

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

DOBUTAMİN STRES EKOKARDİYOĞRAFI VE TROPONİN T  
TESTLERİNİN  
KULLANIMI İLE DÜŞÜK DERECELİ ANSTABİL ANJİNALI  
OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi

Dr. A. Ozan Kınay

86874

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sema Güneri

T 86814

Mart, 1999, İzmir

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim süresince bilimsel ve sosyal açıdan desteklerini her zaman gördüğüm anabilim dalı başkanım ve tez danışmanım Prof Dr Sema Güneri' ye, değerli hocalarım Doç Dr Yıldırım Seyithanoğlu, Doç Dr Ömer Kozan, Doç Dr Oktay Ergene, Doç Dr Özhan Göldeli ve Y. Doç Dr Önder Kırımlı' ya şükranlarımı sunarım.

Tez çalışmamın biyokimyasal kolunu yürütmemde bana her türlü desteği ve teknik olanağı sunan, biyokimya anabilimdalı başkanı Prof Dr Banu Önvural ve Uzm. Dr Sezer Çalışkan' a teşekkür ederim.

Bu süreçte birlikte olmaktan onur duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma başta Dr Cem Nazlı olmak üzere teşekkürlerimi sunarım

Dr. Ozan Kınay

# İÇİNDEKİLER:

## 1. GENEL BİLGİLER

### • STRES EKOKARDİYOĞRAFI:

- Genel Bakış 1
- Stres görüntüleme testlerinin endikasyonları 2
- Stres yapıcı ajanların sol ventrikül fonksiyon testleri ile kombine edilmesi 3
- Patofizyoloji 3
- İskemi ile tetiklenen patofizyolojik olaylar dizisi 5
- Stres ekokardiografi metodolojisi 6
- Görüntüleme yöntemleri 13
- Stres ekokardiografinin yorumlanması 14
- Koroner arter hastalığının teşhis edilmesi 15

### KORONER ARTER HASTALIĞI TANISINDA BİYOKİMYASAL

- MARKERLAR (Troponin T, Troponin I ve miyoglobin) 22**
- Koroner arter hastalığının instabilitesini gösteren testler 23
  - Miyokard hasarlanmasını gösteren markerlerin özellikleri 24
  - Miyokard hasarlanması göstergelerinin duyarlılığının tespiti 25
  - Göğüs ağrısı ile başvuran olguların değerlendirilmesinde Troponin T ve I, CK-MB 27

## 2. TEZ ÇALIŞMASI

- **DOBUTAMİN STRES EKOKARDİYOĞRAFI VE TROPONİN T TESTLERİNİN KULLANIMI İLE DÜŞÜK DERECELİ ANSTABİL ANJİNALI OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ** **29**
- **Giriş** **29**
- **Amaç** **31**
- **Metodlar** **32**
- **Çalışma grubu** **32**
- **Çalışma protokolü** **33**
- **İstatistiksel değerlendirme** **41**
- **Sonuçlar** **41**
- **Tartışma** **46**
- **Özet** **52**

## 3. KAYNAKLAR

53

---

# **GENEL BİLGİLER**

## **STRES EKOKARDİYOĞRAFI**

### **GENEL BAKIŞ**

Stres ekokardiyografi, stres öncesi ve sonrası ekokardiyografik görüntülerin karşılaştırılması ile tespit edilen duvar hareket anormalliklerine dayanarak, miyokardiyel iskeminin varlığını gösteren bir tanı metodudur. Ultrasound teknolojisindeki gelişmeler sayesinde, stres ekokardiyografi sadece bir araştırma yöntemi olarak kalmamış, klinik pratikte sıklıkla kullanılabilen yararlı bir tanı metodu halini almıştır. Ancak, stres ekokardiyografi çalışmalarının yorumlanması halen subjektif olduğundan, bu çalışmayı gerçekleştirenlerin deneyim seviyesi sonuçları doğrudan etkilemektedir.

Ekokardiyografi çok yönlü bir tanı yöntemi olduğundan, egzersiz ya da diğer stres yapıcı ajanlar ile kombine edilebilmektedir. Stres ekokardiyografi acil servis, kateterizasyon laboratuvarı gibi ortamlarda yatak başı olarak uygulanabilen bir yöntem olduğundan, benzer amaca hizmet eden diğer yöntemlere göre üstünlük kazanmaktadır. Kolay uygulanabilen ve pahalı olmayan bu yöntem hastalar tarafından rahat karşılanmaktadır.

Çalışılan hasta popülasyonuna bağlı olarak ciddi koroner arter darlıklarını tespit etmede stres ekokardiyografinin doğruluk oranının % 80-90 civarında olduğu kanıtlanmıştır (1). Koroner kökenli olmayan kalp hastalıklarının lokal duvar hareket bozukluğu meydana getirme sıklığının fazla olmaması sayesinde bu testin özgünlüğü yüksektir. Stres ekokardiyografinin tanı koymada doğruluğu, klinik pratikte çok sık kullanılan bir tanı yöntemi olan egzersiz elektrokardiyografiden daha yüksek olup, bu üstünlük özellikle kadınlarda ve sol ventrikül hipertrofisi olanlarda daha bariz olarak karşımıza çıkmaktadır. Stres ekokardiyografinin doğru sonuç verebilirliği, perfüzyon sintigrafisi ile karşılaştırılabilecek düzeydedir (1).

Günümüzde stres ekokardiyografi tekniğinin ilerlemesi hızla devam etmektedir. Ekokardiyografik kontrast maddelerin kullanımı, doku Doppler görüntüleme (tissue Doppler imaging) ve acoustic quantification teknolojilerinin kullanıma girmesi ile çok daha kaliteli görüntüler elde edilebilmektedir. Bu tekniklerin ve belki de pulsed-wave Doppler kullanımının 2 boyutlu ekokardiyografide elde edilen görüntülerin kantitatif olarak değerlendirilebilmesine olanak sağlayacağı muhtemeldir. Ekokardiyografik kontrast ajanların istirahatte ve stres

sonrasında uygulanması ile gerçekleştirilen tetkikler sayesinde hem sol ventrikül duvar hareketleri daha kaliteli görüntüler vasıtası ile değerlendirilebilmekte ve hem de miyokard perfüzyonu incelenebilmektedir.

## **STRES GÖRÜNTÜLEME TESTLERİNİN ENDİKASYONLARI**

Egzersiz testinin iskemik semptomlar ve elektrokardiyografik değişimleri tetikleme ve hastaların fonksiyonel kapasitelerinin tayini amacı ile kullanımı 1950' li yıllarda başlamıştır (2). O zamandan günümüze egzersiz elektrokardiyografisi en çok kabul gören ve sık kullanılan fonksiyonel test olmakla birlikte bu tetkikin uygun olmadığı ve yetersiz kaldığı bir çok durum bulunmaktadır. Her şeyden önce, fonksiyonel testler ile değerlendirilmesi uygun görülen hastaların % 30-40' ı egzersiz yapamayan ya da submaksimal seviyede egzersiz yapabilen hastalardan oluşmaktadır (3). Bu problemin çözümüne yönelik olarak farmakolojik ajanların bazı görüntüleme yöntemleri ile kombine olarak kullanımı pratik uygulamaya girmiştir. Egzersiz elektrokardiyografinin hasta egzersiz yapabilese bile yetersiz kaldığı diğer bir durum da, repolarizasyon anormalliklerine bağlı olarak bazı olgularda iskemi tesbit etmede tetkikin tanusal değerinin düşük olması durumudur. Bu durumlarda da egzersiz ile oluşturulan strese bağlı değişmelerin bazı görüntüleme yöntemleri ile değerlendirilmesi gerekmektedir.

Stres görüntüleme testlerinin kullanımı koroner arter hastalığı tanısı ile sınırlı değildir. Günümüzde revaskülarizasyon yöntemlerinin yaygın bir biçimde kullanılabilirliğinin artması ile koroner arter hastalarında iskemik dokunun fonksiyonel olarak değerlendirilmesi ve iskemik dokuların infarkt dokularından ayırt edilmesi gereksinimi doğmuştur. Bir çok hastada, koroner arter hastalığının tanısının konmasında altın standart olarak kabul edilen koroner arteriyografi fonksiyonel sonuç verememesi sebebi ile tek başına yetersiz kalabilmektedir. Egzersiz elektrokardiyografisi, bu sorunlara çözüm getirmede yetersiz kaldığından, bazı görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir. Koroner arter hastalarına benzer şekilde, valvular kalp hastalığı, primer miyokard hastalığı ve bazı obstruktif patolojilere sahip hastalarda, strese verilen fonksiyonel yanıtın değerlendirilmesi hastaların tedavilerinin yönlendirilmesinde faydalar sağlayabilmektedir. Stres ekokardiyografinin bu sahalarda kullanımına dair yeni endikasyonlara ileride değinilecektir.

## **STRES YAPICI AJANLARIN SOL VENTRİKÜL FONKSİYON TESTLERİ İLE KOMBİNE EDİLMESİ:**

Sol ventrikülün bölgesel ya da global fonksiyonlarının değerlendirilmesini sağlayan görüntüleme yöntemleri, kontrast ventrikülografi, radyonüklid ventrikülografi, ekokardiyografi, manyetik rezonans görüntüleme ve hızlı bilgisayarlı tomografi' dir. Kontrast ventrikülografi sırasında gerçekleştirilen kalp kateterizasyonunda, seri sol ventrikül basınç-hacim analizleri yapılması olası olmakla birlikte, sol ventrikülografinin invaziv bir tetkik olması ve egzersiz ile kombine edilememesi bu alanda kullanımını kısıtlamaktadır. Manyetik rezonans görüntüleme gerçekleştirilmesi sırasında ortamda manyetik materyelin kullanımının mümkün olmaması, bu yöntemin de egzersiz ile kombine kullanımını engellemekte olup, bu tetkik çoğu defa farmakolojik stres yapıcı ajanlar kullanımı ile gerçekleştirilebilmektedir. Ek olarak manyetik rezonans görüntüleme ve hızlı bilgisayarlı tomografinin pahalı tetkikler olması bu yöntemlerin değerini azaltmaktadır. Bu durumda ekokardiyografi ve radyonüklid ventrikülografi stres ile meydana gelen sol ventrikül fonksiyon değişikliklerini tespit etmede en sık kullanılan yöntemler olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu tetkikler ileride daha ayrıntılı olarak karşılaştırılacaktır.

## **PATOFİZYOLOJİ:**

### İskeminin sol ventrikül fonksiyonlarına etkisi:

Miyositin gereksinimleri ile miyosite sunulan besin maddelerinin arasında uyumsuzluk söz konusu olduğunda miyokard iskemisi gelişmektedir. Bu uyumsuzluğun temelinde genelde koroner arterlerin sabit darlıkları vardır. Ancak bazı durumlarda sunum ve gereksinim uyumsuzluğu, koroner arterlerde spazm ya da mikrovasküler hastalık sebebi ile meydana gelmektedir. Epikardiyel koroner arterlerde ciddi daralmalar meydana gelse bile koroner vazodilatör rezerv sayesinde genelde koroner arter darlığı lümenin % 90' ını geçene kadar istirahatte iskemi meydana gelmemektedir (4). Egzersiz sırasında iskemi meydana gelmesinde, epikardiyel koroner arter darlığının anatomik derecesinin iskemi ile korelasyonu daha zayıf olmakla birlikte, kısıtlanmış hiperemik rezerv sebebi ile % 50 ve üzeri darlığı olan vakalarda iskemi meydana gelebilmektedir (5). Minimal koroner arter darlığı olan olgularda iskeminin tetiklenip tetiklenememesi ise gerçekleştirilen maksimal stresin derecesine çok bağımlı olmaktadır.

### İskeminin ekokardiyografi ile tespiti:

Normal bir kalbin strese vereceği yanıt şöyle olmalıdır (6):

1. Bölgesel duvar hareketlerinde tümüyle artış
2. Sistolde meydana gelen duvar kalınlaşmasında artış
3. Sistol sonu kavite boyutlarında azalma
4. Diyastol sonu kavite boyutlarında minimal değişme

Patoloji varlığında, tutulan sol ventrikül segmentinde meydana gelen değişmeler tablo I' de özetlenmektedir.

Dokunun karakteri	İstirahatte fonksiyon	Hafif stres ile fonksiyon	Maksimal stres ile fonksiyon
Normal	Normal	Normal	Hiperkinetik
İskemik	Normal	Normal	İstirahata göre azalma Komşu segmentlere göre azalma Kasılmalarda gecikme
Viable, iskemik değil	DHA	Hareketlerde düzelme	Hareketlerde devam eden düzelme
Viable, iskemik	DHA	Hareketlerde düzelme	Hafif stres görüntülerine göre hareketlerde bozulma
Nekrotik	DHA	Değişme yok	Değişme yok

Tablo I: Egzersiz ve farmakolojik stres ekokardiyografinin yorumlanması

DHA: Duvar hareket anormallığı (hipokinezi, akinezi, diskinezi)

Kesin kural olmamakla beraber infarkte ve viable olmayan doku istirahatte elde edilen görüntülerde akinezi ya da diskinezi göstermekte olup stres ile hareketlerinde değişme meydana gelmemektedir. Buna karşılık iskemik dokularda, istirahat görüntülerinde duvar hareketleri normal olabilmekte ya da nispeten hafif duvar hareket bozuklukları gözlenmekte olup, bu bozukluklarda stres ile artış meydana gelmektedir.

Stres ile meydana gelen bölgesel duvar hareket değişimlerine ek olarak yaygın ve şiddetli iskemiye maruz kalan ventriküllerin strese verdikleri yanıt global olarak sistolik fonksiyonlarda azalma ve ventriküler dilatasyon şeklinde olabilmektedir. Hafif iskemi meydana geldiğinde ise duvar hareketlerinde değişme minimal olabilmekte ve sadece kasılmanın gecikmesi tarzında karşımıza çıkabilmektedir (7).



Stres ile duvar hareket bozukluğunun tetiklenmesi sonrası duvar hareketlerinde normale dönüşün zamanı değişken olmakla birlikte, bu sürenin iskeminin şiddeti ve süresinden etkilendiği düşünülmektedir. Duvar hareketlerinde düzelme, stresin kesilmesinden hemen sonra olabileceği gibi 30 dakika ve bazen daha uzun süre sonra da olabilmektedir.

Stres ile meydana gelen duvar hareket bozukluğu hemen daima koroner arter hastalığına bağlı olmakla birlikte, bazı kardiyomiyopatik olgularda global hareket bozukluğundan ziyade bölgesel hareket bozukluğu meydana gelebileceği de akılda tutulmalıdır.

İstirahatte duvar hareket bozukluğu gösteren bölgelerin de daima infarkte dokular olduğu düşünülmemelidir. Zira, spontan ya da tedaviye bağlı reperfüzyon sonrası viable ve iskemik dokularda hareket düzelmelerinin gerçekleşebileceği gösterilmiştir (hibernating myocardium) (8). İskemik ancak viable dokunun en yoğun olarak bulunduğu segmentlerin hipokinetik segmentler olduğu, bu olayın akinetik segmentlerde de olası olduğu ancak sıklığının daha az olduğu tespit edilmiştir. Diskinetik bölgelerde viable doku bulunma sıklığı ise düşük seviyededir (9).

Viable miyokard istirahatte duvar hareket bozukluğu gösterse bile inotropik stimülasyon ile düzelme meydana getirebilmekte ve bu da ekokardiyografi ile tespit edilebilmektedir.

Kronik sol ventrikül disfonksiyonu olan koroner arter hastalarında, olaya hem hibernasyon ve hem de stunned katkıda bulunabilmekte olup, yukarıda adı geçen değişimlerin tespiti sayesinde stres ekokardiyografide bu patofizyolojik durumlar tespit edilebilmektedir.

### **İSKEMİ İLE TETİKLENEN PATOFİZYOLOJİK OLAYLAR DİZİSİ:**

İskemi ile meydana gelen fonksiyon değişimi önceleri, sunumun yetersizliği ile meydana gelen iskemik durumlarda tanımlanmıştır (10). Bölgesel yetersiz perfüzyonu takiben henüz sistolik fonksiyonlarda değişim meydana gelmeden diyastolik disfonksiyon gelişmektedir (11). Diastolik disfonksiyon gelişimini takiben meydana gelen sistolik fonksiyon bozukluğunu ise elektrokardiyografide ST değişikliği izlemekte ve nihayet göğüs ağrısı meydana gelmektedir. İskemi ile meydana gelen bu olaylar dizisi ve tüm olayların tetikleyicisinin bölgesel olarak perfüzyon bozukluğu olduğu göz önüne alındığında görüntüleme yöntemleri arasında teorik olarak en üstün olanının miyokardiyel perfüzyon sintigrafisi olduğu düşünülebilir. Zira stres ekokardiyografi

örneğinde olduğu gibi diğer görüntüleme yöntemleri ile genelde perfüzyon bozukluğunun kendisi değil, sonucu tespit edilebilmektedir. Ancak, teknik olarak bu yöntemlerin karakteristikleri ve mükemmel olmadıkları hatırd tutulmalıdır. Ayrıca, iskemik olaylar dizisi gelişimi sırasında fenomenler arasında kayda değer zaman farkı olmadığı da bilinmelidir. Pratikte koroner perfüzyonunun bozulmasını takiben ventriküler disfonksiyon çok kısa sürede gelişmektedir (12). Stres ekokardiyografi tipinde görüntüleme yöntemlerinin ek olarak tespit edebildiği parametre ise iskeminin derecesi olmaktadır. İskeminin derecesi ve yaygınlığının artmasına paralel olarak bu yöntemler ile tespit edilen sol ventrikül disfonksiyonu derecesinde de artma olmaktadır. Kural olarak iskeminin meydana getirdiği duvar hareket bozukluğunun tespit edilebilir olması için koroner kan akımının en az % 50 azalması ve kötü perfüze olan bölgenin tüm miyokard kitlesinin % 5' inden fazla olması gerekmektedir (13).

### **STRES EKOKARDİYOĞRAFİNİN METODOLOJİSİ:**

#### **Stres testi usulleri:**

##### **Egzersiz stres:**

Koroner arter hastalığı şüphesi ile ya da koroner arter hastalığı olduğu bilinen hastalarda ekokardiyografiye stres unsuru olarak egzersiz kombine edilebilmektedir. Bu hastalarda doğal olarak ön koşul hastaların egzersiz yapabilir durumda olmalarıdır. Egzersiz için seçilebilecek yöntemler bisiklet ya da koşu bandı olabilmektedir. Bisiklet ile yapılan çalışmalar cihazların dizaynı uyarınca ayakta ya da yatarak gerçekleştirilebilmektedir. Normalde egzersiz sırasında kalbin iş yükünün artmasına paralel olarak kalp hızı, kan basıncı ve inotropik seviyede artış meydana gelmektedir. Ayakta yapılan egzersizde yatarak yapılan kıyas ile yer çekimi etkisi ile venöz dönüş daha az olmakta ve buna bağlı olarak sol ventrikül diyastol sonu volüm ve basınçları daha düşük seviyelerde kalmaktadır (14).

Koşubandı ya da bisiklet kullanımı ile uygun protokol kullanılarak gerçekleştirilecek bir stres ekokardiyografi testinde ilk önce yatar pozisyonda elde edilen görüntüler dijitize edilir ve parasternal kısa ve uzun eksen ile apikal 4 ve 2 boşluk görüntüleri dörtlü ekranda eş zamanlı olarak oynatılabilir. Yeterli egzersiz sonrası görüntülerde benzer açılardan alınır ve görüntüleme ideal olarak egzersizden sonraki ilk 1 dakika içinde ya da maksimum 2 dakika içinde elde edilmelidir. Daha sonra dijitize edilen stres görüntülerinin de ekranda istirahat görüntüleri ile yan yana oynatılması aracılığı ile yorumlamanın daha kolay hale gelmesi temin edilmektedir.

Stres ekokardiyografi tetkiki için koşu bandı ya da bisiklet kullanımının sağladığı kolaylıklar ve dezavantajlar tablo II' de gösterilmektedir.

