutamoto, T, Wadsa, A, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1587.
- 194) Yoshimura, M, Mizuno, Y, Nakayama, M, et al. B-type natriuretic peptide as a marker of the effects of enalapril in patients with heart failure. *Am J Med* 2002; 112:716.
- 195) Troughton, RW, Frampton, CM, Yandle, TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000; 355:1126.

- 196)Latini, R, Masson, S, Anand, I, et al. Effects of valsartan on circulating brain natriuretic peptide and norepinephrine in symptomatic chronic heart failure: the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2002; 106:2454
- 197)Richards, AM, Doughty, R, Nicholls, MG, et al, for the Australian-New Zealand Heart Failure Group. Neurohumoral prediction of benefit from carvedilol in ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 99:786.
- 198)Passino, C, Severino, S, Poletti, R, et al. Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:1835.
- 199)Tang, WH, Girod, JP, Lee, MJ, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels in ambulatory patients with established chronic symptomatic systolic heart failure. *Circulation* 2003; 108:2964.
- 200)Stanek, B, Frey, B, Hulsmann, M, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:436.
- 201)Anand, IS, Fisher, LD, Chiang, YT, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107:1278.
- 202)de Groote, P, Dagorn, J, Soudan, B, et al. B-type natriuretic peptide and peak exercise oxygen consumption provide independent information for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1584.
- 203)Koglin, J, Pehlivanli, S, Schwaiblmair, M, et al. Role of brain natriuretic peptide in risk stratification of patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1934.
- 204)Tsutamoto, T, Wada, A, Maeda, K, et al. Attenuation of compensation of endogenous peptide system in chronic heart failure. Prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96:509.
- 205)Tsutamoto, T, Wada, A, Maeda, K, et al. Plasma brain natriuretic peptide level as a biochemical marker of morbidity and mortality in patients with asymptomatic or minimally symptomatic left ventricular dysfunction. Comparison with plasma angiotensin II and endothelin-1. *Eur Heart J* 1999; 20:1799.
- 206)Cheng, V, Kazanagra, R, Garcia, A, et al. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:386
- 207)Berger, R, Huelsman, M, Strecker, K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105:2392.

- 208)Logeart, D, Thabut, G, Jourdain, P, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:635.
- 209)Nohria, A, Mielniczuk, LM, Stevenson, LW. Evaluation and monitoring of patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96:32.
- 210)Porcel, JM, Vives, M, Cao, G, et al. Measurement of pro-brain natriuretic peptide in pleural fluid for the diagnosis of pleural effusions due to heart failure. *Am J Med* 2004; 116:417
- 211)McCullough, PA, Nowak, RM, McCord, J, et al. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) multinational study. *Circulation* 2002; 106:416.
- 212)Tschope, C, Kasner, M, Westermann, D, et al. The role of NT-proBNP in the diagnostics of isolated diastolic dysfunction: correlation with echocardiographic and invasive measurements. *Eur Heart J* 2005; 26:2277.
- 213)Wright, SP, Doughty, RN, Pearl, A, et al. Plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and accuracy of heart-failure diagnosis in primary care: a randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1793.
- 214)Januzzi, JL Jr, Camargo, CA, Anwaruddin, S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95:948.
- 215)Bayes-Genis, A, Santalo-Bel, M, Zapico-Muniz, E, et al. N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the emergency diagnosis and in-hospital monitoring of patients with dyspnoea and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2004; 6:301.
- 216)Lainchbury, JG, Campbell, E, Frampton, CM, et al. Brain natriuretic peptide and n-terminal brain natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:728.
- 217)Januzzi, JL, van Kimmenade, R, Lainchbury, J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: The International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006; 27:330.
- 218)Chen, AA, Wood, MJ, Krauser, DG, et al. NT-proBNP levels, echocardiographic findings, and outcomes in breathless patients: results from the ProBNP Investigation of Dyspnoea in the Emergency Department (PRIDE) echocardiographic substudy. *Eur Heart J* 2006; 27:839.
- 219)Hartmann, F, Packer, M, Coats, AJ, et al. Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation* 2004; 110:1780.

