

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ

ANABİLİM DALI

EGZERSİZLE İNDÜKLENEN MİYOKARDİYAL İSKEMİYİ

SAPTAMADA P-DALGA SÜRESİ VE KALP HIZI

TOPARLANMASININ KULLANIMI

UZMANLIK TEZİ

Dr. İlhan KOYUNCU

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ömer KOZAN

İZMİR-2011

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, kişisel ve mesleki gelişimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim görevlileri; Prof. Dr. Sema GÜNERİ, Prof. Dr. Özhan GÖLDELİ, Prof. Dr. Ömer KOZAN, Prof.Dr. Önder KIRIMLI, Prof. Dr. Özer BADAĞ, Prof. Dr. Özgür ASLAN, Prof. Dr. Dayimi KAYA, Doç.Dr. Bahri AKDENİZ ,Doç. Dr Nezih BARIŞ ve Uzm. Dr. Ebru Özpelit'e teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, koroner yoğun bakım ve kardiyoloji servisinde çalışan tüm hemşire, personel ve kliniğimiz çalışanlarına teşekkür ederim.

Bu tezin oluşmasında birlikte çalıştığımız tez danışmanım özellikle Prof. Dr. Ömer Kozan'a başta olmak üzere, çeşitli aşamalarındaki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Özhan Özdoğan'a, Uzm. Dr. Ebru Özpelit'e ve tezin her aşamasında katkılarından dolayı Dr. Hakan Cayvarlı ve tüm Nükleer Tıp Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Ayrıca tezin yazım aşamasında ve düzenlenmesi aşamasında tüm yardım ve desteklerinden dolayı Umut Fotokopi çalışanları ve özellikle Mehmet Güçlü'e teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince bana sevgi ve desteklerini bir an bile eksik etmeyen sevgili eşim ve aileme teşekkür ederim.

Dr. İlhan Koyuncu
İZMİR 2011

İÇİNDEKİLER

TABLO DİZİNİ	III
ŞEKİL DİZİNİ.....	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VII
SUMMARY.....	IX
D) GENEL BİLGİLER.....	1
I.I. KORONER ARTER HASTALIĞI	1
I.I.A.Tanım.....	1
I.I.B. Epidemiyoloji.....	1
I.I.C. Koroner Arter Hastalığının Anjiyografik Sınıflanması.....	4
I.I.D. Anjina Pektoris.....	4
I.II.GÖĞÜS AĞRISINA YAKLAŞIM	8
I.II.A. Göğüs Ağrısının Ayırıcı Tanısı.....	8
I.II.B. Kararlı Göğüs Ağrısı Ve Yönetimi.....	9
I.II.C. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Stres Testleri.....	13
KAH' nın test öncesi olma ihtimali (PTP)	15
Duke prognostik tredmil skoru	16
Farklı stres testlerinin KAH tanısındaki yerlerinin karşılaştırılması.....	17
I.II.D. Stres Testlerinde Özel Hasta Grupları	20
I.II.E. Eforlu EKG Testi.....	21
I.III. P-DALGA SÜRE DEĞİŞKENLİĞİ.....	29
I.IV. KALP HIZI TOPARLANMASI.....	30
II) AMAÇ	32
III) METOD	32
IV) İSTATİSTİKSEL ANALİZ	38
V) BULGULAR	39
VI) TARTIŞMA	48
VI. I. Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri, Efor Testi Verileri ile İskemik MPS GATED SPECT Sonuçları Arasındaki İlişki.....	48
VI.II. P-Dalga Süre Uzamasının Miyokardiyal İskemiye Ön Gördürmedeki Değeri.....	49
VI.III. Kalp Hızı Toparlanması 1. Dakika (%) Değerinin Miyokardiyal İskemiye Belirleme Gücü	50
VII) ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	53

VIII) SONUÇ	54
IX) KAYNAKLAR	55

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Efor testinde yaş ve cinsiyete göre KAH'nın PTP oranları.....	15
Tablo 2. Duke prognostik treadmill skoru	16
Tablo 3. Efor testinde ST segment çökmesinin hassasiyet ve özgüllük oranları.....	17
Tablo 4. Stres testlerinde hassasiyet ve özgüllük oranları.....	18
Tablo 5. MPS GATED SPECT sonuçları ile demografik ve klinik faktörler arasındaki ilişki.....	39
Tablo 6. Demografik ve klinik faktörler ile MPS GATED SPECT sonuçları arasındaki ilişki.....	40
Tablo 7. P-dalga süre değişimi, kalp hızı toparlanması ve ST segment değişikliğinin spesifisite, sensitivite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri	46