	Koşu bandı	Bisiklet
Kabul edilebilirlik	Hekim ve hastalara daha kolaydır	Daha zor karşılanmaktadır
Stresin yeterliliği	Maksimal stres elde edilebilir	Bacak yorgunluğu sebebi ile erken bırakma sıklığı
Görüntüleme	Egzersiz sonrası	Egzersiz sırasında ve sonrası

Tablo II: Koşu bandı ve bisiklet yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları

### Sempatomimetik stres yapıcı ajanlar:

#### Etki mekanizmaları:

Stres verici ajan olarak dobutamin, arbutamin, dopamin, isoproterenol ve epinefrin gibi bir çok ajanlar denenmiş ise de en yaygın kabul görenler ve amaca en uygun olanlar dobutamin ile arbutamin' dir (15). Bu ajanlar ile meydana gelen inotropik aktivite artımı hem alfa ve hem de beta reseptörleri üzerinden olmaktadır. Adı geçen reseptörler vasıtası ile meydana gelen etkide kan basıncı, kasılma gücü ve kalp hızında artış meydana gelmekte olup, bu parametreler vasıtası ile kalbin oksijen tüketiminde artış meydana getirilmektedir.

Dobutaminin geliştirilmesindeki ilk hedef yoğun bakım koşullarında kullanımıdır. Bu amaca uygun olarak dobutamin ile meydana gelen kalp hızı artış etkisi yüksek dozlarda daha belirgin hal almaktadır. Dobutaminden farklı olarak stres yapıcı bir ajan olarak geliştirilmiş olan arbutamin ile kronotropi ve inotropide daha dengeli bir artış meydana gelmektedir (16).

#### Hemodinamik yanıt:

Dobutamin kullanımı ile verilen stres sonucu olarak sıklıkla 120-140/dak seviyesinde kalp hızları elde edilebilmektedir. Bu seviye teste tabi tutulan çoğu hasta için yaşa göre hedeflenen maksimum kalp hızının % 85' ine karşı gelmektedir. Dobutamin kullanımı ile sistolik kan basıncında sıklıkla 30-40 mm Hg' lik yükselmeler meydana gelmekte olup test sırasında hastaların sistolik kan basınçları 170-180 mm Hg' lik maksimumu değerlere ulaşmaktadır. Ancak bir çok hastada maksimum hemodinamik değişimlerin miktarı ve maksimum hemodinamik yanıtı ulaşma zamanı değişkenlik göstermektedir. Arbutamin kullanımı ile meydana gelen hemodinamik değişimler ise egzersiz ile meydana gelenlere daha fazla benzemekle birlikte daha tedrici ve önceden tahmin edilebilir biçimdedir (17).

### Yan etkiler:

Dobutamin ile stres ekokardiyografi tetkiki uygulanan çoğu hasta yaşlı olup pek çoğunda ek tıbbi problemler olabilmektedir. Kaydadeğer sayıda hastada yaygın koroner damar hastalığı ve sol ventrikül disfonksiyonu eş zamanlı olarak bulunabilmektedir. Ancak bu tip hastalara yüksek doz ilaç uygulaması ile dahi ciddi komplikasyonların gelişimi nadirdir (18).

### Uygulama protokolü:

Dobutamin kullanımı ile stres uygulamasında takip edilen protokol ampirik olarak biçimlenmiştir. Uygulamanın ilk dönemlerinde dobutamin maksimum 20  $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dak}$  dozunda kullanılmakta olup günümüzde yüksek doz protokolleri daha fazla rağbet görmektedir. Yüksek doz protokoller daha duyarlı olmakla birlikte düşük doz kullanımında da eğer doz artımları arasında uzun süre beklenir ise benzer seviyelerde iş yükü artırımları elde edilebileceği akıld tutulmalıdır (19).

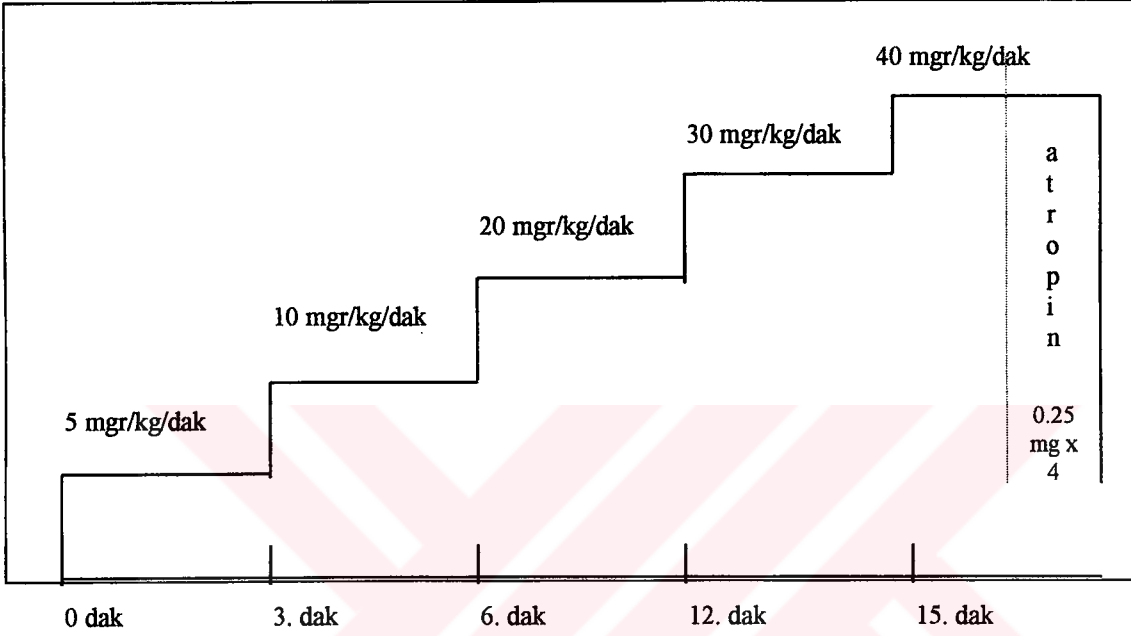
Son zamanlarda, eğer maksimal doz olan 40  $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dak}$  dobutamin uygulaması ile hedef kalp hızı elde edilemez ise atropin eklenmesi söz konusu olmaktadır (20).

Stres ekokardiyografi uygulamasının viabilite araştırılması amacı ile yapıldığı durumlarda değişmesi beklenen fonksiyonlar düşük dozlarda gerçekleştiği için bazı otoriteler tarafından bu amaca uygun düşük doz protokolleri önerilmiştir (2.5 , 5 , 7.5 , 10 ve 12.5  $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dak}$  dobutamin).

Çeşitli protokol önerilerine karşın, uygulamada en önemli amacın yeterince stres sağlamak olduğu göz önüne alındığında hiçbir protokolün diğerine bariz üstünlüğü olmadığı ortaya çıkmaktadır. Tipik bir dobutamin stres testi uygulamasında sıklıkla kullanılan ve bu tezin hazırlanmasında da uygulanmış olan protokol şekil I' de gösterilmektedir.

Dobutamin stres ekokardiyografide de egzersiz stres ekokardiyografide olduğu gibi stres uygulamasının başlangıcından önce istirahat görüntüleri elde edilmektedir. İstirahat görüntüleri dört kadranlı ekranda ilk görüntüleri teşkil edecek şekilde dijitize edilmektedir. Her stage bitiminde ve recovery' de çeşitli eksenlerden elde edilen görüntüler video teybe kaydedilir. Koroner arter hastalığının tanısı amacı ile gerçekleştirilen tetkiklerde, düşük dozda bir imaj (genelde 10  $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dak}$ ), maksimum stres imajı (40  $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dak}$  ya da 40

$\mu\text{gr/kg/dak} + \text{atropin}$ ) ve maksimum stres öncesi imaj ( $30 \mu\text{gr/kg/dak}$ ) dijitize edilerek dört kadranlı ekranda oynatılır. Eğer tetkik viabilite amacı ile gerçekleştirilmekte ise 2. ve 3. kadranlarda yer alacak görüntüler 5 ve 10  $\text{mgr/kg/dak}$  infüzyonda elde edilen görüntüler olmalıdır. Bu durum viabilitesi olan miyokardın ayırımında kolaylık sağlayacaktır zira aranan duvar hareket değişiklikleri bu tür hastalarda düşük doz dobutamin infüzyonlarında gerçekleşmektedir.



Şekil I: Dobutamin stres ekokardiyografide protokol

#### Vazodilatör stres:

##### Etki mekanizması:

İskeminin indüklenmesinde, vazodilatör ajanların etki mekanizması diğer yöntemlerden daha karmaşıktır. Vazodilatör ajanların miyokard perfüzyon görüntüleme yöntemleri ile kombine kullanımında temel prensip, bu ajanlar ile tüm vasküler sahalarda maksimal vazodilatasyon sağlamaktır. Koroner dolaşımın belirli bir kesimini etkileyen epikardiyel koroner arter darlığı varlığında, bu sahada meydana gelecek olan hiperemi diğer alanlarda daha az olacaktır. Bu suretle, hiperemik yanıtın homojen olmamasının tespiti ile, az hiperemik yanıt gösteren bölgedeki iskemi tespit edilmektedir.

Perfüzyon görüntüleme yöntemleri ile vazodilatör ajanların kombine kullanımında iskeminin tetiklenmesi zorunlu değildir. Yukarıda tanımlandığı gibi bu tetkik yöntemleri hiperemi derecesinde meydana gelen

farklılıklardan yola çıkmakta iken, ekokardiyografinin görüntüleme yöntemi olarak kullanımında iskeminin tetiklenmesi ön koşul olarak karşımıza çıkmaktadır. Vazodilatör ajanların ekokardiyografi ile bir stres yapıcı ajan olarak kullanımında temel mekanizma ise bu ajanlar ile meydana gelen “çalma fenomeni” e bağlı olarak indüklenen iskemidir. “Çalma fenomeni”, maksimal vazodilatasyon varlığında, riskli alana kan akımı için gerekli proksimal itici perfüzyon basıncında azalma ile meydana gelmektedir. Bu bölgede perfüzyon basıncında meydana gelen azalmanın nedeni, patent koroner arterler ile beslenmekte olan vasküler sahalarda meydana gelen maksimal vazodilatasyona ikincil kanın bu alanlara deviyi olmasıdır. Adı geçen durumlarda çalma fenomeni vertikal (subendokardiyel alandan subepikardiyel alana) ya da horizontal (stenozlu epikardiyel koroner arter sahasından normal epikardiyel koroner arter sahasına) olabilmektedir.

Vazodilatörlerin kullanımında katkısı olması olası diğer mekanizmalar, bu ajanla ile meydana gelen sistemik hipotansiyona ikincil stenoz bölgesinin kollabe olması, miyokard oksijen gereksiniminin artması şeklinde olabilir.

Vazodilatörler ile aşikar hale getirilen iskemi genelde yaygın koroner arter hastalığı varlığında gelişmektedir.

Dipiridamol ile uygulanan stres testlerinde hedef iskemi varlığının tespiti yanında miyokardiyel canlılığın da değerlendirilmesi olasıdır. Bu amaca yönelik kullanımda tespit edilmesi hedeflenen olay, hiberne miyokard dokusunda vazodilatör rezervin korunup korunmadığının saptanması olmaktadır.

Vazodilatör stres ajanları olarak kullanılan adenosin ve dipiridamol ile etkilerin başlama hızı ve etki süresi değişkenlik göstermektedir. Adenosin doğal olarak organizmada üretilen bir vazodilatör mediatör olup vasküler yatağa direkt olarak etki etmektedir. Dipiridamol etkisi ise adenosin eliminasyonunu engellemek sureti ile adenosin üzerinden ve indirekt olarak gerçekleşmektedir. Dipiridamol ile adenosin re-uptake ve metabolizmasında engellenme söz konusu olmaktadır. Bu etki mekanizmaları uyarınca adenosin uygulamasını takiben hemen vazodilatasyon meydana gelir iken dipiridamol uygulamasında ise vazodilatasyon gelişimi daha geç gelişmektedir. Benzer bir biçimde adenosin yarılanma süresi 1 dakikadan daha kısa sürerken, dipiridamol ile meydana gelen vazodilatasyon 6 saat kadar devam etmektedir.

Hemodinamik yanıt:

Vazodilatör stres yapıcı ajanlar ile genelde minör hemodinamik etkiler meydana gelmektedir. Pratik kullanımda zaman zaman hipotansiyon problemi ile karşılaşılma ile birlikte genelde hipotansif etki hafif seviyede kalmaktadır. Genelde kalp hızında hipotansiyon gibi yan etkilere bağlı olması muhtemel hafif artışlar gözlenebilmektedir (1).

Uygulama protokolü:

Dipiridamol uygulamasının protokolü şekil II' de gösterilmektedir.



Şekil II: Dipiridamol uygulama protokolü

"Pacing" stres:

Egzersiz olmaksızın yaratılan nonfarmakolojik stres için en sık kullanılan yöntemlerden biri pacing olmakla birlikte, teknik bazı zorluklar ve hastaların her zaman yöntemi tolere edememesi bu metodun sınırlı kullanımına neden olmuştur. Bu yöntem ile meydana gelen stresin temel mekanizması hız-basınç çarpımında meydana getirilen artışlar olup, söz konusu olayda kalp hızında meydana getirilen artış temel rolü oynamaktadır. Yaratılan stres şiddetinin dozunun optimal seviyeye ulaştırılabilmesi amacı ile bu yöntem dobutamin uygulaması ile

kombine edilebilmektedir. Ayrıca çoğu vakada pacing ile kalp hızı artımına bağlı olarak gelişmesi olası AV bloğun engellenmesi amacı ile atropin kullanımı da gerekebilir.

En sık kullanılan pacing yöntemi transözefajiyel yaklaşım olmakla birlikte (21), invaziv pacing yöntemleri de kullanılabilir (22).

Uygulamada güçlükleri olması, hastalar tarafından her zaman kolay tolere edilememesi yanısıra pacing ile indüklenen stres, hızla başlatılabilmesi ve hemen hemen daima taşikardi yaratabilmesi ve ani olarak sonlandırılabilmesi sayesinde önem taşımaktadır ve güvenli bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Ek olarak, iskeminin tetiklediği diastolik disfonksiyon bu yöntem sayesinde güvenli bir biçimde tetkik edilebilir. İskeminin indüklenmesini takiben pacing' in susturulması sayesinde yavaş kalp hızına geri dönülebilmesi ve diastoldeki parametreler bu sayede incelenebilir (23).

Pacing kullanımı ile uygulanabilecek pek çok protokol var olmakla birlikte genelde 100 atım/dak ile tetkik başlanmakta ve pacemaker hızı 2 dakikalık periodlar ile 20 atım/dak şeklinde arttırılmaktadır. Genelde maksimum kalp hızı olarak 160 atım/dakika hedeflenmektedir. En sık rastlanan yan etki, atriyal "capture" amacı ile yüksek eşik değeri olması durumlarında özefajiyel rahatsızlık hissidir.

#### En uygun stres ajanının seçimi:

Farmakolojik stres uygulaması ile hastada hiperventilasyon ya da hareket meydana gelmemesi sebebi ile görüntüleme daha kolay yapılabilir. Ancak farmakolojik stres yöntemleri tablo IV' de belirtilen bazı önemli dezavantajlara sahiptir. Tüm özellikler göz önüne alındığında farmakolojik olarak uygulanan stres ile de benzer duyarlılığı olan testler gerçekleştirilebilmekle birlikte, yan etkilere bağlı olarak submaksimal strese ulaşılabilmesi en önde gelen sınırlayıcı faktörlerden biridir. Elektif olarak gerçekleştirilecek bir fonksiyonel testte eğer hasta egzersiz yapabilecek durumda ise bunun en fizyolojik yöntem olacağı ve tercih edilmesi gereken yöntem olduğu söylenebilir. Ancak egzersiz gerektirmemesi yanısıra bu yöntemler ile koroner arter hastalığı varlığının tespitine ek olarak miyokard canlılığının da araştırılabilmesi avantaj teşkil etmektedir.



Tablo IV: Egzersizin farmakolojik strese üstünlükleri:

- Egzersiz kapasitesinin değerlendirilebilmesi
- Fiziksel iş yükü ile semptomların korale edilmesine olanak sağlaması
- ST segment değişimlerinin değerlendirilebilmesi
- Egzersiz ile daha şiddetli stres sağlanabilmesi
- Prognostik bilgiler elde edilebilmesi
- İskeminin tespitinde olası daha yüksek duyarlılık

Stres testine tabi tutulmasına karar verilen bir hastada, farmakolojik stres ajanlarından hangisinin kullanılacağı bir diğer önemli noktadır. Dipiridamol ve dobutamin ile karşılaşılan yan etkiler sıklığı ve ciddiyeti hemen hemen eşit seviyede olup hangi ajanın seçilmesi gerektiği genelde hastalar için özel olarak değerlendirilmelidir. Örneğin, ileti sistemi hastalığı ya da bronş astması olan olgularda dipiridamolün kontrendike olması sebebi ile tercih edilmesi gereken ajan dobutamin iken, ciddi aritmileri, şiddetli hipertansiyonu olanlarda ise dipiridamol seçilmelidir. Ancak çoğu hastada adı geçen sorunlar bulunmamakla birlikte, bu tür hastalarda her iki ajan da rahatlıkla kullanılabilir. Bu durumlarda hekimin hangi ajanla daha deneyimli olduğu hususu belirleyici olabilir.

## GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ:

### Transtorasik ekokardiyografi:

Stres ekokardiyografi uygulaması stres yöntemleri, ekokardiyografi ve tetkikleri gerçekleştirecek deneyimli personel unsurlarını bir araya getirmektedir. Stres ekokardiyografi uygulamasında genelde 2 ya da 3 tıbbi personelin hazır bulunması gerekmektedir. Cihazların, farmakolojik ajanların ve insan emeğinin daha verimli uygulanabilmesi için, tetkiklerin sürelerinin optimal seviyede tutulması ön koşul olmaktadır. Bu durumda stres ekokardiyografi uygulaması sırasında hastaların ekokardiyografinin tüm yönleri ile değerlendirilmesi genelde olası olamamaktadır.

Egzersiz öncesi ve sonrası elde edilen imajların hemen dijitize edilmesi uygun bir yaklaşımdır. Bu yaklaşımla hemen zamandan kazanılmakta ve hem de video-banttan tekrar izleme sırasında meydana gelebilecek görüntü kalite kaybının önüne geçilebilmektedir. Aynı prensipler dobutamin stres ekokardiyografide de söz konusu olmalıdır. Dijitizasyonun en belirgin avantajı dörtlü ekranda stres öncesi ve stres sırasında elde edilen görüntülerin yan yana oynatılmasına olanak sağlamasıdır. Anında dijitizasyonun en belirgin dezavantajı kararın sınırlı sayıda imaj üzerinden verilmesi zorunluluğudur. Ayrıca dörtlü ekranda yan yana oynatılan "cine-loop" görüntüleri tek bir kalp siklusunun ardı ardına oynatılmasında ibaret olduğu için değerlendirmede kısıtlayıcı

olabilmektedir. Bu dezavantajlar göz önüne alındığında video-bandına kaydı yapılan görüntülerin de gözden geçirilmesi gereği aşıkardır.

#### Trans-özefajiyel ekokardiyografi:

Transtorasik ekokardiyografi ile elde edilen görüntüler genelde yeterli olmakla birlikte yaklaşık % 5 hastada görüntü kalitesi istenenin altına kalmaktadır. Bu tür durumlarda trans-özefajiyel ekokardiyografinin stres ile kombinasyonu olası olup, genelde mükemmel endokardiyel yüzey tespitine olanak sağlamaktadır.

### **STRES EKOKARDİYOGRAFİNİN YORUMLANMASI:**

#### Kalitatif yaklaşım:

Stres ekokardiyografinin güncel kullanımında en yaygın yöntem kalitatif yaklaşımdır. Sol ventrikülün segmentel modelinden yola çıkılarak ventrikülün tüm alanları stres öncesi, stres sırasında ve stres sonrasında duvar hareketleri açısından karşılaştırılmaktadır. Bu değerlendirmeler sırasında eğer mümkün ise myokardiyel kalınlaşmanın varlığı ve derecesi de göz önüne alınmalıdır. Zira, bir segmentte meydana gelen hareketlenme bizzat bu segmentin aktif olarak kasılması sureti ile olabileceği gibi komşu segmentlerin hareketlerinin etkisi ile de olabilmektedir.

Stres ekokardiyografide elde edilen görüntülerin yorumlanması çoğu durumda subjektif olduğundan sonuçların yinelenebilirlikleri zayıf olup, tetkiki gerçekleştirenin deneyim seviyesinden çok etkilenmektedir. Kalitatif olarak değerlendirme durumunda aynı merkezde farklı kişiler tarafından yorum yapılması durumunda konkordans yüksek olsa bile farklı merkezler arası konkordans % 80' lerin altında kalabilmektedir (24-25).