- 220)Richards, AM, Doughty, R, Nicholls, MG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: prognostic utility and prediction of benefit from carvedilol in chronic ischemic left ventricular dysfunction. Australia-New Zealand Heart Failure Group. J Am Coll Cardiol 2001; 37:1781.
- 221)Bettencourt, P, Azevedo, A, Pimenta, J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. Circulation 2004; 110:2168.
- 222)Palladini, G, Campana, C, Klersy, C, et al. Serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. Circulation 2003; 107:2440.
- 223)Poutanen, T, Tikanoja, T, Riikonen, P, et al. Long-term prospective follow-up study of cardiac function after cardiotoxic therapy for malignancy in children. J Clin Oncol 2003; 21:2349.
- 224)de Lemos, JA, Morrow, DA, Bentley, JH, et al. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2001; 345:1014.
- 225)Morrow, DA, de Lemos, JA, Blazing, MA, et al. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease. JAMA 2005; 294:2866.
- 226)James, SK, Lindahl, B, Siegbahn, A, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. Circulation 2003; 108:275.
- 227)Morrow, DA, de Lemos, JA, Sabatine MS, et al. Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. J Am Coll Cardiol 2003;41:1264-72.
- 228)Schnabel, R, Lubos, E, Rupperecht, HJ, et al. B-type natriuretic peptide and the risk of cardiovascular events and death in patients with stable angina: results from the AtheroGene study. J Am Coll Cardiol 2006; 47:552.
- 229)Richards, M, Nicholls, MG, Espiner, EA, et al. Comparison of B-type natriuretic peptides for assessment of cardiac function and prognosis in stable ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 2006; 47:52
- 230)Uslu.N. et al Kronik koroner kalp hastalarında serum BNP düzeyleri ile sol ventrikül diyastol sonu basınç ve hastalığın derecesi arasındaki ilişki;Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi;2006;34,(7):413-418
- 231)Kragelund, C, Gronning, B, Kober, L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. N Engl J Med 2005; 352:666.

- 232) Ndrepepa, G, Braun, S, Niemoller, K, et al. Prognostic value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with chronic stable angina. *Circulation* 2005; 112:2102
- 233) Detaint, D, Messika-Zeitoun, D, Avierinos, JF, et al. B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation* 2005; 111:2391.
- 234) Yusoff, R, Clayton, N, Keevil, B, et al. Utility of plasma N-terminal brain natriuretic peptide as a marker of functional capacity in patients with chronic severe mitral regurgitation. *Am J Cardiol* 2006; 97:1498.
- 235) Berger, R, Huelsman, M, Strecker, K, et al. B-type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105:2392.
- 236) Gerber, IL, Stewart, RA, Legget, ME, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003; 107:1884.
- 237) Bergler-Klein, J, Klar, U, Heger, M, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004; 109:2302.
- 238) Leya FS, Arab D, Joyal D et al. The efficacy of brain natriuretic peptide levels in differentiating constrictive pericarditis from restrictive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1900-1908.
- 239) Rossi A, Enriquez Sarano, Burnett JC, et al. Natriuretic peptide levels in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1256-62.
- 240) Jourdain P, Bellorini M, Funck F, Fulla Y, Guillard N, Loiret J, Thebault B, Sadeg N, Desnos M. Short term effects of sinus rhythm restoration in patients with lone atrial fibrillation: a hormonal study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:263-67.
- 241) Silvet H, Young-Xu Y, Walleigh D, Ravid S. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;92:1124-27.
- 242) Jourdain P, Bellorini M, Funck F, Fulla Y, Guillard N, Loiret J, Thebault B, Sadeg N, Desnos M. Short term effects of sinus rhythm restoration in patients with lone atrial fibrillation: a hormonal study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:263-67.
- 243) Silvet H, Young-Xu Y, Walleigh D, Ravid S. Brain natriuretic peptide is elevated in outpatients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2003;92:1124-27.
- 244) Inoue S, Murakami Y, Sano K, Katoh H, Shimada T. Atrium as a source of brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation. *J Card Fail* 2000;6:92-97.
- 245) Knudsen, CW, Omland, T, Clopton, P, et al. Impact of atrial fibrillation on the diagnostic performance of B-type natriuretic peptide in dyspneic patients: an analysis from the Breathing Not Properly multinational study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:838.
- 246) Daoud EG, Weiss R, Bahu M, et al. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. *Am J Cardiol* 1996;78:1433-6.