ŞEKİL DİZİNİ

Olgu 1. P-dalga süre değişimi.....	35
Şekil 1. Kalp hızı toparlanması 1.dakika (atım/dk) ve (%) değerlerinin sensitivite ve spesifisite açısından değerlendirilmesi.....	37
Şekil-2. Kalp hızı toparlanması 1.dakika (%) değerlerinin iskemik ve non-iskemik hastalardaki dağılımı.....	38
Şekil 3. Demografik verilerle iskemik ve non-iskemik MPS GATED SPECT sonuçları arasındaki ilişki.....	41
Şekil 4. Non-iskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hastalarda ST segment değişikliklerinin dağılımı.....	41
Şekil 5. İskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hastalarda ST segment değişikliğinin dağılımı.....	42
Şekil 6. Non-iskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hastalarda, anormal ST segment değişikliği ile normal ST segment değişikliği dağılımı.....	42
Şekil 7. İskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hastalarda, anormal ST segment değişikliği ile normal ST segment değişikliği dağılımı.....	43
Şekil 8. Non-iskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hastalarda p-dalga süre değişikliği ≥ 20 msn ve < 20 msn saptanan hastaların dağılımı.....	43
Şekil-9. İskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hastalarda p-dalga süre değişikliği ≥ 20 msn ve < 20 msn saptanan hastaların dağılımı.....	44
Şekil 10. Non-iskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hastalarda kalp hızı toparlanması 1. dakika (%) değerleri $\leq \%10$ ve $> \%10$ saptanan hastaların dağılımı.....	44
Şekil 11. İskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hastalarda kalp hızı toparlanması 1. dakika (%) değerleri $\leq \%10$ ve $> \%10$ saptanan hastaların dağılımı.....	45
Şekil 12. İskemik kaskat.....	49

KISALTMALAR

- ACME:** angina, coronary angioplasty versus medical therapy
- AF:** atriyal fibrilasyon
- AKS:** Akut koroner sendromlar
- AP:** anjina pektoris
- ANP:** Atriyal natriüretik peptid
- ARTS:** Arterial Revascularization Theraphy Study
- AVERT:** Atorvastatin vs RevascularizationTreatment
- VKİ :** vücut kitle indeksi
- CABG:** coronary (koroner) arter bypass greftleme
- CASS:** the Coronary Artery Surgery Study
- COURAGE:** clinic outcomes utilization revascularization and agressive drug evaluation
- CRP:** C-reaktif protein
- DM:** diyabetes mellitus
- EF:** ejeksiyon frasiyonu
- EKG:** elektrokardiyografi
- EKO:** ekokardiyografi
- ERACI:** Argentine Randomized Trial of PTCA vs CABG in multivessel Disease
- GFR:** Glomerüllerin süzme hızı
- Gp:** glikoprotein
- GUSTO:** Global Utilization of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries
- HT:** hipertansiyon
- KAH:** koroner arter hastalığı
- KAG:** koroner anjiyografi
- KHT:** kalp hızı toparlanması
- KMP:** Kardiyomyopati
- LAD:** left anterior dessending (sol ön) inen koroner arter
- LBBB:** komplet sol dal bloğu
- LMCA:** sol ana koroner arter
- LV:** sol ventrikül
- LVEF:** sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
- MACE:** major adverse cardiac events (istenmeyen kardiyak olaylar)
- MASS:** The Medicine, Angioplasty or Surgery Study

Max: maksimum
METs: metabolik equivalents, 3,5 ml O₂/kg/min istirahatte
MI: myokardiyal infarction (enfarktüs)
MPS: myokard pefüzyon scintigrafisi
MRI: manyetik rezonans görüntüleme
NPV: negatif prediktif değer
NSTEAKS: non ST elevated (ST yükselmesiz) akut koroner sendromlar
NYHA: New York Heart Association
PAH: periferik arter hastalığı
PCI: perkütan koroner interventions (girişimler)
PM: Pacemaker (Kalp Pili)
PDS: P-dalga süre değişikliği
PPV: pozitif prediktif değer
PTCA: Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty
PTP: pretest probabilitate (test öncesi hastalık olma ihtimali)
RITA: the randomized intervention treatment of angina
STEAMI: ST elevated (yükselmeli) akut koroner sendromlar
TIME: Trial of Invazive versus Medikal treatment in Elderly
WHO: World Health Organization (dünya sağlık örgütü)
WPW: Wolff Parkinson White syndrome

ÖZET:

Giriş ve Amaç: ST segment çökmesinin, sol ventrikül diyastol sonu basınç artışına ikincil subendokardiyal iskemi sırasında meydana geldiği bilinmektedir. Sol ventrikül diyastol sonu basıncının artışı, P-dalga dalga süresinde uzamaya neden olan sol atriyal basınç artışı ile ilişkilidir.