Kalitatif değerlendirmelerde, subjektif olan değerlendirme yönteminin hata payını azaltmak ve kişiler arası yorumlama farklarını en aza indirmek amacı ile sistematik bir yaklaşım uyarınca değerlendirmelerin yapılmasında fayda vardır. Değerlendirmeye istirahat görüntülerinin incelenmesi ile başlanmalıdır. Bu değerlendirmede "American Society of Echocardiography" tarafından önerilen 16 segmentli sol ventrikül modeli esas alınmalıdır. Bu aşamada ilk dikkat edilmesi gereken husus sol ventrikül fonksiyonlarının global olarak incelenmesidir. Sol ventrikül çaplarında global artış çok damar hastalığının bir işareti olup, sol ventriküler şekil değişiklikleri de önem taşımaktadır. Stres görüntülerinin istirahat görüntüleri ile karşılaştırılmasında her segment ayrı ayrı karşılaştırılmalıdır

### Kantitatif yaklaşımlar:

Kalitatif yaklaşım ile elde edilen yorumların subjektif olması sebebi ile kantitatif yaklaşımların tercih sebebi olabileceği aşıkardır. Kantitatif yaklaşımlarda en kolay tespit edilenleri olan ejeksiyon fraksiyonu ve sistolik volümleri değişimi sadece yaygın hastalığı olan vakalarda fikir verici olmaktadır. Tam anlamı ile kalitatif değerlendirme yapabilmek için endokardiyel yüzeyin diyastol ve sistolde tam olarak ayırt edilip işaretlenmesi gerekmektedir. Bu tip uygulamalar arasında “orta hat” yöntemi sayılabilir. Bu yöntemde göre segmentlerin kasılma sırasında orta hatta ne kadar yaklaştıkları tespit edilerek kalitatif değerlendirme gerçekleştirilmektedir.

Teknolojide gelişmeler ile endokardiyel yüzeyin otomatik olarak daha keskin biçimde tanımlanabilir hale gelmesi ile kantitatif yaklaşımda adı geçen zorlukların bir kısmı aşılacak gibi görünmektedir.

### **KORONER ARTER HASTALIĞININ TEŞHİS EDİLMESİ:**

**Ekokardiyografinin tanısal doğruluğuna etkiler:**

#### Anjiyografik değerlendirmeler:

Koroner arter hastalığı tanısının konmasında çeşitli testlerin doğruluk derecesi o testin sensitivitesi ve spesifitesinin hesap edilmesi ile değerlendirilmektedir. Doğruluk derecesi araştırılacak olan tetkik yöntemi sonuçları, altın standart olarak kabul edilen koroner arteriyografi sonuçları ile karşılaştırılmaktadır. Ancak günümüzde anjiyografinin de koroner arter hastalığı tanısının konmasında bazı eksik yanları olduğu tartışılmaktadır (1).

Koroner arter darlığının çap olarak % 50' yi aştığı durumlarda bu koroner arterin beslemekle yükümlü olduğu miyokard segmentinde maksimum hiperemik yanıtta sınırlanma meydana gelmektedir. Ancak, basitçe ifade edilen yüzde darlığa ilave olarak bu darlığın ne seviyede olduğu, darlığın uzunluğu, tutulan damarın boyutlarının da fonksiyonel açıdan çok önemli olduğu hatırd tutulmalıdır. Ayrıca, orta derecede ciddi anatomik darlıkların varlığında (% 50-75' lik darlıklar) fonksiyonel durum ile korelasyon her zaman kusursuz değildir (1).

Anjiyografi bir lüminografi yöntemi olup aterosklerotik süreçte tüm duvar katmanlarında kalınlık artımı olmakta ve lümen boyutlarında azalma bunların sonucu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu durumda belki de koroner arteriyografi ile tespit edilebilen bir buzdağının sadece su üzerinde kalan kısmından ibaret olmaktadır.

Koroner arteriyografi ile damarın bir segmentinde darlık olup olmadığının yorumu, bu segmentin referans segmentler ile karşılaştırılması sureti ile yapılmaktadır. Referans segment olarak hedef segmente komşu ve anjiyografik olarak normal olduğu düşünülen segmentler kullanılmaktadır. Ancak bir lüminografi olan koroner arteriyografi ile normal gibi görünen segmentlerin gerçekte tam anlamı ile hastalıktan bağımsız olacağı düşünülemez. Bu durumda anjiyografik olarak tespit edilen darlıklar gerçekten daha ciddi ya da daha hafif olabilmektedir. Tüm adı geçen handikaplar gereğince daima altın standart olduğu düşünülen ve çeşitli tanı yöntemlerinin doğruluğunun değerlendirilmesinde referans yöntem olduğu kabul edilmek durumunda olan koroner anjiyografinin mükemmel bir tetkik olmaması sebebi ile bu karşılaştırmaların da mükemmel olmadığı açıktır.

#### Çalışma popülasyonunun doğası:

Tanısıl testlerin doğruluğuna etki eden diğer bazı etmenler de söz konusudur. Çok damar hastalığı için yüksek risk faktörleri olanlarda ve daha öncesinde miyokard enfarktüsü geçirmiş olanlarda test ile iskemi tetiklenebilmesi olasılığı daha fazladır. Ayrıca stres vermeksizin istirahatte tespit edilen duvar hareket anormallikleri genelde koroner arter hastalığına bağlı olmaktadır. Koroner arter hastalığı dışında lokal duvar hareket bozukluğu ile seyreden kardiyomyopatiler, ileti sistemi patolojileri gibi durumlarda da stres ile lokal duvar hareket bozukluklarında artma meydana gelebilmekte ve test yalancı pozitif sonuç verebilmektedir (1).

#### Stresin yeterliliği:

Koroner arter hastalığının tanısında kullanılan tüm non-invasiv tetkik yöntemlerinin doğasında stres kullanımı mevcuttur. Bu testlerde kalbe maksimum stres uygulanamaması demek miyokard perfüzyon sintigrafisinde maksimum hiperemik yanıtın oluşturulamaması, stres ekokardiyografi ve egzersiz elektrokardiyografisinde de çoğu kez iskeminin tetiklenememesi anlamına gelmektedir. Bu sebeple hastaya maksimum stres uygulanamaması özellikle hafif koroner arter hastalığı varlığında testin duyarlılığını azalmasına neden olmaktadır. Stres ekokardiyografide yalancı negatif test sonuçlarının en sık nedeninin hastada yaşa göre belirlenen kalp hızının % 85' ine ulaşamaması olduğu bildirilmektedir (26). Bu sonuçlar da göz önüne alındığında, daha önce de belirtildiği gibi egzersiz yapamayan ya da maksimal egzersize çıkamayan olgular farmakolojik yöntemlere tabi tutularak, kalbe maksimal stres uygulanmalıdır.

### Ekokardiyografik değerlendirmeler:

Diğer stres görüntüleme yöntemlerine kıyas ile stres ekokardiyografide görüntü kalitesi daha hayati önem taşımaktadır. Görüntü kalitesinin iyi olmadığı olgularda çok deneyimli hekimler arasında bile fikir ayrılıkları meydana gelmektedir.

Test doğruluğuna olumsuz etki eden faktörlerden biri de ekokardiyografik tetkiki yorumlayan kişinin seçici olarak davranmasıdır. Bu sorunun giderilmesi amacı ile test yorumlayan hekimin hastanın klinik özelliklerinden habersiz olması yararlı olabilir. Yalancı negatif ya da yalancı pozitiflik nedeni olabilecek sebepler tablo V' de özetlenmektedir.

<b>Yalancı negatif</b>	<b>Yalancı pozitif</b>
Yetersiz stres	Yorumlamada seçici davranmak
Antianjinal tedavi	Lokalize bazal inferior duvar anormalliği
Hafif koroner arter hastalığı	LBBB ve CABG sonrası oluşan anormal septal hareket
Sol sirkumfleks hastalığı	Kardiyomiyopati
İmaj kalitesinin yetersizliği	Strese hipertansif yanıt gelişimi
Stres sonrası gecikmiş görüntüleme	

Tablo V: Stres ekokardiyografide yalancı negatiflik ve pozitiflik nedenleri

### Egzersiz ekokardiyografisi:

Egzersiz stres ekokardiyografinin koroner arter hastalığının teşhisinde sensitivite ve spesifitesi % 80-85 arasında değişmektedir. Yukarıda sayılan sebeplere bağlı olarak farklı sonuçlar da bildirilmektedir. Özellikle sınır noktası olarak apa % 75' in üzeri lezyonlar ciddi olarak kabul edildiğinde egzersiz stres ekokardiyografinin sensitivite si % 100' e ulaşmaktadır (27). Ancak % 75' in altındaki darlıklarda da iskemi meydana gelebildiği akılda tutulmalıdır.

### Farmakolojik stres ekokardiyografi:

#### Dobutamin stres ekokardiyografi:

Dobutamin stres ekokardiyografi için rapor edilen sensitivite değerleri % 70-95 ve spesifite değerleri % 80-100 arasında değişmektedir. Test protokolüne atropin eklenmesi (28) ve tetkikin transzefajiyel ekokardiyografi ile yapılması (29) sensitiviteyi arttırmakla birlikte, transzefajiyel ekokardiyografinin teknik olarak taşıdığı güçlükler bu alanda kullanımını sınırlamaktadır.

### Vazodilatör stres ekokardiyografi:

Düşük doz dipiridamol (0.56 mg/kg) protokolleri ile uygulanan stres ekokardiyografik tetkiklerde sensitivite hedeflenen değerlerin altında kalmaktadır. Yüksek doz dipiridamol uygulaması ile gerçekleştirilen çalışmalarda rapor edilen sensitivite değerleri de çalışma hastalarının özelliklerinin farklı olması sebebi ile büyük değişkenlikler göstermektedir. Öncesinde miyokard enfarktüsü geçirmiş olgulara dipiridamol uygulaması ile tatminkar sensitivite değerleri elde edilebilmekte olup, öncesinde miyokard enfarktüsü geçirmemiş olgulara uygulamada sensitivite % 60' lar seviyesinde kalmaktadır. Benzer biçimde yaygın koroner arter hastalığı olan olgulara uygulamada yüksek sensitivite değerleri elde edilmekte iken testin duyarlılığı tek damar hastalarında yetersiz kalmaktadır (1).

Egzersiz yapamayan hastalara farmakolojik ajanlar kullanımı ile stres ekokardiyografi yapılmasına karar verildiğinde hangi ajanın seçilmesi gerektiği tartışma konusu olmakla birlikte dobutamin stres ekokardiyografinin sensitivite değerlerinin daha iyi olduğu düşünülmektedir. Aradaki farklılık temelde tek damar hastalığı olanların dobutamin stres ekokardiyografi ile daha başarılı olarak tespit edilebilmesinden kaynaklanmaktadır (1).

Uygulanan tetkikin asıl amacının tanıya varma olduğu koşullarda seçilmesi gereken ajan dobutamin olarak görülmekle birlikte, hedef prognostik değerlendirme olduğunda her iki ajanında başarı oranı eşit gibi gözükmemektedir. Ayrıca ajanların seçiminde daha önce de değinildiği gibi hekim deneyimi ve fiyat unsurları da önemli olabilir (1).

### **Koroner arter hastalığının stres ekokardiyografi ile değerlendirilmesi:**

#### Hastalığın ciddiyeti ve yaygınlığı:

Stres test sırasında yaygın duvar hareket anormalliği meydana gelmesi ya da sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında global olarak azalma (ejeksiyon fraksiyonunun düşmesi, sistol sonu hacimde artış meydana gelmesi) çok damar hastalığı lehine bulgulardır (30). Ancak adı geçen sonuçların alınması durumunda pozitif prediktif değer yüksek olmakla birlikte negatif prediktif değer nasıl olacağı istirahatte duvar hareket anormalliği olup olmamasına göre değişmektedir. Örneğin, öncesinde miyokard enfarktüsü geçirmiş olgularda dobutamin stres ekokardiyografi ile çok damar hastalığı tanısı koymada % 80-85' lik sensitivite değerleri söz konusu iken, öncesinde miyokard enfarktüsü geçirmemiş olgularda bu değer % 50' lerde kalmaktadır. Bu

sonuçlar, % 70' lerde sensitivitesi olan miyokard perfüzyon sintigrafisi ile çelişmektedir (31). Ancak dobutamin stres ekokardiyografi ve perfüzyon görüntülerinin duyarlılıkları anjiyografi ile karşılaştırıldığında her iki tetkik yönteminin de duyarlılığı daha düşük seviyelerde kalmaktadır (32).

Koroner darlık derecesinin artması, stres ile meydana gelen hareket anormalliklerinin daha şiddetli olmasına neden olmaktadır (33). Bir diğer önemli husus, duvar hareket anormalliklerinin ne zaman ortaya çıkıyor olmasıdır. Nisbeten düşük kalp hızlarında iş yükü henüz az iken meydana gelen duvar hareket anormalliklerinin prognozunu değerlendirilmesinde önemi mevcuttur.

#### Hastalığın lokalizasyonu:

Koroner arter hastalığının yaygınlığı testin doğruluk derecesini genelde etkilemekle birlikte ek olarak koroner arter hastalığının lokalizasyonunun da tetkikin sensitivitesini belirlemede önemi mevcuttur. Stres ekokardiyografi uygulamalarında ventrikül segmentleri ayrı ayrı incelenir iken, segmentlerin hangi koroner arter tarafından beslenmekte olduğu her zaman kesin değildir. Bu problem özellikle sol ventrikül apeksi ve posterior duvarı için geçerlidir. Apeksi besleyen koroner arterin genelde LAD ve posterior duvarı besleyen koroner arterin sirkümfleks koroner arter olduğu genelde varsayılmakla birlikte bu durum daima geçerli değildir.

Egzersiz stres ekokardiyografide bölgelere göre duyarlılık Marwick ve arkadaşları tarafından LAD için % 77, sirkümfleks arter için % 67 ve sağ koroner arter için % 70 olarak bildirilmiştir (34). Aynı husus Hecht ve arkadaşları tarafından sırası ile % 95, % 78, % 81 olarak bildirilmiştir (35). Ancak bu raporlar ile çelişir biçimde sol sirkümfleks için % 22 (36) ve % 45' lik (37) sensitivite değerleri de bildirilmektedir. Lateral duvara ait görüntü kalitesi sıklıkla sınırlı olduğu için sirkümfleks patolojilerinin yakalanmasında sensitivitenin daha düşük olması teorik olarak da makuldür.

#### **Stres ekokardiyografinin diğer teknikler ile karşılaştırılması:**

##### Stres elektrokardiyografisi ile karşılaştırılması:

Miyokard iskemisinin dokümanate edilmesinde halen en sık kullanılan ve en basit olan test egzersiz elektrokardiyografisidir. Bu testte iskemi ile meydana gelen ST segment değişimleri tespit edilmektedir. Ancak bir çok merkezde yeterince egzersiz yapabilmeyen ve ST segmentlerin yorumlanabilir kalitede kayıt edilen hastaların oranı % 50' lerin altında kalmaktadır. Sol dal bloğu olan olgularda da egzersiz ile meydana gelen ST segment

değişikliklerinin tanısal değeri yoktur. Ayrıca, sol ventrikül hipertrofisi ya da istirahat elektrokardiyografisinde ST-T değişiklikleri olan olgularda da pozitif testin spesifitesi düşük kalmaktadır.

Maksimal egzersiz başaramayan olgularda egzersiz elektrokardiyografisinin sensitivitesi düşük seviyelerde kalmaktadır. Bu tür olgulara farmakolojik stres uygulaması ile maksimal stres elde edilse bile eğer izlem sadece elektrokardiyografi ile sınırlı kalmakta ise sensitivite değerleri yine de istenen seviyelerde gerçekleşmemektedir (38).

Egzersiz yapabilen ve yorumlanabilir elektrokardiyografik kayıt örnekleri olan olgularda da ekokardiyografik değerlendirmenin sensitivite ve spesifite bakımından ek avantajları bulunmaktadır (39). Egzersiz ekokardiyografisinin egzersiz elektrokardiyografisine olan sensitivite üstünlüğü şaşırtıcı değildir, zira iskemik süreçte duvar hareketleri elektrokardiyografideki ST segment değişimlerinden önce meydana gelmektedir. Bu üstünlüklere rağmen, ekonomik sınırlamalar ve kaynakların daha verimli harcanması açısından olay değerlendirildiğinde, stres ekokardiyografinin, egzersiz elektrokardiyografisinin yerini tamamen alması mantıklı ve olası bir yaklaşım değildir. Bunun yerine, hangi hasta gruplarında egzersiz elektrokardiyografisinin yetersiz kaldığının tespiti ve bu olgulara stres ekokardiyografisinin uygulanması daha verimli bir yaklaşım olacaktır. Bu tür hastalar özellikle kadın olgular ve sol ventrikül hipertrofisi olan olgulardır.

Egzersiz elektrokardiyografi sonuçlarının kadın olgularda ne derecede doğruluk taşıdığı geniş bir biçimde tartışılmış bir konudur. Kadınlarda, çalışılan hasta grubuna göre değişmekle birlikte ya sensitivite ya da spesifitede yetersizlikler söz konusu olabilmektedir (40). Kadın ve erkeklerde egzersiz elektrokardiyografisi güvenilirliğinin farklı olmasının bir nedeni kadınlarda hastalık riskinin daha düşük olması olabilir (Bayesian teorisine göre). Ancak kadınlarda koroner arter hastalığının ciddiyet derecesinin farklı olması da etken olabilir. ST segmentinde egzersiz ile meydana gelecek değişikliklerde cinse ait primer bir farklılık da söz konusu olabilir. Ayrıca kadınlarda maksimal strese ulaşamaması durumu da daha sıktır.

Koroner risk faktörleri ve test öncesi hastalık olasılığı açısından risk faktörlerinin eşit olmasının gözetildiği durumlarda da stres ekokardiyografinin daha üstün sonuçlar verdiği rapor edilmiştir (41).



## **Nükleer görüntüleme yöntemleri ile stres ekokardiyografinin karşılaştırılması:**

### **Nükleer ventrikülografi:**

Nükleer ventrikülografi ve ekokardiyografi stres ile meydana gelen sol ventrikül fonksiyon değişikliklerini belirlemede kabaca eşitmiş gibi görünse de aralarında kaydadeğer farklılıklar bulunmaktadır. Nükleer ventrikülografi, ekokardiyografiye göre bu alanda daha eskiden beri kullanılmakta olan bir yöntem olup, stres ile meydana gelen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu değişikliklerini değerlendirmektedir. Ancak iskemi meydana gelmesi ile ejeksiyon fraksiyonunda her zaman düşüş meydana gelmemektedir zira iskemiye maruz kalmayan duvarlar hiperkinetik hareket örneği göstermek sureti ile kompanzasyonu sağlamaktadır. Ancak, çok damar hastalığı olan olgularda iskeminin çok sayıda segmentte meydana gelmesi ile adı geçen kompanzasyon sağlanamayabilmektedir. Nükleer ventrikülografinin en duyarlı olduğu hasta grubu çok damar hastalarıdır (42). Stres ile sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında azalmanın meydana geldiği yegane patoloji iskemik olmayıp hipertansif kalp hastalığı ve kapak hastalıklarında da benzeri değişimler gözlenmektedir. Bu sebeple nükleer ventrikülografinin koroner arter hastalığının tanısında doğruluk derecesi hayal kırıklığından ibaret olmuştur.

### **Miyokardiyel perfüzyon sintigrafisi ile stres ekokardiyografinin karşılaştırılması:**

Miyokard perfüzyon sintigrafisinde koroner arter hastalığının tanınması, maksimal koroner hiperemi sırasında tespit edilen perfüzyon heterojenitesinin ortaya konması ile olmaktadır. Bu tetkik sırasında maksimal koroner hiperemisi ya farmakolojik ajanlar ile direkt olarak sağlanmaktadır (dipiridamol, adenozin gibi) ya da egzersiz sırasında salınan endojen adenozin etkisi ile hiperemi indirekt olarak sağlanmaktadır (1).