- 247)Wozakowska B Effect of sinus rhythm restoration on plasma brain natriuretic peptide in patients with atrial fibrillation *Am J Cardiol* 2004;93:1555-58.
- 248)Beck De Silva L, de Bold A, Fraser M, Williams K, Haddad H. Brain natriuretic peptide predicts successful cardioversion in patients in atrial fibrillation and maintenance of sinus rhythm *Can J Cardiol* 2004;20:1245-8.
- 249)Tamura, N, Ogawa, Y, Chusho, H, et al. Cardiac fibrosis in mice lacking brain natriuretic peptide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97:4239.
- 250)Nagaya N, Nishikimi T, Okano Y et al. Plasma brain natriuretic peptide levels increase in proportion to the extent of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:202-7.
- 251)Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide levels in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:764-9.
- 252)Mattingly MT, Brandt RR, Heublein DM et al. Presence of C-type natriuretic peptide in human kidney and urine. *Kidney Int* 1994; 46:744-48.
- 253)Lewko B, Endlich N, Kriz W et al. C-type natriuretic peptide as a podocyte hormone and modulation of its c-GMP production by glucose and mechanical stress. *Kidney Int* 2004; 66:1001-9.
- 254)Huang WS, Lee MS, Perng HW, et al. Circulating brain natriuretic peptide values in healthy men before and after exercise. *Metabolism* 2002;51:1423–6.
- 255)Onuoha GN, Nicholls DP, Patterson A, et al. Neuropeptide secretion in exercise. *Neuropeptides* 1998;32:319 - 25.
- 256)Htut Kyaw Win, MD, Su-Min Chang, MD, Michael Raizner, MD, Gopi Shah, MD, Faiz Al Basky, MD, Unnati Desai, FNP, Juan Carlos Plana, MD, John J. Mahmarian, MD, Miguel A. Quinones, MD, and William A. Zoghbi, MD, Percent change in B-type natriuretic peptide levels during treadmill exercise as a screening test for exercise-induced myocardial ischemia. *Am Heart J* 2005; 150: 695 -700.).
- 257)Nicholson S, Richards M, Espiner E, et al. Atrial and brain natriuretic peptide response to exercise in patients with ischaemic heart disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993;20:535–40.
- 258)Robert S. Foote, MD, Justin D. Pearlman, MD, PHD, FACC, Alan H. Siegel, MD, Kiang-Teck J. Yeo, PHD. Detection of Exercise-Induced Ischemia by Changes in B-Type Natriuretic Peptides *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1980-7.
- 259)Michael Weber, MD, Thorsten Dill, MD, Roman Arnold, MD, Matthias Rau, MD, Okan Ekinci, MD, Klaus D. Müller, MD, Alexander Berkovitsch, Veselin Mitrovic, MD, and Christian Hamm,

- MD. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. *American Heart journal*;2004;148:612-20.
- 260)Goetze JP, Christoffersen C, Perko M, et al. Increased cardiac BNP expression associated with myocardial ischemia. *FASEB J* 2003;17:1105-7.
- 261)Galassi AR, Azzarelli S, Lupo L, et al. Accuracy of exercise testing in the assessment of the severity of myocardial ischemia as determined by means of technetium-99m tetrofosmin SPECT scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 2000;7:575– 83.
- 262)Bibbins-Domingo K, Ansari M, Schiller NB, et al. Brain natriuretic peptide and ischemia in patients with stable coronary disease: data from the Heart and Soul study. *Circulation* 2003;108:2987-92.
- 263)Marumoto K, Hamada M, Hiwada K. Increased secretion of atrial and brain natriuretic peptides during acute myocardial ischaemia induced by dynamic exercise in patient with angina pectoris. *Clin Sci (Land)* 1995;88:551-6.
- 264)Shry EA, Eckart RE, Furgerson JL, Stajduhar KC, Krasuski RA. Addition of right-sided and posterior precordial leads during stress testing. *Am Heart J*2003;146:1090-4.