Kalp hızı toparlanması, otonom sinir sisteminin bir fonksiyonu ve kardiyak mortalitenin önemli, bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Literatür verileri değerlendirildiğinde, gecikmiş kalp hızı toparlanması değerleri saptanan hastalarda miyokard perfüzyon sintigrafisinde yüksek oranda perfüzyon defektleri rapor edilmiştir.

Çalışmamızda, egzersiz stres testinde P-dalga süresindeki değişiklik ölçümü ile kalp hızı toparlanmasının, MPS GATED SPECT incelemesinde saptanan miyokardiyal iskemiye belirlemedeki tanı gücünü değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Ocak 2008 ile ocak 2009 tarihleri arasında stabil angina pectoris kliniği ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine başvurmuş ve tanı amacıyla “Egzersiz Stres Testi” ile “MPS GATED SPECT” uygulanmış hastalar geriye dönük olarak tarandı (n=441) ve çalışmaya dahil edildi (n=369). P-dalga süre değişimi= P-dalga süresi (recovery) – P-dalga süresi (rest) şeklinde hesaplandı. P-dalga süresi, ölçüm kolaylığı sağlaması amaçlı 4 kat büyütülmüş (100 mm/sn, 40 mm/mV) elektrokardiyografik kayıtlarda, lead II ve lead V5’ te ölçüldü. Kalp hızı toparlanması, standart elektrokardiyografik kayıtlarda maksimum kalp hızı ile recovery fazının 1.dakikası sonundaki kalp hızı arasındaki fark olarak belirlendi. MPS GATED SPECT’ te lokalize perfüzyon defektlerinin olması iskemik, lokalize perfüzyon defektlerinin olmaması non-iskemik olarak değerlendirildi.

Bulgular: P-dalga süre değişimi, kalp hızı toparlanması ve ST segment değişikliği, MPS GATED SPECT sonuçlarında iskeminin olması veya olmaması ile ilişkili bulundu. P-dalga süre değişiminin spesifisitesi %89.8, sensitivitesi %57.0, pozitif prediktif değeri %62.8 ve negatif prediktif değeri %87.3 olarak saptandı. Kalp hızı toparlanmasının spesifisitesi %82.3, sensitivitesi %64.0, pozitif prediktif değeri %52,4 ve negatif prediktif değeri %88.3 bulundu. ST segment değişikliğinin spesifisitesi %90.8, sensitivitesi %37.2, pozitif prediktif değeri %55.2 ve negatif prediktif değeri %82.6 bulundu. P-dalga süre değişimi, kalp hızı toparlanması ve ST segment değişikliği kombine edildiğinde spesifisite %98.0, sensitivite %53.0, pozitif prediktif değer %77.8 ve negatif prediktif değer %94.5 olarak saptandı.

Sonuç: Sonuçta, çalışmamız p-dalga süre uzaması ve kalp hızı toparlanması 1. dakika değerlerinin, temelde MPS GATED SPECT ile saptanan miyokardiyal iskemiden etkilendiğini ortaya koymuştur. Egzersizin sonlandırılmasını takiben 1. dakika sonundaki p-dalga süre uzaması ve kalp hızı toparlanmasının gecikmesi miyokardiyal iskemi ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. P-dalga süre değişimi ve kalp hızı toparlanması 1. dakika değerlerinin sensitivitesinin ST segment değişikliğinin sensitivitesinden daha yüksek olduğu saptanmıştır.

P-dalga süre değişimi , ST segment değişikliği ve kalp hızı toparlanması 1. dakika değerleri kombine edildiğinde ise egzersiz stres testinin miyokardiyal iskemiye belirleme gücü, geleneksel ST segment değişikliği analizine göre daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışma popülasyonunda, P-dalga süre değişimi ve kalp hızı toparlanmasının kullanımı egzersiz stres testinin tanı değerini belirgin şekilde arttırmıştır.