İstirahatte dahi koroner perfüzyonun bozulması için koroner arter darlıklarının çok ciddi olması gerekir iken, % 50 ve üzeri koroner arter darlıkları varlığında maksimal stres sırasında koroner vazodilatör rezerv kısıtlanmaktadır. Teorik olarak düşünülür ise ve iskemik olay sırasında gelişen olaylar dizisi sıralamasında ilk bozulanın perfüzyon olduğu, lokal duvar hareket anormalliklerinin sonradan geliştiği de göz önüne alınır ise bu tetkik yönteminin en duyarlı yöntem olacağı sonucuna varılabilir. Ancak, miyokard perfüzyon sintigrafisi perfüzyon bozukluğunu gösteren en iyi yöntem olmakla birlikte, ekokardiyografinin de lokal duvar hareket anormalliklerini en iyi gösteren non-invaziv test olduğu akılda tutulmalıdır. Ayrıca, pratikte her iki yöntem görüntü elde etme açısından kusursuz olmadığı için teorik değerlendirmeler her zaman geçerli olmayabilmektedir. Bu sebeple fizyolojik olarak farklı parametreleri gösteren bu tetkikler, kullanımda doğruluk açısından hemen hemen eş değerdir (1).

## **KORONER ARTER HASTALIĞI TANISINDA BİYOKİMYASAL MARKER' LAR**

### **Troponin T, Troponin I ve miyoglobin**

Koroner arter hastalığının değişik belirtilerini gösteren hasta gruplarının sınıflanmasına bazı biyokimyasal analizler önem taşımaktadır. Örneğin akut miyokard enfarktüsünün kesin tanısının konabilmesi için kanda kardiyak enzim seviyelerinin anlamlı derecede artması koşuldur. Kardiyak enzim seviyelerinin tayini ile akut miyokard enfarktüsü tanısı kesin olarak konabilmekte ya da bu tanı dışlanabilmektedir (43).

Miyokardiyel hücre nekrozunu ortaya koyan daha hassas yöntemlerin geliştirilmesi ile, akut miyokard enfarktüsü olan ve olmayan olguların birbirlerinden klasik kriterlerle çok keskin bir biçimde ayırt edilemeyeceği ortaya çıkmıştır (44). İstirahat göğüs ağrısı olup kardiyak enzimleri negatif olan olguların % 25-35' inde troponin T kan seviyelerinin yükseldiği yani bu olgularda mikronekrozların var olabileceği ortaya konmuştur (45,46). Bir çok prospektif çalışmada, ansitabil anjina pektoris tanısı almış hastalarda troponin T seviyelerinin yükselmesi, bu grup hastanın daha yüksek risk taşıdığını ortaya koymuş olup, bu grup hastanın riskinin transmural miyokard enfarktüsü geçirmekte iken trombolitik tedavi ile rekanalize edilmiş olgular ile aynı seviyede olduğu bildirilmiştir (47,48).

Ansitabil anjina pektoris olgularının bir kısmında mikronekrozlar meydana gelmesi sureti ile troponin T seviyelerinde yükselmenin, olaydan sorumlu komplike koroner arter plağının üzerindeki trombüsten kopan parçaların distale embolize olması sebebi ile meydana geldiği düşünülmektedir. Bu durumda troponin T seviyelerinde meydana gelen yükselmenin belirleyicisinin trombüs içeren lezyonların varlığı olduğu ve troponin T yüksekliğinin trombüs varlığı için bir marker olabileceği iddia edilebilir (44).

Anstabil koroner sendroma neden olduğu düşünülen aktif plağın tespit edilebilmesinde gösterge arayışları mevcut olup, koagülasyon sistemini ilgilendiren ve inflamasyona eşlik eden bazı değişiklikler bu sendromun seyrinde tespit edilmiştir. Bu tür göstergeler, plak aktif hale gelir gelmez yükseleceği için troponin T' den bile önce olayı tespit edebilir, zira troponin T seviyelerinde artış meydana gelmesi miyosit hasarının varlığının göstermekte olup hadisenin daha ileri evrelerinde pozitifleşmektedir (44).

Günümüzdeki gelişmelerin ışığında, artık miyokard enfarktüsünün varlığı ya da yokluğunun gösterilmesinden öte, koroner arter hastalığının stabil olup olmadığının tespiti önem kazanmaktadır. Yeni geliştirilen biyokimyasal

marker' ların daha yaygın kullanımı ile akut koroner sendromlu olguların risk değerlendirmesi daha sağlıklı olarak yapılabilecek ve tedavi planları bu değerlendirmeler uyarınca düzenlenebilecektir.

Koroner arter hastalığının instabilitesini gösteren testler:

Anstabil anjina pektorisin meydana gelmesinden sorumlu anstabil koroner arter plakları yoğun olarak makrofajları içermekte olup, bu tür plaklardaki düz kas hücrelerinde proinflamatuvar mediatörlerin sentezi için genler indüklenmektedir (49). Bu inflamatuvar sürecin seyri sırasında koroner lezyonlarında ve hasta kanında akut faz proteinlerinin tespit edilmesi olasılığında artış meydana gelmektedir (50). Sağlıklı insanlara kıyas ile anstabil anjina pektoris' li olguların kanında C-reaktif protein, IL-6 ve fibrinojen seviyelerinde belirgin artış meydana gelmektedir.

Anstabil anjina pektorisinde C-reaktif protein ve serum amyloid A seviyeleri prognoz açısından önem taşımaktadır. Hastaneye baş vuruda C-reaktif protein ve serum amyloid A seviyeleri yüksek olan olgularda majör kardiyak olay gelişim sıklığında belirgin artış kaydedilmektedir (51). Protein C seviyelerinin artımına eşlik edemiyorsa miyosit hasarlanması olmasa da yani troponin T seviyeleri normal olsa da prognoz daha kötü olduğu bildirilmiştir (51). Ayrıca en kötü prognoza sahip grubun hem C-reaktif protein seviyeleri yüksek ve hem de troponin T yükselmesi gösteren grup olduğu bildirilmiştir (51).

Anstabil anjina pektorisli olgularda, akut faz proteinlerine benzer şekilde pıhtılaşma sisteminin aktive olduğunu ya da fibrinolizin bloke olduğunu gösteren çalışmalar da yapılmıştır. Fibrinopeptid A seviyelerinde yükselme gösteren grubun daha yüksek riskli olduğu ortaya konmuştur (52).

Yukarıda söz edilen bilgilere rağmen rutin klinik pratikte akut faz reaktanlarının ya da koagülasyon sisteminin aktif olduğunun göstergelerinin kullanımı, spesifik olmamaları sebebi ile yaygınlaşmamıştır. Ayrıca koagülasyon sistemini irdeleyen tetkiklerin standardizasyonu kolay değildir. Bu sebepler ile akut faz reaktanlarının ve koagülasyon testlerinin, anstabil koroner kalp hastalığının tanısında yaygınlaşabileceği şüphelidir (44).

### **Miyokard hasarlanmasını gösteren markerlerin özellikleri:**

İmmunolojik tekniklerdeki ilerlemeler sayesinde, miyokard hücre bütünlüğünün bozulmasını takiben hücre dışına kaçan bir çok maddenin tespit edilebilmesi olanak dahiline girmiştir. Günümüzde miyokard hasarının göstergesi olarak kullanılan moleküller, miyositte yerleşim gösterdikleri kompartımana göre sınıflanabilmektedir. Sitozolde bulunan ve fonksiyonel olarak bağlı olmayan grupta miyogloblin, CK, CK-MB, fatty acid binding protein, LDH, glikojen fosforilaz ve kalsiyum bağlayan protein S100a yer almaktadır. Yapısal olarak bağlı grupta miyozin ağır ve hafif zincirleri ile aktin yer almaktadır. Troponin T ve I ise hem bağlı gruptadır ve hem de sitozolde az miktarda serbest olarak yer almaktadır (44).

Miyokard hasarlanması sonrası serumda marker yükselmesinin belirleyicileri:

1. İntraselüler kompartıman
2. Molekül büyüklüğü
3. Tersiyer yapı
4. Serum yarılanma ömrü

Miyositin sitozolünde serbest olarak yer alan marker' lar miyosit hasarını takiben kısa sürede serumda yükselmekte olup, seruma geçebilmeleri hasarlanan bölgenin perfüze olmasına bağlıdır (44). Göğüs ağrısının başlangıcından itibaren kısa süre sonra hastaneye başvuran olgularda, miyosit nekrozunun erken dönemde belirlenmesinde sitozolde serbest olarak bulunan marker' ların tanıda duyarlılıkları şu şekilde bildirilmektedir: Miyogloblin % 69, CK-MB % 50, troponin T % 55 (44). Baş vuruda EKG' de nonspesifik değişiklikleri olan olgularda bu değerler sırası ile % 64, % 54 ve % 63 olarak tesbit edilmiştir (44).

Bağlı kompartımanda yer alan miyozin gibi marker' ların serumda yükselmeleri proteolitik enzimler vasıtası ile nekrotik dokunun yıkımı anlamına gelmektedir. Bu hadisenin meydana gelebilmesi için gerekli süre uzun olup, olay uzun süre devam etmektedir. Dolayısı ile bu tür markerler miyokard enfarktüsünün seyri sırasında geç olarak yükselmekte ancak buna karşılık bu marker' ların yüksekliği uzun süre devam etmektedir. Reperfüzyon ile serbest marker' ların serumda yükselmeleri hızlanmakta iken bağlı marker' lar için reperfüzyonun etkisi bulunmamaktadır (44).

Hem sitozolik bağı olmayan fraksiyona sahip ve hem de bağı fraksiyona sahip moleküller erken evrede yükselip, pozitifliklerinin geç evrede de devam etmesi sureti ile avantaj sağlamaktadırlar (2). Adı geçen özelliğin en belirgin olduğu molekül troponin T olup, troponin I' nin kinetiği serbest sitozolik bir molekül olan CK' ya daha fazla benzemektedir (44)

Sitozolde yerleşim gösteren troponin T havuzunun serumda belirmesi reperfüzyon ile sıkı ilişkili olup, bağı troponin T' nin yükselmesinin reperfüzyon ile ilişkisi söz konusu değildir. Akut miyokard enfarktüsünün 3. Gününde elde edilen troponin T seviyeleri enfarktüsün büyüklüğünün göstergesidir (53).

#### **Miyokard hasarlanması göstergelerinin duyarlılığının tespiti:**

Kardiak marker bir molekülün duyarlılığının tespitinde, yükselme miktarının ne kadar olduğu (rölatif artış) ve molekülün ne zaman yükseldiği (tanısal pencere) göz önüne alınmalıdır.

#### **Rölatif artış:**

Kardiak marker molekülün, kanda rölatif artışının belirleyicileri, intrasellüler konsantrasyon, fraksiyonel salım ve o molekülün kanda normal miktarıdır. Tetkikte optimal duyarlılık ön planda tutulmakta ise kardiak fibriller proteinlerin kullanımının pek çok teorik avantajı bulunmaktadır. Miyofibriler proteinler miyokardiyel kitlenin kaydadeğer bir kısmını teşkil etmektedir. Bu durumda kalpteki total troponin T'ye göre sitozolik troponin T havuzu küçük kalmakta olup gene de CK havuzuna eşit büyüklüktedir. Ek olarak normal insanlarda troponin T' nin normal kan değeri söz konusu değildir.

Adı geçen teorik avantajlar pratik olarak da söz konusu olmuştur. Örneğin WPW sendromu için ablasyon uygulaması kardiak hasarlanmanın kesin olarak söz konusu olduğu bir durum olup bu antitede artan troponin T seviyeleri CK, CK\_MB, miyogloblin ve hatta troponin I' yı bile geride bırakmıştır (44). Anstabil anjina' lı olguların izleminde CK-MB değerlerinde normale göre yükselme olmaksızın, olguların % 25-30' unda troponin T seviyeleri 0,1 µgr/l üzerine çıkmaktadır (45). Ayrıca aşikar miyokard enfarktüsü geçiren olgular incelendiğinde de troponin T seviyelerinde meydana gelen yükselme CK-MB seviyelerinde meydana gelen yükselmenin 5 katı kadar yüksek olmaktadır. Eldeki bu verilerin ışığında troponin T seviyelerinin belirlenmesinin akut koroner sendromlu olgularda CK-MB seviye tayinine göre daha sensitif olduğuna dair kuşku yoktur (44).

Troponin T aktin molekülü ile ilişkili olarak her 7 aktin molekülünde bir yer almaktadır. Bu durum göz önüne alındığında miyokarda aktin, miyozin miktarı troponin T molekülü sayısından daha fazla olacaktır. Bundan yola çıkılarak miyozin hafif zincirlerinin kanda yükselmesinin akut koroner sendromda duyarlılığının irdelenmesinde, anstabil anjinalı olguların % 45' inde artmış miyozin hafif zincir seviyeleri tespit edilmektedir (44). Aktin ve miyozin ağır zincir seviyelerinde de anstabil anjina seyri sırasında yükselmeler bildirilmiştir.

#### Tanısal pencere:

Sitozolda serbest olarak bulunan düşük molekül ağırlıklı marker moleküller tanısal doğruluğun uzun sürmesi açısından kısa süreli grubu teşkil etmekte olup miyofibriler proteinler gibi bağlı komponenti de olan fraksiyonda bu süre uzundur. Aşağıda akut Q dalgalı miyokard enfarktüsünde bazı marker' lar için mutlak tanısal sensitivitenin var olduğu zaman aralığı saat olara verilmektedir: CK: 9-31, troponin T: 10.5-140, LDH: 20-90.

Klinik pratikte hastaların büyük kesimim göğüs ağrısının başlangıcı sonrasında nispeten erken saatlerde baş vurduğundan, erken dönemde markerlerin duyarlılığı büyük önem taşımaktadır.

Yukarıda verilen bilgilerin ışığında:

Kardiak enzimler miyokard enfarktüsünün tanısının konmasında yardımcı ajanla olmakla birlikte, göğüs ağrısı ile baş vuran olguların değerlendirilmesinde kardiak enzimlerin ne derece faydalı olduğu tartışma konusudur. Günümüzde handikaplarına rağmen miyokard hasarının göstergesi olarak altın standart kabul edilen CK-MB' ye göre troponin T ölçümlerinin daha sensitif olduğu ortaya konmuştur.

Troponin T ölçümleri oldukça sensitif testler olmasının yanısıra, troponin I ölçümlerinde olduğu gibi standardizasyon problemleri fazla olan testler değildir. Bu sebeple günümüzde troponin T, troponin I' ya tercih edilmektedir. Diğer miyofibriler proteinler olan aktin, miyozin hafif ve ağır zincirleri, troponin C ve alfa-tropomyozin kardiyospesifiteye sahip olmadıklarından pratik kullanım alanı bulamamışlardır. Bu sebeple aktin tespiti daha sensitif olmakla birlikte klinik kullanıma girememiştir.

## **GÖĞÜS AĞRISI İLE BAŞVURAN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ:**

### **Troponin T ve I, CK-MB**

Günümüzde göğüs ağrısı ile başvuran olguların değerlendirilmesi klinik bir problem olmayı sürdürmektedir. Akut miyokard enfarktüsü olgularının % 10' una yakın bir kısmı yanlış değerlendirme sonucu eve gönderilebilmektedir (54). Günümüzde akut miyokard enfarktüsü tanısı klasik olarak anamnez, elektrokardiyografi değişiklikleri ve kardiyak enzim seviyelerinde meydana gelen değişimler vasıtası ile gerçekleştirilmektedir. Klasik değerlendirmede tanı kriteri olarak kardiyak enzimlerin yer alması laboratuvar bilim dallarındaki gelişmelere paralel olmuştur (54). Klasik bilgilere göre akut miyokard enfarktüsünün varlığı ile en iyi korelasyon gösteren enzimatik değerlendirme CK-MD testleri olmaktadır.

İmmunolojik laboratuvar testlerinde meydana gelen ilerleme ve akut koroner sendromların tedavisinde seçeneklerimizde meydana gelen artış ile biyokimyasal testlerin kullanımı ile hastaların gruplara ayrılması çabası baş göstermiştir. İmmunolojik yöntemlerde meydana gelen ilerlemeler ile hem yeni marker' ların kullanıma girmesi olası olmuştur ve hem de eskiden beri kullanılmakta olan bazı markerle' rin tespiti daha güvenli bir hal almıştır. Örneğin, immünassay yöntemi ile CK-MB seviyelerinin tayini CK aktivitesinin tayini ile elde edilen değerlendirmelere göre daha fazla doğruluk derecesine sahip olup, akut miyokard enfarktüsü tanısının konmasına temel alınması gerek yöntem olmalıdır (54). Ek olarak kardiyak troponin T ve kardiyak troponin I için test yöntemlerinin geliştirilmesi spesifitede artış sağlamıştır. Troponin ölçümleri kardiyak hasarlanma için ileri derecede spesifik olmakla birlikte, seviyenin yükselme miktarı nekroz yaygınlığı ile korelasyon göstermektedir. Troponin ölçümlerinin sağladığı tamsal doğruluk CK-MB ölçümlerinden daha fazladır.

Günümüzde göğüs ağrısı ve elektrokardiyografide ST segment elevasyonu ile hastaneye başvuran olguların nasıl tedavi edilmesi gerektiği kesin bir biçimde ortaya konmuş olmakla birlikte, bu tür olgular göğüs ağrısı ile hastaneye başvuran olguların oldukça küçük bir kesimini teşkil etmektedir (yaklaşık olarak % 10). Geride kalan hastaların bir kısmı istenmeyen olaylar için yüksek risk teşkil ederken bir kısmı ise oldukça düşük risk grubuna girmektedir. Bu durumda göğüs ağrısı ile başvuran olguların risklerine göre sınıflandırılmaları gerekmektedir. İşte bu noktada kardiyak troponin seviyelerinin ölçümü klinik önem taşımaktadır. Anstabil anjina pektoris tablosunda olan olguların risk değerlendirmeleri troponin seviyelerinin ölçümü aracılığı ile gerçekleştirilebilmektedir. Anstabil anjinalı olgularda baş vuru elektrokardiyografisi, stres testi ve troponin

seviyeleri göz önüne alınarak çok güvenilir risk değerlendirmeleri gerçekleştirilebilir. Adı geçen inceleme yöntemleri, baş vurudan sonra ilk 24 saatte gerçekleştirilebilecek tanı yöntemleri olup güvenli bir biçimde acil servisten taburculuğu sağlayabilmektedir.

Göğüs ağrısı ile hastaneye baş vuran olgularda, eğer akut koroner sendrom söz konusu ise ve patoloji özellikle yerleşmekte olan transmural miyokard enfarktüsü ise, nekrozun ne zaman başladığı ve reperfüzyon ile patolojik sürece ne derece etki edildiği önem kazanmaktadır. Nekrozun başlama zamanının belirlenmesinde ilk yükselen markerler sitozolde serbest yerleşim gösteren marker'lar olduğundan ve miyogloblin ölçümleri bu tip marker' lar arasında en yüksek duyarlılık derecelerine sahip olduğundan, bu amaçla kullanımda adı geçen marker konvansiyonel olarak kullanımda olan CK-MB' ye göre avantajlı olarak değerlendirilmektedir (44).





**DOBUTAMİN STRES EKOKARDİYOĞRAFI VE TROPONİN T TESTLERİNİN  
KULLANIMI İLE DÜŞÜK DERECELİ ANSTABİL ANJİNALI OLGULARIN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Giriş:**

Ülkemizde kesin sayı belli olmamakla birlikte, ABD' de her yıl acil servislere göğüs ağrısı yakınması ile yapılan baş vuruların sayısı 4 milyon civarında bildirilmektedir (55). Göğüs ağrısı yakınması ile başvuran olgularda ağrının kökeninin kesin tespiti, acil servis koşullarında çoğu kez tam anlamı ile gerçekleştirilememektedir. Yanlış tanı konması durumunda (kaynaklarda bu oran % 10 civarında bildirilmektedir) sonuçların yaşamsal olabileceği olasılığı mevcut olduğu için ve tıbbi hata korkusu sebebi ile her yıl çok sayıda göğüs ağrısı olgusu hastaneye yatırılarak gözlenmek zorunda kalmaktadır (56,57).

Acil servise göğüs ağrısı ile baş vuran olguların, henüz acil serviste iken kolay ve güvenilir bir biçimde incelenebilmelerini sağlayacak bazı yöntemler üzerinde çalışmalar yapılmıştır (58,59). Göğüs ağrısının ayırıcı tanısında ve akut miyokard enfarktüsünün tanısının konmasında kardiyak enzimler uzun süreden beri kullanılmaktadır (60). İmmunolojik yöntemlerde meydana gelen gelişmelere paralel olarak göğüs ağrısına tanısız yaklaşımda kullanılan serolojik testlerde de gelişmeler olmuştur. Bunlar arasında kardiyak hasarlanmanın çok küçük seviyelerini bile tespit edebilen kardiyak troponin testleri (cTnT-cTnI) başarı ile kullanılır hale gelmiştir. Göğüs ağrısı ile acil servise baş vuran ve elektrokardiyografik incelemelerinde akut koroner sendromlar ile uyumlu bulguları olan olgularda CK ya da CK-MB seviyeleri ne olur ise olsun kardiyak troponinlerde meydana gelen yükselmenin prognozu belirlemede çok önemli olduğu daha önce açık bir biçimde ortaya konmuştur (61,62,63,64,65).

Acil servise göğüs ağrısı ile baş vuran olguların (4-5 milyon/yıl, ABD) nispeten küçük bir kesiminde tanı akut koroner sendromdur. Benzer şekilde, göğüs ağrısı ile başvuran olguların en az 2/3' nde EKG ya tamamen normaldir ya da nonspesifik değişiklikler göstermektedir (66). Bu durumda konvansiyonel tetkikler ile (EKG, telekardiyografi vb.) ayırıcı tanıda çoğu kez objektif deliller tespit etmek mümkün olamamaktadır. Bu sorundan yola çıkılarak, ABD' de kurulan göğüs ağrısı izleme ünitelerinde bu olguların izlemlerinin yapılması ve bazı ileri tetkiklerinin yapılması hem tutar-etkinlik açısından faydalı bulunmuştur ve hem de akut miyokard enfarktüsü tanısının atlanması olasılığında azalmalar sağlanabilmiştir (67,68).

Göğüs ağrısının ayırıcı tanısında ülkemiz acil servis koşullarında benzer ve hatta başka yönleri olan problemler yaşandığı aşikardır. Ülkemiz koşullarında, iş gücünün batılı ülkelere göre nispeten ucuz olması tutar-yararlılık sorununda olayın boyutunu ikinci plana itse de, nüfusa oranla tam teşekküllü hastane yatağı sayısının kısıtlı olması soruna başka bir boyut kazandırmaktadır. Bu sebeple, tam teşekküllü hastanelere ait yatakların bu açıdan ekonomik olarak kullanımının getireceği faydalar açıktır. Ayrıca ülkemizde poliklinik koşullarında hasta değerlendirilmesi de hastane polikliniklerine yığılmalar sebebi ile zor koşullarda gerçekleştirilmektedir.

Ülkemizde, klinik pratikte acil serviste göğüs ağrısı sebebi ile değerlendirilen ancak ilk etapta akut koroner sendromu olmadığı düşünülen bir olgu genelde iki yaklaşımla değerlendirilebilmektedir. Bunlardan birincisi hastaların hastaneye yatırılarak gözlenmeleri ve gerekir ise yatmakta iken ileri tetkiklerin yapılmasıdır. Bu durum yukarıda sözü edildiği gibi belki de ciddi kardiyak problemi olmayan olgular tarafından çok değerli olan hastane yatağının işgal edilmesine neden olabilmektedir. İkinci bir yaklaşım ise hastada hayatı tehdit edecek akut koroner sendrom olmadığı yargısına klinik parametreler değerlendirilerek varmak ve daha sonra hastanın poliklinik kontrollerine gelmesi öğütlenerek evine gönderilmesi olmaktadır. Ancak bu tür bir yaklaşımın hekimin omuzlarına bindirdiği ağır sorumluluk yükü aşikardır. Eldeki klasik yöntemlere ve klinik parametrelere göre nadir de olsa akut koroner sendromların anamnez ve istirahat EKG' si ile atlanması olasıdır. Bu durumda yaşamsal tehlike içinde olan olgu evine daha sonra kontrole gelmek üzere gönderilmiş olacaktır. Ek olarak bu tür bir yaklaşım ile hastanın göğüs ağrısına neden olan patolojinin ne olduğunun kesin ayırıcı tanısı poliklinik ortamında yapılmak üzere ertelenmektedir ki bu durum zaten yoğun iş yükü olan hastane polikliniklerinin iş yükünün daha da artmasına neden olmaktadır. Ayrıca, polikliniğe daha sonra baş vurması önerilen hastaların kısa sürede poliklinik randevusu bulması olasılığı da her zaman yoğunluk sebebi ile gerçekleşmeyebilmektedir.

Yukarıda sayılan sebepler dolayısı ile, çoğu kurumunda göğüs ağrısı izleme ara birimleri olmayan ülkemiz koşullarında en ideal yaklaşımın, hasta henüz acil serviste iken hastanın risk değerlendirmesine tabi tutulması olduğu düşünülebilir. Doğal olarak bu tür bir risk değerlendirmesi için anamnez, basit kan tahlilleri ya da istirahat elektrokardiyografisi yeterli olamayacaktır. Riskli ve risk taşımayan olarak hastaların ikiye ayrılmasında, 15-20 dakikada sonuç alınabilen bir kan tahlili ideal gibi görünmektedir.

## AMAÇ:

Yukarıda adı geçen gerekçelerden yola çıkılarak bu tez çalışmasının birinci etabında troponin T ölçümlerinin akut koroner sendromu olmadığı düşünülen ve düşük dereceli anstabil anjina kliniği veren olgularda , adı geçen amaca ne derece hizmet edeceği irdelenmeye çalışılmıştır.

Anstabil anjina iskemik epizotları sırasında, yani indeks koroner arterde subtotal tıkanma varlığında, troponin T seviyelerinin yükselmesine neden olan hücre hasarlanmasının mekanizmasının, komplike olmuş trombüslü aterom plağından distale embolizasyon sonucu küçük damarlar seviyesinde meydana gelen tıkanmalara ikincil mikronekrozlar olduğu tahmin edilmektedir (44). İlk değerlendirmede akut koroner sendrom ile uyumlu bulguları olmayan ve düşük riskli anstabil anjina olduğu düşünülen bir hasta grubunda, trombüslü koroner arter darlığının az sayıda olabileceğinden yola çıkılarak hasta değerlendirmesine troponin T testinin negatif çıktığı olgularda stres test yöntemlerinin biri ile devam edilmesinin mantıklı bir tanısal yaklaşım olacağını düşünilerek bu tez çalışmasının ikinci evresinde olgular dobutamin stres testi ile değerlendirilmiştir.

Dobutamin stres ekokardiyografinin acil serviste bir tanı yöntemi olarak kullanımının sağladığı avantajlar şöyle sıralanabilir: uygulaması kolay olan bir tetkik yöntemidir ve hastalar tarafından tolere edilmesi rahattır (69,70). Dobutamin stres ekokardiyografinin sağladığı tanısal doğruluk derecesi koroner arter hastalığı tanısında kullanılan bir çok non invaziv fonksiyonel teste kıyasla eşit seviyede ve hatta üstündür (71). Daha önce yapılan çalışmalarda dobutamin stres ekokardiyografinin risk değerlendirilmesine olanak sağlayan fonksiyonel bir test olduğu ortaya konmuştur (72).

Acil servis koşullarında uygulanacak bir stres testi söz konusu olduğu zaman farmakolojik stres verici ajanlar daha avantajlı gibi gözükmektedir. Zira egzersiz stres testi için gerekli koşubandı ya da bisiklet acil servis ortamında yer kaplayan ve gürültüye neden olabilen araçlardır. Farmakolojik stres verici ajanlar için bu tür sorunlar söz konusu olmayacaktır. Ayrıca acil servise göğüs ağrısının korkusu ile başvuran olguların oldukça büyük kısmı anksiyete içinde olduğundan egzersiz yapabilen hasta sayısı nispeten az olabilmektedir. Farmakolojik stres tekniği ile yetersiz egzersiz sorunu ortadan kalkmaktadır. Bu sebeple bu tez çalışmasına egzersiz ekokardiyografi yerine dobutamin stres ekokardiyografi tetkik yöntemi olarak tercih edilmiştir.

## METODLAR:

### Çalışma grubu:

Çalışma hastaları, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine baş vuran 21 akut göğüs ağrısı olgusundan oluşmaktadır. Tüm olgular adı geçen acil serviste monitörlü gözlemlerde değerlendirilmiştir.

Tipik iskemik göğüs ağrısına eşlik eden objektif iskemi delili olan hastalar, akut koroner sendromlar ile uyumlu tipik EKG değişiklikleri olan olgular, miyokard enfarktüsü tanısı alan olgular ve yüksek riskli anstabil anjina pektoris olduğu düşünülen olgular (yüksek riskli anstabil anjina pektoris tanımı için bkz. tablo I) çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Bir olgu dışında tüm çalışma popülasyonunda istirahat elektrokardiyografileri tamamen normal bulunmuştur. Bir olguda ise lateral derivasyonlarda ST düzleşmesi tarzında nonspesifik ST-T değişikliği tespit edilmiştir.

Çalışma hastalarında tanınal EKG değişikliği olmaması, çoğu hastada ağrının atipik-orta derecede tipik anjinal ağrı olması, istirahat ağrılarının 20 dakikadan fazla devam etmemesi sebebi ile olgular ilk değerlendirmede klasik klinik parametrelere dayanarak düşük-orta riskli anstabil anjina grubuna girmektedir. Anstabil anjinada klasik parametrelere göre risk belirleme tablo I' de verilmektedir.

<b>Yüksek risk</b>	<b>Orta risk</b>	<b>Düşük risk</b>
20 dakikayı geçen tipik çok uzamış istirahat göğüs ağrısı	20 dakikayı geçen ama hasta görüldüğünde kaybolmuş olan tipik göğüs ağrısı	Daha önceden anjinal yakınmaları olan olgularda anjina sıklığı, ağırlığında artış meydana gelmesi
İskemi ile tetiklenmiş olması muhtemel pulmoner ödem	20 dakikayı geçen ama SL nitrata yanıt veren istirahat anjinası	Eskisine göre anjinanın daha düşük seviyede efor ile meydana gelmesi
İstirahatte 1 mm üzerinde ST depresyonu ile seyreden anjina	Nokturnal anjina	2 haftadan eski 2 aydan yeni anjina
Yeni ortaya çıkan ya da artış gösteren mitral yetmezliği varlığı	Dinamik T dalga değişikliklerinin varlığı	EKG' nin normal olması
S3 ya da rallerin varlığı	2 haftadır klas III-IV efor anjinası	
Anjinaya eşlik eden hipotansiyon	1 mm' den az ST depresyonu ile anjina	
	Yaşın 65 üzeri olması	

Tablo I: Braunwald' in tanımladığı anstabil AP risk derecelendirmesi tablosu.

Anjinanın tipiklik derecesinin değerlendirilmesinde göğüs ağrısının şu özellikleri göz önüne alınmıştır:

- Ağrının lokalizasyonu
- Ağrının yayılımı
- Ağrının niteliği
- Ağrının şiddetini arttırıp azaltan etmenler
- Eşlik eden semptomlar

Adı geçen 5 özellikten 4 ya da 5' ine sahip olan olguların göğüs ağrısı tipik anjina, 3 özelliğe sahip olanlar orta derecede tipik anjina ve 2 ya da daha az özelliğe sahip olanlar atipik anjina olarak değerlendirilmiştir. Çalışma grubunun demografik özellikleri ve başvurularındaki klinik parametreleri tablo II' de özetlenmektedir.

Yaş	52.6±9.7
Erkek cinsiyet	10 (% 47)
Diyabet	3 (% 14)
Hipertansiyon	12 (% 57)
Hiperlipidemi	3 (% 14)
Sigara	10 (% 47)
Ailede koroner arter hastalığı	2 (% 9.5)
Göğüs ağrısının niteliği	
Tipik	6 (% 29)
Orta	7 (% 33)
Atipik	8 (% 38)
Başvuruda EKG	20 olguda normal, 1 olguda nonspesifik değişiklikler

Tablo II: Olguların başvurularında temel özellikleri özetlenmektedir.

### Çalışma protokolü:

#### **EVRE I:**

Çalışma hastalarının anamnezleri alınmıştır. Göğüs ağrısının özellikleri ayrıntılı bir biçimde sorgulanarak yukarıda değinilen parametrelere göre göğüs ağrısı tipik, orta derecede tipik ve atipik olmak üzere sınıflandırılmıştır. Koroner arter hastalığı ile ilişkili risk faktörleri sorgulanmış ve kaydedilmiştir. Tüm olgulara ayrıntılı fizik muayene yapılmıştır. Tüm hastaların başvuruda, ağrısı devam etmekte ise ağrı esnasında ve ağrısı

olmasa bile her saat başı 12 derivasyon EKG kayıtları ve telekardiyografileri alınmıştır. Hastaların izlemi acil servisimizin monitörlü gözlem biriminde sürekli EKG ile gerçekleştirilmiştir.

Hastanemiz acil servisine göğüs ağrısı ile baş vuran tüm olgularda kardiyak enzim setinin çalışılması rutin olduğundan tüm olgularda CK, CK-MB ölçümleri için kan örneği baş vuruda alınmıştır. Henüz CK, CK-MB seviyelerinin yükselmemiş olabileceği göz önüne alınarak 4-8 saat sonra bu tetkikler tekrar edilmiştir.

Yukarıda sözü edilen öykü özellikleri ve konvansiyonel tetkikler ile anstabil anjina pektoris tanısı muhtemel olgularımızda tablo I' de gösterilen kriterler gereğince risk değerlendirmesi yapılmıştır.

Çalışmanın I. evresinde ek olarak tüm olgulara TROP T sensitive Rapid Test (Boehringer Mannheim) göğüs ağrısının başlangıcından sonraki 4-8 saatlik zaman diliminde uygulanmıştır. Testin sonucu, hastanın kliniğinden habersiz bir hekim tarafından yorumlanmıştır. Ek olarak, troponin T sensitive Rapid Test için örnekleme yapılırken Cardiac Reader (Boehringer Mannheim) cihazı ile kantitatif olarak miyogloblin seviyelerinin tespiti ve troponin T yatak başı test sonuçlarının aynı cihaz ile kontrol edilmesi amacı ile kan örneği alınmıştır. Bu aşamada, yatak başı troponin T testi sonuçları ile, Cardiac Reader cihazı vasıtası ile elde edilen sonuçların korelasyonunun tespit edilmesi hedeflenmiş olup, ek olarak, olası bir miyokardiyel nekroz varlığında, erken evrede en duyarlı parametrenin miyogloblin seviyeleri olduğu hatırlanarak miyogloblin seviyeleri ölçülmüştür. Miyogloblin seviyesi ölçümlerinin hedefi, erken evrede troponin T yükselmesi henüz meydana gelmemiş iken olası bir nekrotik sürecin tespitidir.

Çalışmanın bu evresinde seri elektrokardiyografi değerlendirmelerinde pozitif bulgu saptananların, kardiyak enzimleri pozitif olanların (CK>170 IU/dl ya da CK-MB>17 IU/dl), miyogloblin seviyeleri yüksek olanların (sınır noktası 75 ng/ml' dir) ya da TROP T sensitive Rapid Test sonucu pozitif olanların tanısının akut koroner sendrom olacağı kabul edilerek, bu hastalarda evre II' nin atlanarak koroner anjiyografi evresi olan evre III' e geçilmesi planlanmıştır.

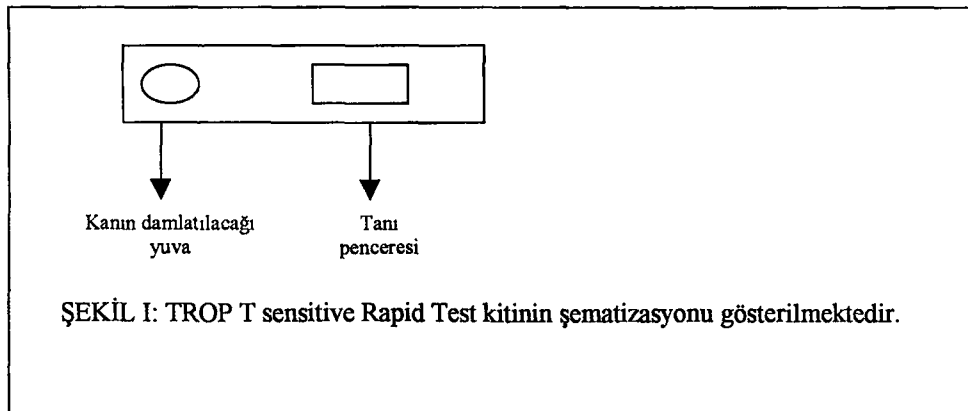
TROP T sensitive Rapid Test: Boehringer Mannheim firması tarafından üretilmekte olan bu yatak başı test kiti, immunolojik olarak tam kanda troponin T varlığını tespit etme prensibi ile kullanılmaktadır. Literatürdeki

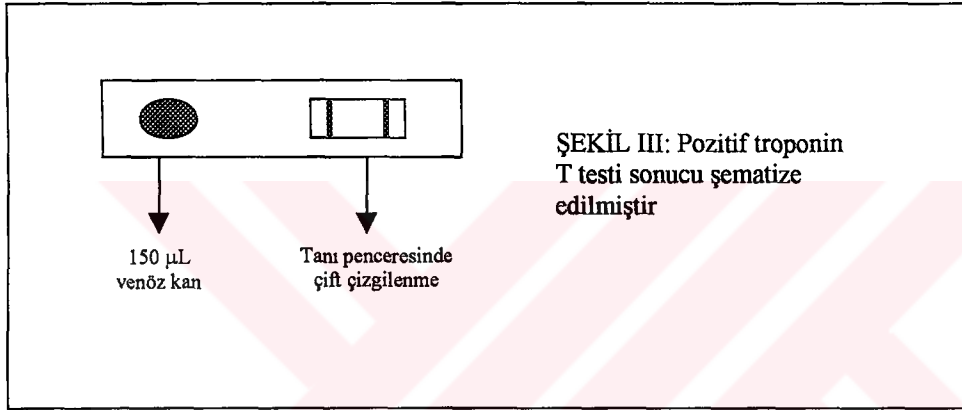
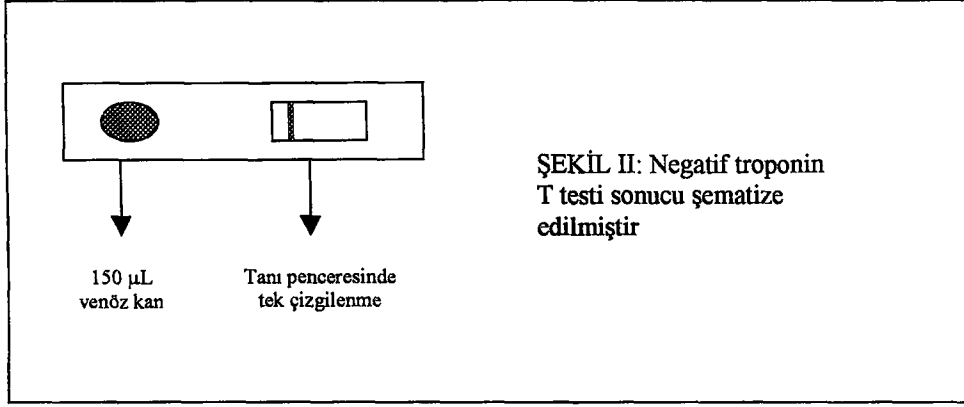
bilgilere paralel olarak üretici firma tarafından da testin amacının miyokardiyel hücre hasarının erken evrede tespiti olduğu bildirilmektedir.

Üretici firma tarafından testin pozitif olabilmesi için geçen sürenin göğüs ağrısının başlangıcından sonraki 2-8 saat olduğu bildirilmekte ve test pozitifliğinin 14 gün boyunca devam ettiği belirtilmektedir. Yani testin tanısal penceresi 2 saat ile 14 gün arasındadır.

Testin pratik uygulamasında, 150 µL venöz tam kan heparin ya da EDTA ile antikoagüle edildikten sonra kit üzerindeki yuvaya damlatılmaktadır. Kanın usulüne uygun olarak kite uygulamasını takiben 7-15 dakika içerisinde kit üzerindeki tanı penceresinden sonuç okunmaktadır. Testin geçerli olabilmesi için tanı penceresinde bir ya da iki adet çizgilenmenin tespit edilmesi gerekmektedir. Tanı penceresinde hiç çizgilenme olmaması durumunda testin geçersiz olması söz konusu olup yinelenmesi gerekmektedir.

Miyokard hasarının olmadığı durumlarda TROP T sensitive Rapid Test sonucunun negatif olması beklenmektedir ve bu durumda kanda troponin T miktarının mililitrede 0.1 ng altında olduğu üretici firma tarafından bildirilmektedir. Yarı kalitatif bir test kiti olan adı geçen kitede bu durum kendisini tanı penceresinde tek çizgilenme olarak belli etmektedir. Tanı penceresinde iki adet çizgilenme olması durumunda test pozitif olarak yorumlanacaktır ve bu durum kanda troponin T seviyesinin mililitrede 0.1 ng' dan yüksek olduğu anlamına gelmektedir. Testin yorumlanması şekil I, II ve III' de gösterilmektedir.





Testin immunolojik prensibi:

Test kiti kardiyak troponin T için spesifik olan iki monoklonal antikor içermektedir. Antikorlardan biri altın ile etiketlenmiş olup (gold-labelled) diğeri biyotininlenmiştir (biotinylated). Kite uygulanan kan örneğinde kardiyak troponin T mevcudiyetinde antikorlar ile troponin T arasında sandviç kompleksi meydana gelmektedir. Kan uygulaması sonrası eritrositler ayrılmakta ve plâzma tespit penceresine hareket etmektedir. Altın etiketli antikorun troponin T ile reaksiyonu varlığında pozitifliğe ait kırmızı çizilenme oluşmakta iken test negatif iken de testin geçerliliğini gösterir biçimde bağlı olmayan altın etiketli antikorlar tek çizilenmeyi meydana getirmektedir.



Kitin kompozisyonu Şu Őekildedir:

- Biotynilated monoclonal anti TnT antibodies: 0.23 µgr
- Gold labelled monoclonal anti TnT antibodies: 0.11 µgr
- Tampon maddeleri ve non reaktif komponentler: 2.3 mg

Cardiac Reader Cihazı: Boehringer Mannheim firması tarafından Őretilmekte olan bu cihaz lensli bir CCD fotosensör olup, bu cihaz vasıtası ile troponin T seviyeleri 14 dakikada tespit edilmektedir. Troponin T seviyeleri kanda 0,1-3 ng/ml seviyelerinde bulunduğu zaman bu cihaz vasıtası ile kantitatif değerlendirme yapılmaktadır. Normal olarak kanda kardiyak troponin T seviyeleri negatif olmalıdır ve pratik olarak bu değer 0.1 ng/ ml altında olduğu zaman cihaz tam değerini vermese bile sonucu negatif olarak okumaktadır. İmmunolojik açıdan, troponin T tespitinde bu tetkikte de altınla etiketlenmiş teknoloji kullanılmaktadır. Aynı cihaz ile aynı örnek Őzerinde miyogloblin seviyeleri 30-700 ng/ml aralığında kantitatif olarak ölçŐlebilmektedir. Sınır noktası olarak miyogloblin değerlerinin 75 ng/ml altında bulunması gerektiği bildirilmektedir.

## **EVRE II:**

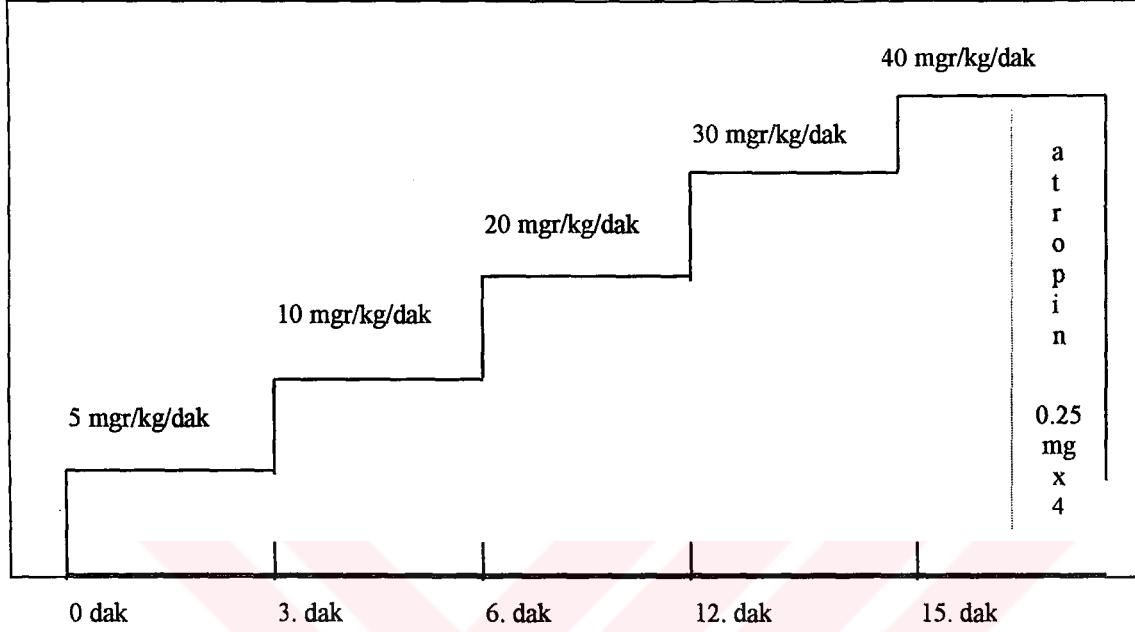
Evre I' i geçen hastalar (seri EKG izlemlerinde iskemi ile uyumlu olabilecek dinamik değerlikleri olmayan, gōđüs ağrısının orijinini açıklayacak koroner arter hastalığı dıŐ patoloji tespit edilmemiş olan, kardiyak enzimleri, miyogloblin seviyeleri normal ve troponin T yatak baş testi negatif olan) alıŐmanın II evresinde dobutamin stres ekokardiyografi ile deđerlendirilmiŐlerdir.

Görüntülemeye Acuson 128 x/P ve Schimatzu ekokardiyografi cihazları kullanılmıŐtır. İŐlem, taŐınabilir olan cihazlar ile acil servis monitörlŐ gözlem biriminde yatak baş olarak gerçekleştirilmiştir. İstirahat görüntüleri ve stres sırasında elde edilen görüntüler gerçek zamanlı (real time) olarak yorumlanmıştır.

Dobutamin stres protokolŐ olarak standart dobutamin stres protokolŐ uygulanmıştır. Uygulanan protokol Şekil IV' de Şematize edilmektedir.

Dobutamin stres protokolŐ uygulamak sureti ile elde edilen iş yükünün yeterliliği, yaşa göre beklenen kalp hızının (220-yaş atım/dakika) % 85' inin elde edilip edilememesine göre değerlendirilmiştir. Protokol uyarınca

maksimum dobutamin dozu olan 40  $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dakika}$  dozunda dobutamin infüzyonunun 3-5 dakika süre ile verilmesine rağmen hedeflenen kalp hızına ulaşılamaması durumunda atropin eklemesi gerçekleştirilmiştir.

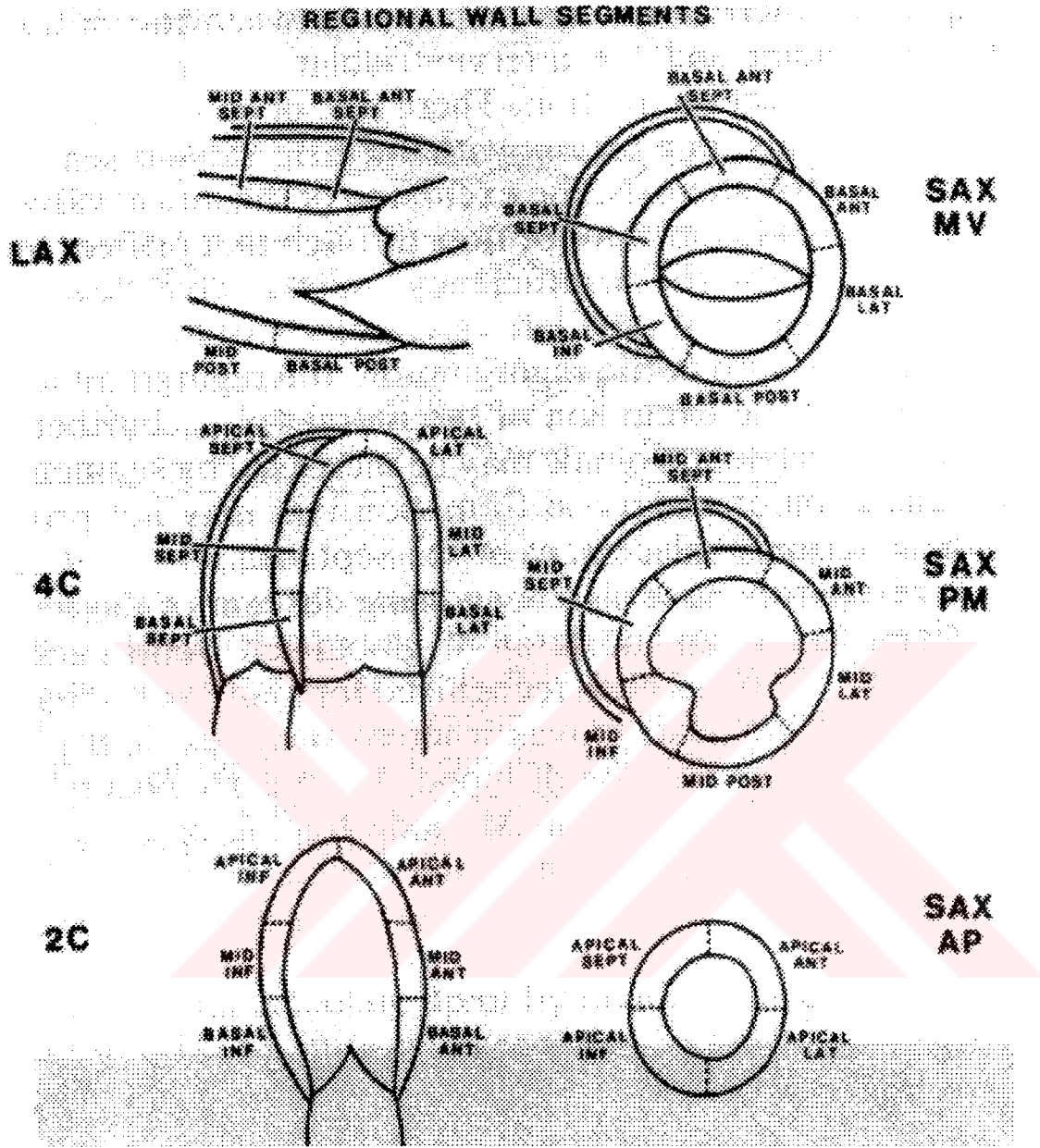


ŞEKİL IV: Dobutamin stres protokolü şematize edilmektedir.

Stres öncesi ve stres sırasındaki görüntülerin değerlendirilmesinde sol ventrikül duvarlarını 16 segmente ayıran ve “American Society of Echocardiography” tarafından önerilen model esas alınmıştır. Her bir segment hareketi müstakilen değerlendirilmiştir. Bu model şekil V’ de sunulmaktadır.

Stres verilmesi öncesi ve her dobutamin doz artımı periyodu sonunda tüm sol ventrikül duvar segmentleri ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeler sırasında sol ventrikül segmentleri parasternal uzun eksen, parasternal kısa eksen, apikal 4 boşluk, apikal 2 boşluk ve apikal uzun eksen tomografik kesitlerinden elde edilen görüntüler yorumlanmıştır.

Özellikle apikal 4 boşluk görüntülemeye lateral rezolüsyon zayıf nedeni ile sağlıklı değerlendirilmeyebilen lateral duvar hareketlerinin diğer tomografik kesitlerde net olarak görüntülenmesine özel çaba sarf edilmiştir. Bu şekilde hasta başına en az 12 segmente ait kaliteli ve yorumlanabilir görüntü elde edilmesi hedeflenmiştir.



ŞEKİL V: American Society of Echocardiography tarafından önerilen 16 segmentli sol ventrikül modeli gösterilmektedir.

LAX: Parasternal uzun aks

SAX MV: Mitral kapak seviyesinde kısa aks

4C: Apikal 4 boşluk

SAX PM: Papiller adaleler seviyesinde kısa aks

2C: Apikal 2 boşluk

SAX AP: Apikal seviyede kısa aks

Stres öncesi görüntülerde hiçbir hastada lokal duvar hareket bozukluğu olmaması öngörülmüştür (çalışma grubu olarak seçilen hasta grubu daha önce miyokard enfarktüsü geçirmemiş olguları içermekte idi) ve stres öncesi görüntülerde lokal duvar hareket bozukluğu tespiti durumunda hedef noktaya ulaşılmış olacağı varsayılarak sonucun ekokardiyografi kolunda pozitifite olarak yorumlanmıştır ve direkt olarak koroner anjiyografi evresi olan evre III' e geçilmesi planlanmıştır.

Dobutamin stres uygulaması sırasında, iskemik olmayan miyokard segmentlerinin kinetiklerinde, dobutamin doz artımına paralel olarak kademeli bir biçimde artış olması normal yanıt olarak değerlendirilmiştir. Sol ventrikül global sistolik fonksiyonu vizüel olarak her dobutamin dozunda değerlendirilmiştir ve kademeli olarak ejeksiyon fraksiyonunun artması normal yanıt için koşul olarak kabul edilmiştir.

Stres sırasında elde edilen görüntülerde diğer miyokard segmentlerine kıyas ile inotropide beklenen artışın meydana gelmemesi, hipokinezi, akinezi ve diskinezi gibi yeni duvar hareket anormalliklerinin ortaya çıkması pozitif test sonucu olarak yorumlanmıştır (posterobazal segment istisna olmakla birlikte en az bir segmentte duvar hareket anormalliği gelişmesi yeterli olarak kabul edilmiştir) . Bir istisna olarak sol ventrikül posterobazal segmentine ait inotropi artımı meydana gelmemesi, bu kriterin yalancı pozitiflik değerinin fazla olarak bildirilmesi sebebi ile pozitifite kriteri olarak yorumlanmamıştır (1).

### **EVRE III:**

Evre III' de troponin T testi ve dobutamin stres ekokardiyografi ile elde edilen bulguların, koroner anatomi ile ne derece korele olduğu irdelenmiştir. Bu sebeple çalışmaya dahil edilen tüm olgulara selektif koroner anjiyografi uygulanmıştır. Koroner anjiyografi sonuçları sine film üzerinden vizüel kalitatif değerlendirme esas alınarak hastanın kliniğinden ve troponin T ile dobutamin stres ekokardiyografi sonuçlarından habersiz bir hekim tarafından yorumlanmıştır.

Koroner anjiyografi sine filmlerinin incelenmesinde, vizüel değerlendirmede, koroner arter çapını % 50 ya da daha fazla daraltan lezyonların tespiti durumunda, iskemiden sorumlu olması muhtemel koroner arter hastalığı

varlığı tanısı konmuştur. Koroner arter hastalığı olmayan ve koroner arterleri anjiyografide tamamen normal olan olgularda, ağrının sebebi olarak koroner iskemi tamamen dışlanmış olarak kabul edilmiştir. Koroner arterlerinde çap olarak % 50' nin altında aterom plağı olan olgularda ise koroner arter hastalığı tanısı konmuştur ve acil servise baş vuruya neden olan göğüs ağrısının kökeninde komplike olmuş plağın koroner anjiyografi yapıldığı sırada stabilize olmuş olabileceği ihtimali göz önünde bulundurularak bu hastalar ile ilgili nihai yorum evre IV olan izlem periyodu sonrasında yapılmıştır.

Koroner anjiyografi sonuçlarına göre koroner anatomisinin gerektirdiği uygun tedavi yöntemleri uygulanmıştır.

#### **EVRE IV:**

Çalışmanın son evresi izlem periyodu olup olguların klinik kontrollerdeki özelliklerinin takibi amaçlanmıştır. Tüm olgular, majör ya da minör kardiak olayların gelişip gelişmeyeceğinin tespiti amacı ile takip edilmişlerdir.

#### **İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME:**

Göğüs ağrısı ile acil servise baş vuran olgularda, anamnez, 12 derivasyonlu EKG ve telekardiyografi ile objektif delil elde edilemediği durumlarda, koroner patoloji tanısı koymada (koroner anjiyografi bulgularına kıyas ile ya da izlem periyodunda minör ya da majör kardiak olay meydana gelip gelmemesi ile kıyas ile) ya da bu tanının dışlanmasında troponin T testi ve dobutamin stres ekokardiyografinin sensitivitesi, spesifitesi ve tanıda doğruluk değeri belirlenmiştir.

Hastaların yaşları ortalama ve standart sapma olarak belirtilmiş ve olguların demografik özellikleri yüzde olarak verilmiştir.

#### **SONUÇLAR:**

EVRE I Sonuçları: Hastaların anamnez özelliklerine göre ve yukarıda belirtilen kriterler kullanılarak 6 olguda (% 29) göğüs ağrısı anjina için tipik, 7 olguda (% 33) göğüs ağrısı anjina için orta derecede tipik ve 8 olguda (% 38) göğüs ağrısı anjina için atipik olarak sınıflandırılmıştır. Hastaların risk faktörlerini de içeren demografik

özellikleri tablo II' de belirtilmiştir. Göğüs ağrısının başlangıcı ile acil servise baş vuru arasında geçen ortalama süre  $2.3 \pm 0.8$  saat olarak tespit edilmiştir.

Tablo I' de verilen kriterlere göre hasta grubumuzda tüm olgular orta ve düşük riskli anstabil anjina pektoris kliniği veren grubu girmekte olup, yüksek riskli olan olgular akut koroner sendrom tanı spektrumu içinde ele alınıp çalışmadan dışlanmıştır. Çalışma grubunun geneli EKG bulguları ve ağrının seyri açısından düşük riskli sınıfa uymakla birlikte 4 olguda yaşı 65 üzeri olması sebebi ile bu olgular orta derecede riskli gruba dahil olmuşlardır. Çalışma grubunu teşkil eden 21 olgunun 20' sinde EKG tamamen normal olup, elektrokardiyografik olarak iskemi mevcudiyetine ait objektif delil tespit edilmemiştir. EKG' si normal olmayan bir olguda da sadece lateral derivasyonlarda T dalgası düzleşmesi biçiminde non spesifik değişiklikler kaydedilmiştir. Hiçbir olguda, seri EKG izlemleri sırasında dinamik EKG değişikliği meydana gelmemiştir. Hiçbir olguda fizik muayenede ağrı ile eş zamanlı S3 ya da S4 duyulması, geçici mitral yetmezliği üfürümü gibi anjina sırasında tespit edilebilecek fizik muayene bulguları saptanmamıştır.

Olguların kardiyak enzim sonuçlarının tespitinde normal sınırları geçen hiçbir olgu olmamıştır ve total CK seviyeleri  $130 \pm 25$  olarak tespit edilir iken CK-MB değerleri ise  $12 \pm 4.5$  seviyelerinde ölçülmüştür.

Bu ana kadar sayılan kriterler açısından çalışma grubu hastaları içerisinde çalışmayı evre I' den anjiyografi evresi olan evre III' e direkt olarak geçirecek kriter tespit edilmemiştir.

Göğüs ağrısından başlangıcından itibaren 4-8 saat içinde çalışılması hedeflenen yatak başı troponin T testi olgularda göğüs ağrısından sonra ortalama  $6 \pm 1.5$  saat içerisinde çalışılmıştır. Hiçbir olguda troponin T yatak başı testinde pozitiflik tespit edilmemiştir.

Cardiac Reader cihazı ile çalışılan 16 olgunun tümünde troponin T seviyeleri  $0.1 \text{ ng/ml}$ ' nin altında tesbit edilmiştir (bu değerler miyokard hasarlanmasının varlığı yönünden negatif olarak kabul edilmektedir). Cardiac Reader cihazı ile elde edilen miyogloblin ölçümleri tablo III' de gösterilmektedir.

9 olguda	Miyogloblin<30 ng/ml
7 olguda	37.57±9.44 ng/ml*

Tablo III: Miyogloblin seviyeleri özetlenmektedir.

\*(Normal miyogloblin değeri için sınır noktası 75 ng/ml' dir)

Adı geçen özelliklere dayanarak çalışma grubuna dahil olan tüm hastalarda incelemeler, çalışma protokolü uyarınca evre II' ye geçilerek devam ettirilmiştir.

EVRE II Sonuçları: Acil servise baş vuru sonrasında dobutamin stres ekokardiyografiye başlanması 7±1.5 saat içinde gerçekleşmiştir. Bu süreç, troponin T çalışmasının yapılabilmesi için öngörülen zorunlu periyodun beklenmesi sebebi ile gerçekleşmiştir. Dobutamin stres testi hasta başına ortalama 35±3 dakikada gerçekleştirilmiştir (Bu süre sadece test için harcama süre olup test öncesi düzeneklerin hazırlanması için harcanan süre hesaba katılmamıştır).

Evre II' ye geçilmesi öncesi hiçbir olguda oral uzun etkili antianjinal tedavi uygulaması yapılmamıştır. Acil servis hekimlerinin değerlendirmesi sonucunda 21 olgunun 17' sinde intravenöz nitrogliserin uygulaması gerçekleştirilmiş olup, adı geçen tedavi uygulaması testten 1 saat önce kademeli olarak sonlandırılmıştır. Yine acil servis hekimleri tarafından 14 olguda intravenöz heparin uygulaması başlanmış olup test sonucunun negatif olduğu görülene kadar bu uygulamaya devam edilmiştir. Hiçbir olguda, acil servise baş vuru öncesinde antihipertansif amaçlı olarak kalsiyum antagonisti ya da beta bloker ilaç kullanım öyküsü mevcut değildir.

Elde edilen istirahat görüntülerinde, lokal duvar hareket bozukluğu hiçbir olguda tespit edilmemiştir. Bu sebeple hiçbir olguda stres çalışması yapılmaksızın anjiyografi evresi olan evre III' e direkt geçiş söz konusu olmamıştır.

Çalışma protokolüne göre, görüntüleme kalitesi açısından, 16 sol ventrikül segmentinden hasta başına en az 12' sinde nitelikli görüntü elde edilmesi hedeflenmekle birlikte, çalışmanın yürütüldüğü Acuson 128/xP ve Shimatsu ekokardiyografi cihazları ile hasta başına ancak 11±2 sayıda sol ventrikül segmentinde kaliteli görüntü elde edilebilmiştir.

Tüm çalışma grubunda, hedef kalp hızı olan yaşa göre maksimum kalp hızının % 85' i elde edilmiştir. Ancak, sadece 12 olguda adı geçen kalp hızı hedefi sadece dobutamin infüzyonu ile elde edilebilmiştir. Diğer hastalarda ise, atropin uygulaması ile hedefe ulaşılmıştır.

Dobutamin stres ekokardiyografi testinde 3 olguda pozitiflik meydana gelmiştir. Bunlardan birinde, lokal duvar hareket bozukluğu meydana gelmemesine rağmen, çok tipik anjinal vasıfta göğüs ağrısının kalp hızı 120/dak iken meydana gelmesi ile pozitiflik gelişmiştir. Bir olguda 40 µgr/kg/dak dozunda dobutamin infüzyonu devam etmekte iken ve kalp hızı 135 atım/dakika iken, apikoseptal ve mid septal segmentte hipokinezi meydana gelmesi sebebi ile pozitiflik gerçekleşmiştir. Diğer olguda ise 20 µgr/kg/dakika dozunda dobutamin infüzyon uygulaması sırasında, 110 atım/dakika kalp hızı mevcut iken, inferolateral duvarların tüm segmentlerinde ağır hipokinezi meydana gelmesi ve kalp hızının aniden 60 atım/dakikaya düşmesi sebebi ile pozitiflik gerçekleşmiştir. Dobutamin stres uygulaması sırasında gözlenen istenmeyen etkiler ve sıklıkları tablo IV' de gösterilmektedir.

	Dobutamin 40 µgr/kg/dak + atropin (%)
Tüm yan etkiler	35
Majör yan etkiler	0
Fatal MI	0
Nonfatal MI	0
Anksiyete/tremor	6 (% 28)
Göğüs ağrısı*	12 (% 57)
Ventriküler erken vuru tetiklenmesi	3 (% 14)
Baş ağrısı	2 (% 9)
Bulantı	5 (% 23)
Çarpıntı	21 (% 100)
Flushing	1 (% 4)
Fenalık hissi	15 (% 71)

TABLO IV: Dobutamin stres uygulaması sırasında meydana gelen istenmeyen etkiler ve sıklıkları gösterilmektedir.

*\*Bir olgu dışında, meydana gelen göğüs ağrısı yakınmalarına eşlik eden duvar hareket anormalliği gözlenmemiş olup, olguların tarif ettikleri ağrı anjinal yakınma için atipik olduğundan test sonuçlarının yorumlanmasına pozitiflik kriteri olarak değerlendirilmemiştir.*

EVRE III Sonuçları: Çalışma protokolü uyarınca evre II' de dobutamin stres ekokardiyografi sonuçlarından bağımsız olarak tüm olgulara selektif koroner anjiyografi uygulanmıştır. Koroner anjiyografide elde edilen sine filmleri, hastanın kliniğinden ve dobutamin stres ekokardiyografi sonuçlarından habersiz kardiyologlar tarafından kalitatif olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmeler sonucunda 4 olguda, en az bir koroner arterde çap olarak % 50 ve üzeri darlık yaratan lezyonlar tespit edilmiştir. Koroner anjiyografide ciddi koroner



arter darlığı tespit edilen olguların koroner anatomileri ile ilgili bilgiler ve bu olguların dobutamin stres ekokardiyografi sonuçları tablo IV' de özetlenmektedir.

Olgular	Koroner anatomi	Stres ekokardiyografi sonuçları
1. olgu	Mid LAD % 50 darlık	Apikoseptal ve mid septal hipokinezi
2. olgu	LAD % 70, Cx % 90, RCA % 80 darlık	İnferolateral ağır hipokinezi ve stres sırasında kronotropik deselerasyon
3. olgu	LAD % 70, Cx % 70, RCA % 80 darlık	Duvar hareket bozukluğu olmamasına rağmen kalp hızı artımı ile tipik anjinal ağrı tetiklenmesi
4. olgu	LAD % 60, Cx % 70, RCA % 50 darlık	Negatif dobutamin stres ekokardiyografi (stres sırasında tetiklenen atipik göğüs ağrısı dışında)

TABLO IV: Koroner anjiyografide ciddi koroner arter darlığı tespit edilen olguların koroner anatomileri ile ilgili bilgiler ve bu olguların dobutamin stres ekokardiyografi sonuçları gösterilmektedir.

Koroner anjiyografide 4 olguda tespit edilen kritik koroner arter darlıklarına ek olarak 5 olguda da en az bir koroner arterde aterom plakları (çap olarak koroner arterleri % 50' den az daraltan lezyonlar) tespit edilmiştir. Bu olgularda tespit olunan darlıkların iskemiden sorumlu olamayacağı yargısına varılmıştır. Adı geçen bu 5 olgunun koroner arter anatomileri tablo V' de sunulmaktadır.

3 olguda	LAD plaklı*
1 olguda	LAD ve CX plaklı
1 olguda	RCA plaklı

Tablo V: Koroner anatomilerinde ciddi darlıkları olmayan olgular.

\* Koroner arter plağı olarak lümeni % 20' den az daraltan lezyonlar tanımlanmıştır.

Bu sonuçlara göre dobutamin stres ekokardiyografinin adı geçen hasta grubunda tanı spesifitesi, sensitivitesi ve dobutamin stres ekokardiyografinin tanıda doğruluk değeri tablo VI' da gösterilmektedir. Dobutamin stres ekokardiyografi sonuçlarının pozitif olarak yorumlandığı 3 olgunun 3' ünde de koroner anatomide, koroner kan akımını ciddi derecede kısıtlayacak (çap olarak % 50 ve üzeri darlık) lezyon tespit edilmiş olup, yalnızca

pozitiflik tespit edilmemiştir. Bu durumda dobutamin stres ekokardiyografinin spesifitesi % 100 olarak tespit edilmiştir. Buna karşılık, dobutamin stres ekokardiyografi sonuçları iskemi açısından negatif yorumlanan bir olguda, Cx' de % 70, LAD' de % 60 ve RCA' da % 50 darlık tespit edilmiştir. Bu durumda dobutamin stres ekokardiyografi sensitivitesi % 75 seviyesinde kalmıştır. Hasta grubunda dobutamin stres ekokardiyografi ile yanlış tanı almış tek bir olgu bulunmakta olup (anjiyografide ciddi darlıkları olduğu halde dobutamin stres ekokardiyografi sonucu negatif olan olgu) tanısal doğruluk derecesi % 95 olarak hesap edilmiştir.

Sensitivite	% 75
Spesifite	% 100
Tanıda doğruluk	% 95

TABLO VI: Dobutamin stres ekokardiyografi ile tanıda doğruluk, sensitivite ve spesifite

EVRE IV Sonuçları: Evre III' de uygulanan koroner anjiyografi sonuçlarına göre çok damar hastalığı tespit edilen 3 olgu koroner arter by-pass cerrahisi ile revaskülarize edilmiş olup, LAD' de % 50 darlık tespit edilen tek olgu için tıbbi tedavi ile izleme karar verilmiştir. Diğer çalışma grubu hastaları uygun medikasyonlar ile izlenmişlerdir.

Evre IV' de olgular,  $4.3 \pm 1.6$  ay izlenmişlerdir. Bu izlem süresince koroner anjiyografi sonrasında cerrahi revaskülarizasyon kararı dışında hiçbir olguda majör kardiyak olay meydana gelmemiştir.

#### TARTIŞMA:

Acil servise göğüs ağrısı ile yapılan baş vurular, tam teşekküllü hastanelere ait acil servislere yapılan baş vuruların geneli içinde önemli yere sahiptir. Göğüs ağrısı yakınması hem sık karşılaşılmaması sebebi ile ve hem de bazı durumlarda hayatı tehdit edebilecek bir çok hastalığın belirtisi olması sebebi ile problem teşkil etmektedir. Göğüs ağrısı ile acil servislere başvuran olguların değerlendirilmesinde ileri incelemeler, seçici davranılarak

olguların bir kısmına yapılmalıdır. Zira, ulusal kaynakların ve sağlık kurumlarının öz kaynaklarının ekonomik olarak kullanılması gerekmektedir. Bu anlayışa göre hem incelemeler ucuz olmalı ve hem de yetişmiş insan kaynakları verimli olarak kullanılmalıdır. Ancak göğüs ağrısı yakınmasının değerlendirmesinde adı geçen unsur her zaman gözletilememektedir. Zira göğüs ağrısı, kalp hastalığı korkusunu beraberinde getirmesi sebebi ile hastalar tarafından bazı durumlarda gereğinden fazla ciddiye alınmakta ve acil servislere gerçekte önemli patolojileri olmayan olgular tarafından yoğun müracaatlara neden olmaktadır. Benzer biçimde göğüs ağrısını değerlendirmek durumunda olan hekimlerde de göğüs ağrısının altında yatabilecek ciddi patolojilerin tanımlanabilmesi korkusu da yaygındır. Bu nedenler ile göğüs ağrısı bir çok örnekte fonksiyonel olduğu halde ya da hayati bir patolojiye delalet etmediği halde gereğinden fazla tetkik edilebilmektedir. Böylece hem iş gücü kaynakları ve hem de tanısal incelemeler sıklıkla istismar edilebilmektedir. Öte yandan, göğüs ağrısı asla hafife alınabilecek bir semptom olarak değerlendirilemez. Bu durumda pratik uygulamada en önemli unsur, minimal maliyet ve zaman harcaması ile göğüs ağrılarının güvenli bir biçimde ayırıcı tanısının yapılması veya en azından erken vadede göğüs ağrısının hayatı tehdit eden bir patolojiden mi değil mi sorusunun yanıtının verilebilmesidir.

Günümüzde, risk taşıyan ve taşımayan olguların birbirlerinden ayırt edilmesini güvenli bir biçimde sağlayabilecek ideal bir yöntem henüz ortaya konamamış olmakla birlikte, teknolojinin gelişimine paralel olarak bazı tanı yöntemleri minimum maliyetle ideale yakın sonuçlar verebilir hale gelmiştir (73). Bunun çalışma konumuz ile ilgili en yakın örneği ultrasound teknolojisinde meydana gelen ilerlemeler vasıtası ile ekokardiyografinin yatak başı uygulanan ucuz bir yöntem halini almasıdır. Gelişmelere paralel olarak ekokardiyografi cihazlarının seri üretimlerinde de artış meydana gelmiş, cihazlar nispeten ucuzlamış ve bir çok kurumda bu tür cihazlar kullanılabilir hale gelmiştir. Ülkemiz koşullarında da ekokardiyografik tetkik gerçekleştirebilen hastane ve ünitelerin sayısı giderek artmakta olup, bazı kurumlarda hastanenin bir çok bölümlerinde müstakil olarak cihaz bulundurulabilmesi olarak dahilindedir. Yine ülkemiz koşullarında ekokardiyografik tetkik gerçekleştirebilen deneyimli hekimlerin sayısında meydana gelen artışlar da en önemli kaynak olan yetişmiş eleman sorununu giderek ortadan kaldırmaktadır. Bu gerekçeler, ekokardiyografinin acil servis koşullarında rahatlıkla kullanılabilmesi sahalar yaratmaktadır.

Ekokardiyografi doğası gereği kalbin bir çok fonksiyonunu incelemeye olanak verdiği için, bir çok başka yöntemle de kombine olarak kullanılabilir. Stres verici ajanlar ile kombinasyonu yepyeni pekçok tanısal inceleme yöntemi doğurmuş olup, bu yöntemlerin daha önce pekçok sahada güvenli bir biçimde

kullanılabileceği ve bir çok klinikte rutin kullanıma girdiği bir gerçektir. Acil servis koşullarında stres ekokardiyografi kullanımı da henüz yaygın olmayan ancak yaygınlaşması için belki de hiçbir engel taşımayan bir hadisedir. Halihazırda ülkemizde bir çok hastanede ekokardiyografi cihazı bulunmasına rağmen sadece acil servislerde kullanılmak üzere bir cihazın ayrılamıyor olması temel engelleyici bir unsur gibi görünse bile gelecek yıllarda kurumların kullandığı cihazların sayısında daha da artış olacağı çok muhtemeldir. Bu durumda, irdelenmesi gereken nokta bu yöntemlerin acil servis koşullarında nasıl hizmete verimli olarak sokulacağı ve pratik tıp uygulamalarında hekime ve hastaya bu yöntemler ile ne derece avantajlar sağlanabileceğidir.

Ekokardiyografi uygulamalarında uygulamayı gerçekleştirecek yetişmiş eleman gereği tartışılmaz bir unsurdur. Ancak tanısal çalışmalarda kullanılabilecek bir çok kan analizleri hem yetişmiş eleman koşulunu gerektirmemekte ve hem de tarama testi konumunda daha kolay olarak kullanılabilir. Bu objektiften yola çıkılarak özellikle kardiyolojik patolojilerin tespitinde tarama testi olarak ya da risk değerlendirmede kullanmaya yönelik bir çok kan analizi geliştirilmeye çalışılmaktadır. Bu tetkikler arasında, kardiyak enzimlerin kullanımı artık bir tıp klasiği olmuştur ve bir çok tanının konmasında (akut miyokard enfarktüsü gibi) tanı kriterleri arasında yerlerini almışlardır. Ancak konvansiyonel olarak kullanılmakta olan kan analizleri günümüz hekiminin tanıya varmada tüm gereksinimlerini karşılayamamaktadır. Son yıllarda kullanımı giderek yaygınlaşan kardiyak troponin T ve I tespitine yönelik testler ise yeni ufuklar açmıştır. Bu testler ile çok cüzi miktardaki miyokardiyel hasarlanmalar bile ortaya çıkarılabilmekte olup, böylece risk değerlendirmelerinde yeni yönelimler kazanılmıştır. İlerideki yıllarda troponin testlerinin, kardiyak enzim testlerine benzer şekilde tanısal kriterler halini alması muhtemeldir. Göğüs ağrısı ile yapılan acil servis baş vurularında hastaların rutin olarak kardiyak enzimler ile değerlendirilmesi günümüzde nasıl yaygınlaşmış ise yakın gelecekte troponin testlerinin de yaygınlaşacağı aşikardır. Üstelik, troponin testleri daha küçük miktarlarda miyokard hasarını da tespit edebildiğinden tarama testi olarak kullanıma kardiyak enzimlerden daha uygundur.

Yukarıda adı geçen gerekçelerden ötürü, bu tez çalışmasında acil servise göğüs ağrısı ile başvurunun değerlendirilmesinde, troponin T testi ve dobutamin stres ekokardiyografi kombinasyonunun klasik yöntemlere eklenmesinin getirdiği yararlar incelenmeye çalışılmıştır. Bu çalışmada marker ölçümlerinin gerçekleştirildiği Cardiac reader cihazının aynı örnekte miyogloblin ölçümü de yapabiliyor olması, biyokimyasal değerlendirilmelr kolunda avantaj teşkil etmiştir. Miyogloblin ölçümleri vasıtası ile erken evrede miyokard hasarlanmasının gösterilmesinde duyarlılığın artımı hedeflenmiştir. Asıl hedef bu testlerin klasik ve basit laboratuvar yöntemlerine

ilave olarak kullanımı ile hastalar henüz acil serviste iken kesin kardiyak tanıya yönelimin gerçekleşebilip gerçekleşemeyeceğinin tespiti. Bu durumda esas olarak, bu testlerde negatif sonuçlar alınan hastaların risk taşımayan hastalar olduğunun ispat edilmesidir. Bu suret ile hastaların acil servise baş vurularını takip eden saatler içinde prognozları kesin tespit edilebilecek ve hastanelerin daha ileri tetkik yöntemleri ve yataklarının daha verimli kullanımı sağlanabilecektir. Acil servise baş vuruyu takip eden saatler içinde prognozu değerlendirilebilen bu tür hastalar tarafından hastanenin poliklinik olanakları işgal edilmemiş olacaktır. Ek olarak, acil serviste yapılan komplike olmayan, ucuz ve güvenilir sonuç veren ileri incelemeler ile değerlendirilen hastanın prognozunun kesine yakın tespiti ile hekimlerin tanısal hata yapma riskleri azalacak ve akut koroner problemi olan olguların gözden kaçıp hata ile evlerine yollanmalarının önüne kaynakla israf edilmeden geçilmiş olacaktır.

Bu amaçlara hizmet etmek üzere çalışmamızda troponin T yatak başı kalitatif ölçümü, miyogloblin seviyelerinin ölçümü ve dobutamin stres ekokardiyografi kombinasyonu sureti ile başarılı sonuçlar elde edebilmiştir. Örneğin, tüm hastalarda troponin T ve miyogloblin testleri negatif çıkmış olup bu hastalarda uzun vadede majör olay gerçekleşmemiştir. Olaya bu açıdan bakıldığında eğer acil servis koşullarında sadece eve kimin gönderileceği kimin ise hastaneye yatırılması gerektiği sorusunun yanıtı aranmakta ise troponin T kalitatif testi negatif çıkan tüm olguların eve kısa süre izlem sonrasında gönderilebileceği yanıtı verilebilecektir. Bu aşamada miyogloblin ölçümünün kombinasyonu koşul olarak gözükmemekle birlikte çok erken saatlerde ölçüm söz konusu ise eldeki bilgiler ışığında test duyarlılığını arttırmada fayda sağlayabilir. Ancak bu çalışmada göğüs ağrısının başlangıcından sonraki 4-8 saatlik periodda yapılan ölçümlerde miyogloblinin ek olarak ölçümü sonuçları değiştirmemiştir. Bu olay, adı geçen periodda hastaların tümünün troponin T için tanısal pencerede olması sebebi ile gerçekleşmiş olabilir. Troponin T testi negatif çıkan olguların eve gönderilebileceği yargısına varılır iken iken yola çıkılan bilimsel objektif şudur. Troponin T testinin pozitif hale gelmesi için gerekli koşulun mikro miyokard nekrozları olduğu ve bunun da ancak ve ancak trombüslü bir epikardiyel koroner arter lezyonu varlığında distale embolize olan küçük pıhtı parçalarının mikrosirkülasyonda meydana getireceği mikroenfarktlar ile gerçekleşmekte olduğu ortaya konmuştur. Yani pratik olarak bir koroner arterde ciddi darlık olsa bile bu koroner arter lezyonunda trombüs yok ise bir başka deyiş ile bu koroner arter lezyonu aktif hale gelmemiş ise troponin T yükselmesi beklenmemektedir. Dolayısı ile troponin T testinin negatif olduğu durumlarda o hastada koroner damar hastalığı olsa bile anstabil plak morfolojisi olmadığı söylenebilir. Bu durumda bu tür hastalarda kısa vadede hadisenin ciddi bir akut koroner sendrom halini almayacağı ve bunun sonucu olarak majör kardiyak olay

ya da en önemlisi ölüm meydana gelmeyeceği sonucu çıkarılabilmektedir. Bizim sonuçlarımıza göre de troponin T testleri negatif olan hastalarda izlem periyodunda kardiyak olay ya da ölüm meydana gelmemiştir.

Eğer acil servis koşullarında hedeflenen sadece kimin evine gidip kimin yatırılacağı sorusuna yanıt bulmak değil de, kime ek tıbbi yardım gerektiği, kimin daha ileri incelemeye tabi tutulması gerektiği ve belki de kimin revaskülarize edilmesi gerektiği sorularının yanıtlanması ise bir ileri tetkikin troponin T testi ile kombine edilmesinin gereği aşıkardır. Bu tez çalışmasında da kimin evine gönderilebileceği sorununa ek olarak diğer hedeflerde gözetilmiş ve troponin T testi ile stres ekokardiyografi kombine edilmiştir. Bu suretle 3 olguda cerrahi revaskülarizasyona giden yol henüz hasta acil serviste iken çizilmiştir. Çalışmamızda adı geçen hasta grubunda dobutamin stres ekokardiyografinin sağladığı tanusal doğruluk derecesi mükemmel yakındır (% 95). Spesifite % 100 olarak gerçekleşmiştir. Bu durum göstermektedir ki dobutamin stres testi uygulaması ile hiçbir yalancı pozitiflik meydana gelmediği için gereksiz hiçbir hospitalizasyon oluşmayacaktır. Ancak bu mükemmel sonuçlara rağmen stres ekokardiyografi sensitivitesi çalışmamızda % 75 seviyesinde kalmış olup tatminkar değilmiş izlenimi vermektedir. Ancak bu sonuç stres ekokardiyografi kullanımı ile atlanan tek bir olgudan köken almış olup olgu sayısındaki azlık sebebi ile sensitivitede belirgin düşüş meydana getirmiştir. Bu çalışmanın temel handikapı olan vaka grubu küçüklüğünün daha ileri çalışmalar ile ber taraf edilmesi durumunda yani daha çok sayıda olguyu içeren çalışmaların gerçekleştirildiği koşullarda bu yetersizlik izlenimi veren yüzdenin de artacağı muhtemeldir.

Günümüzde koroner anatomisinin ortaya konmasında altın standart tetkik yöntemi olarak koroner anjiyografi kabul görmektedir. Ancak fonksiyonel parametrelerin ortaya çıkarılmasında koroner anjiografinin yetersiz kaldığı görüşü de yaygındır (1). Koroner anjiografinin yetersiz kalabileceği en belirgin patoloji, mikrovasküler seviyede rezerv kusuru ile meydana gelen iskemik hadiselerin koroner anjiyografi ile ortaya konamayabileceğidir. Ayrıca, koroner anjiyografide darlıkların % 50 altında olması durumunda klinik pratikte bu tür darlıklar önemsiz olarak kabul görmektedir. Ancak bu düşünce her koşulda geçerli olmayabilir zira epikardiyel koroner arterlerinde ciddi olmayan darlığı olan olgularda mikrovasküler seviyede reverz kusuru olabileceği düşünülmektedir (1). Ayrıca koroner arter plakları endotel disfonksiyonuna ikincil aktif hale gelebilmekte ve geçici olarak trombüsle komplike olabilmektedir. Bu gerekçelerden ötürü bu tez çalışmasında evre III bulguları olan koroner anjiyografi kontrollerine ek olarak klinik takip evresi konulmuştur. Bu evrede asıl evrede, çap olarak

% 50 altı darlığı olanlarda izlemde kardiyak olay gelişip gelişmediğinin tesbitidir. Bu takip döneminde troponin T testi ve stres ekokardiyografi testi negatif olgularda majör olay gerçekleşmemiştir.

Bu tez çalışmasında dobutamin stres ekokardiyografi testinin gerçekleştirilmesi sırasında kullanılan ekokardiyografi cihazları dijital nitelikleri olmayan cihazlardır. Bu tür cihazlar, stres ekokardiyografi amacı ile kullanımda çok da müsait araçlar olmamakla birlikte, ülkemiz koşullarında en donanımlı hastanelerde bile dijital teknoloji kullanan cihazlar yaygın olarak kullanımda değildir. Görüntüleme yöntemi olarak kullanılan bu tür cihazların ileride hastanelerimizde yaygınlaşması muhtemel olmakla birlikte, sadece acil servislerde kullanılmak üzere dijital teknolojiye sahip ekokardiyografi cihazlarının tahsis edilmesi yakın gelecekte, ülkemiz koşullarında imkan dahilinde gözükmemektedir. Bu noktadan hareketle ve bu çalışmada dijital olmayan cihazlar kullanılmasına rağmen yüksek doğruluk oranı tespit edilebildiği de göz önüne alınarak bu tür uygulamaların başarılı olduğunun düşünülmesi olasıdır. Ayrıca, tetkikler acil servis koşullarında hekimler tarafından real time olarak gerçekleştirildiği için ve ABD’ de olduğu gibi ülkemizde sonographer adı verilen teknisyen konumunda personel yetiştirilmesi söz konusu olmadığı için, cihazların sahip olduğu handikap tanıda çok etkin olmamıştır.

#### SONUÇ OLARAK:

Elde edilen verilerin ışığında, göğüs ağrısı ile acil servise baş vuran olgularda, klasik ve basit yöntemler ile objektif tanısal delil elde edilemiyor ise troponin T yatak başı testi, miyogloblin testi ve dobutamin stres ekokardiyografi testi kombine kullanımı tanıda güvenli bir yol açmakta ve düşük riskli hastalar ayırt edilebilmektedir. Bu şekilde gereksiz hastaneye yatışların sayısı azaltılabilecek ve henüz hasta acil serviste iken az miktarda zaman harcanarak ve kaynaklar israf edilmeden ayrıncı tanı bu tür olgularda güvenle yapılabilecektir. Bu sayede hastaların ileri tetkikleri başka seanslara ertelenmemiş olacaktır. Bu hem hastalar açısından avantajlı olacak ve hem de poliklinik koşullarında aşırı yoğunluğun biraz olsun önüne geçilebilecektir.

## ÖZET:

Tüm dünyada, göğüs ağrısı ile acil servise baş vuran olguların değerlendirilmesinde, kaynakları gereksiz yere harcamadan, sağlıklı sonuçlara varmak amacı ile yeni yöntem arayışları gündemdedir. Sözü edilen amaca hizmet etmek amacı ile geliştirilmiş bazı biyokimyasal tarama testleri ve bazı görüntüleme yöntemleri son yıllarda irdelenmektedir. Bu objektiften çıkılarak bu tez çalışmasında, troponin T ölçümü ve dobutamin stres ekokardiyografi testinin konvansiyonel incelemelere ek olarak acil serviste hastalara uygulanmasının sağlayacağı yararların belirlenmesi hedeflenmiştir.

Bu çalışmada, acil servise düşük dereceli anstabil anjina pektoris tablosu kliniği ile baş vuran olgulara erken evrede troponin T testi ve dobutamin stres ekokardiyografi uygulamasının risk değerlendirmesinde ne derecede başarılı olduğunun tesbiti, anjiyografik kontroller ve klinik izlem ile gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 21 olgunun tümünde troponin T testi negatif (0.1 ng/ml altında) tesbit edilmiştir. Dobutamin stres ekokardiyografi ile 3 olguda iskemi açısından pozitivite kriteri tesbit edilmiştir. Çalışmanın anjiyografik kolunda toplam 4 olguda lümeni ciddi derecede daraltan koroner arter lezyonları tesbit edilmiş olup bunlardan 3' ü dobutamin stres ekokardiyografi tetkiki ile yakalanmıştır. Bu olguların birinde ise ciddi koroner arter darlıklarına rağmen dobutamin stres ekokardiyografi sonuçları negatif olarak tesbit edilmiştir. Bu çalışmada, lümeni ciddi derecede daraltan koroner arter hastalığını tesbit etmede dobutamin stres ekokardiyografi sensitivitesi % 75, spesifitesi % 100 ve tamsal doğruluğu % 95 olarak gerçekleşmiştir. Koroner arterlerinde ciddi olmayan plak tarzında darlıkları olan olgularda da 4.3

Bu sonuçlar ışığında, düşük dereceli anstabil anjina kliniği ile acil servise baş vuran olguların troponin T testi ve dobutamin stres ekokardiyografi ile değerlendirilerek gerekir ise ileri incelemeler yapılması güvenli ve pratik bir yöntem olarak karşımıza çıkmıştır. Ancak bu sahada ileri çalışmaların gerçekleştirilmesi gereği de aşıkardır.



## KAYNAKLAR:

1. Textbook of cardiovascular medicine. Edited by Eric J Topol. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1998, sf 1267
2. Masters AM. The two-step test of myocardial function. *Am Heart J* 1935, 495-510
3. Marwick TH. Current status of noninvasive techniques for the diagnosis of myocardial ischemia. *Acta Clin Belg* 1992;47:1-5
4. Gould KL, Schelbert HR, Phelps ME, Hoffman EJ. Noninvasive assesment of coronary stenoses with myocardial perfusion imaging during pharmacologic vasodilatation. *Am J Cardiol* 1979; 43:200-208
5. White CW, Wright CB, Doty DB, et al. Does visuel interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Eng J Med* 1984; 310:819-824
6. Kraunz RF, Kennedy JV. Ultrasonic determination of left ventricular wall motion in normal men: Studies at rest and after egzersize. *Am Heart J* 1970; 79:36-43
7. Takayama M, Norris RM, Brown MA, et al. Post systolic shortening of acutely ischaemic canine myocardium predicts early and late recovery of function after coronary artery reperfusion. *Circulation* 1988; 78:994-1007
8. Kloner RA, Przylenk K, Patel B. Altered myocardial states: The stunned and hibernating myocardium. *Am J Med* 1986; 89(suppl 1A):14-17
9. Fudo T, Kambara H, Hashimoto T, et al. F-18 deoxyglucose and stress N-13 positron emission tomography in anterior wall healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61:1191-1197
10. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: Temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol* 1987; 59:23C-30C
11. Aroesty JM, McKay RG, Heller GV, et al. Simultaneous assesment of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during pacind induced ischemia. *Circulation* 1985; 71:889-900
12. Wijns W, Serruys PW, Slager CJ, et al. Effect of coronary occlusion during percutaneous transluminal angioplasty in human on left ventricular chamber stiffness and regional diastolic pressure radius relations. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:455-463
13. Armstrong WF. Echocardiography in coronary artery disease. *Progr Cardiovasc Dis* 1988; 30:267-288
14. Flamm SD, Taki J, Moore R, et al. Redistrubition of regional and organ blood volume and effect of cardiac function in relation to upright exercise intensity in healty human subjects. *Circulation* 1990; 81:1550-1559

15. Vasu MA, O' Keefe DD, Kapellakis GZ, et al. Myocardial oxygen consumption: Effects of epinephrine, isoproterenol, dopamin, norepinephrine, and dobutamine. *Am J Physiol* 1978; 235:H237-H241
16. Hammond HK, MacKirnan MD. Effects of dobutamine and arbutamine on regional myocardial function in porcine model of myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:475-482
17. Dennis CA, Pool PE, Perrins EJ, et al. Stress testing with closed lopp arbutamie as an alternative to exercise. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1151-1158
18. Poldermans D, Fioretti PM, Boersman E, et al. Safety of dobutamine- atropine stress echocardiography in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994; 73:456-459
19. Mazeika PK, Nadadzin A, Oakley CM, et al. Dobutamine stress echocardiography for detection and assessment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:1203-1211
20. Cordoba JF, Panma R, Sheahan R, et al. Effects of adjunctive atropine during dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1999, 33, 2, suppl A, 1056-32, 410A
21. Kamp O, De Cock CC, Kupper AJ, et al. Simultaneous two dimensional echocardiography and atrial pacing for detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69:1412-1416
22. Pasternac A, Gorlin R, Sonnenblick EH, et al. Abnormalities of ventricular motion induced by atrial pacing in coronary artery disease. *Circulation* 1972; 45:1195-1205
23. Iliceto S, Amico A, Marangelli V, et al. Doppler echocaridographic evaluation of the effect of atrial pacing induced ischemia on left ventricular filling in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:953-961
24. Oberman A, Fan PH, Nanda NC, et al. Reproducibility of two-dimensional exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:923-928
25. Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, et al. Analysis of interinstutional observer agreement in interpretation of dobutamin stress echocaridograms. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:330-336
26. Marwick TH, Nemecc JJ, Pashkow FJ, et al. Accuracy and limitations of exercise echocaridography in routine clinical testing. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:74-81
27. Robertson WS, Feigenbaum F, Armstrong WF, et al. Exercise echocaridography: A clinically practical addition in the evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2:1085-1091
28. McNeill AJ, Fioretti PM, el-Said SM, et al. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol* 1992; 70:41-46

29. Prince CR, Stoddart MF, Morris GT, et al. Dobutamine two dimensional transesophageal echocardiographic stress-testing for detection of coronary artery disease. *Am Heart J* 1994; 128:36-41
30. Olson CE, Porter TR, Deligönlü U, et al. Left ventricular volume changes during dobutamine stress echocardiography identify patients with more extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1268-1273
31. O'Keefe JH Jr, Barnhart CS, Bateman TH. Comparison of stress echocardiography and stress myocardial perfusion scintigraphy for diagnosing coronary artery disease and assessing its severity. *Am J Cardiol* 1995; 75:25D-34D
32. Marwick T, Willemart B, D' Hondt AM, et al. Selection of the optimal non-exercise stress for evaluation of non-ischemic regional myocardial dysfunction and malperfusion : Comparison of dobutamine and adenosine using echocardiography and 99m Tc-MIBI single photon emission computed tomography. *Circulation* 1993; 87:345-354
33. Bartunek J, Marwick TH, Rodrigues AC, et al. Dobutamine-induced wall motion abnormalities: Correlations with myocardial fractional flow reserve and quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1429-1436
34. Marwick TH, Nemeč JJ, Stewart WJ, Salcedo EE. Diagnosis of coronary artery disease using exercise echocardiography and positron emission tomography : Comparison and analysis of discrepant results. *J Am Soc Echo* 1992; 5:231-238
35. Hecht HS, DeBord L, Shaw R, et al. Digital supine bicycle stress echocardiography: A new technique for evaluating coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:950-956
36. Armstrong W, O' Donnell W, Ryan T, Feigenbaum H. Effect of prior myocardial infarction and extent and location of coronary disease on accuracy of exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10:531-538
37. Pozzoli MM, Fioretti PM, Salustri A, et al. Exercise echocardiography and Tc 99m MIBI single photon emission computed tomography in the detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67:350-355
38. Mairesse GH, Marwick Th, Vanoverschelde JL, et al. How accurate is dobutamine stress electrocardiography for detection of coronary artery disease? Comparison with two-dimensional echocardiography and Tc-99m MIBI perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:920-927
39. Quinones MA, Verani MS, Haichin RM, et al. Exercise echocardiography versus 201 Tl single-photon emission computed tomography in evaluation of coronary artery disease: Analysis 292 patients. *Circulation* 1992; 85:1026-1031

40. Barolsky SM, Gilbert CA, Faruqui A, et al. Differences in electrocardiographic response to exercise of women and men: A non-Bayesian factor. *Circulation* 1979; 60:1021-1027
41. Masini M, Picano E, Lattanzi F, et al. High dose dipyridamole stress echocardiography test in women: Correlation with exercise electrocardiography test and coronary arteryography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12:682-685
42. Gibbons RJ, Miller TD. Equilibrium radionuclid angiography. *Cardiac Imaging: A companion to Braunwald's Heart Disease*, 2<sup>nd</sup> edition Philadelphia: WB Saunders, 1996:941-962
43. World Health Organization. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation* 1979, 59: 607-9
44. Hartmann F, Kampmann M, Frey N, et al. Biochemical markers in the diagnosis of coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998, 19 (suppl N), 2-7
45. Rottbauer W, Greten T, Müller-Bardorff M, et al. Troponin T: a diagnostic marker for myocardial infarction and minor cardiac damage. *Eur Heart J* 1997; (Suppl F):3-8
46. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, et al. The diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:902-12
47. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al for the GUSTO IIA investigators. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Eng J Med* 1996;335:1333-41
48. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996;93:1651-7
49. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90: 775-8
50. Fyfe AI, Rothenberg LS, De Beer FC, et al. Association between serum amyloid A proteins and coronary: evidence from two distinct arteriosclerotic processes. *Circulation* 1997; 96: 2914-9
51. Liuzzo G, Biassuc, LM, Gallimore R, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Eng J Med* 1994; 331: 417-24
52. Ardissino D, Merlini PA, Gamba G, et al. Thrombin activity and early outcome in unstable angina pectoris. *Circulation* 1996; 93: 1634-9
53. Remppis A, Scheffold T, Karrer O, et al. Assessment of reperfusion of the infarct zone after acute myocardial infarction by serial cardiac troponin T measurements in serum. *Br Heart J* 1994; 71: 242-8
54. Collinson PO. Troponin T or Troponin I or CK-MB (or none?). *Eur Heart J* 1998 (Suppl N), N16-N24

55. Graff L, Joseph T, Andelman R, et al. American College of Emergency Physicians information paper: chest pain units in emergency departments—a report from the short-term observation services section. *Am J Cardiol* 1995; 76:1036-9
56. National Heart Attack Alert Program Coordinating Committee. Emergency department: rapid identification and treatment of patients with acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 1994; 23:311-29
57. Karcz A, Holbrook J, Burke MC, et al. Massachusetts emergency medicine closed malpractice claims. 1988-1990. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 553-9
58. Roberts R, Kleiman NS. Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a “new diagnostic mind-set”. *Circulation* 1994; 89: 872-81
59. Gibler WB. Chest pain evaluation in the ED: beyond triage. *Am J Emerg Med* 1994; 12: 121-2
60. Young G, Green T. The role of single ECG, creatinine kinase and CK-MB in diagnosing patients with acute chest pain. *Am J Emerg Med* 1993; 11: 444-9
61. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Eng J Med* 1997; 337: 1648-89
62. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 1996; 93: 1651-7
63. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al for the GUSTO IIA investigators. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Eng J Med* 1996; 335:1333-41
64. Anman EM, Tranasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1996; 335: 1342-9
65. Olatidoye AG, Wu AHB, Feng Y, et al. Prognostic role of troponin T versus troponin I in unstable angina pectoris for cardiac event with meta-analysis comparing published studies. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1405-10
66. National Center for Health Statistics, Sussman B. National hospital ambulatory medical care survey: 1995: emergency department summary. Advance data from vital and health statistics. Public Health Service: Hyattsville MD 1997; DHS publication no. (PHS) 97-1250. No. 285
67. Roberts RR, Zaleski RJ, Mensah EK, et al. Costs of a department based accelerated diagnostic protocol versus hospitalization in patients with chest pain. *J Am Med Assoc* 1997; 278: 1670-6
68. Graff LG, Dallara J, Ross Ma, et al. Impact on the care of the emergency department chest pain evaluation registry (CHEPER) study. *Am J Cardiol* 1997; 80: 563-8

69. Merles H, Sawada SG, Ryan T, et al. Symptoms, adverse effects, and complications associated with dobutamine stress echocardiography: experience in 1118 patients. *Circulation* 1993; 88: 15-9
70. Fetiveau R, Lanzarini L, Poli A, et al. The side effects and safety of the echo-dobutamine test: experience of 373 patients. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 193-201
71. Cohen J, Ottenweller J, George a, et al. Comparison of dobutamine and exercise echocardiography for detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1126-31
72. Lane RT, Sawada SG, Segar DS, et al. Dobutamine stress echocardiography for assessment of cardiac risk before noncardiac surgery. *Am J Cardiol* 1991; 68: 976-7
73. Stamos JD, Bartlett L, Drovic G, et al. Clinical risk assessment and stress echo safely identifies chest pain patients appropriate for early discharge. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33, 2, suppl A, 853-3, 459 A