SUMMARY

Background: Although exercise stress test (EST) is generally the first choice in diagnosis of ischemic heart disease, its sensitivity and specificity is limited. Exercise induced p wave elongation and heart rate recovery are parameters which are not analysed in routine assessment of EST. The roles of both these parameters in prediction of ischemia had been shown previously. But until now there is no study investigating the predictive value of combined analysis of p wave elongation, heart rate recovery and ST segment change in detection of ischemia. So in this study we aimed to determine the additive value of p wave elongation and heart rate recovery in detection of ischemia during EST.

Methods: A total of 441 patient who underwent EST and MPS Gated-Spect for evaluation of ischemia were screened retrospectively. Of these 441 cases, 369 patients who were found eligible for enrollment were analysed for p wave elongation and heart rate recovery according to ECG records during MPS Gated-spect. P wave duration change was calculated as [(p wave duration at recovery)-(p wave duration at rest)]. P wave duration was analysed by 4 fold magnification in leads D2 and V5. Heart rate recovery was defined as [maximum heart rate- heart rate at the end of 1 minute of recovery phase]. The patients were classified as ischemic or nonischemic according to presence of localized perfusion defects in MPS Gated-spect.

Results: Among our study group the usual ST segment change was found to have a positive predictive value (PPV) of %55,2 and negative predictive value of %82,6 for ischemia detection. Both the PPV and NPV of p wave elongation were higher than ST segment change (%62,8 and %87,3). Heart rate recovery also revealed a higher NPV (%88,3) with an almost similar PPV (%52,4) compared to ST segment change. When combining three of these parameters, PPV and NPV reached much higher values of %77,8 and %94,5.

Conclusion: This study showed that adding the parameters of p wave duration change and heart rate recovery in evaluation of EST revealed a higher predictive value for ischemia detection than the usual EST analysis.

I.GENEL BİLGİLER

II. KORONER ARTER HASTALIĞI

II.A Tanım

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

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

II.B. Epidemiyoloji:

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

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

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

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

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

Sıklık (insidans): Asıl Framingham çalışma grubunun 44 yıllık takip ve onların evlatlarının 20 yıllık gözetiminden elde edilen verilerin yardımıyla, fark edilen ve edilmeyen miyokard infarktüsü, anjina pektoris, kararsız anjina, ani ve ani olmayan kardiyak ölümlerin hepsini içeren koroner olayların sıklığı belirlenebilmiştir (9,10,11).

Framingham Kalp Çalışması verilerine göre 40 yaşından sonra hayat boyu semptomatik KAH'nın gelişme riski erkeklerde %49, bayanlarda %32'dir. 70 yaşına ulaşanlarda, erkeklerde bu oran %35, bayanlarda %24'dür. Tüm koroner olaylarda, sıklık yaş ile basamak şeklinde artış göstermektedir. Bu artışta, kadınlar, erkekleri 10 yıl geriden takip etmektedir. Daha ciddi, miyokard infarktüsü ve ani ölüm gibi koroner olaylarda kadınlar, erkekleri 20 yıl kadar geriden takip eder. Bayan, erkek arasında KAH sıklığında gözlenen bu fark, ilerleyen yaşlarda giderek azalır. 35-64 yaş ile 65-94 yaş karşılaştırıldığında, KAH sıklığı erkeklerde 2 katından, kadınlarda 3 katından fazlaya çıkar. Bayanlarda menopoz öncesi KAH sıklığında ve ciddiyetinde gözlenen belirgin düşüklük, menopoz ile birlikte birden bire artar ve aynı yaştaki perimenopozal bayanların 3 katına çıkar (9). 65 yaşından önce, erkeklerde görülen yıllık tüm koroner olaylar (1000 de 12), tüm diğer aterosklerotik kardiyovasküler olayların toplamından (1000 de 7) daha fazladır. 65 yaştan daha sonrada kardiyovasküler olayların erkeklerde %33-65'ini, bayanlarda da %28-58'ini koroner olaylar oluşturur.

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

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

1990'lı yıllardan bu yana, kardiyovasküler olaylara ve KAH'ına bağlı ölüm oranlarındaki azalma yavaşlansa da, 1975'ten sonra gelişmiş ülkelerde, ölüm oranları tüm nüfusta ve alt gruplarında %28'den ancak %24'e düşmüştür (13,14,15,16,17). Bu azalma hem KAH'nın sıklığındaki, hem de yeni geliştirilen tedavi seçenekleriyle hastalığın ölümcüllüğündeki azalmaya, hem de koroner risk faktörlerindeki; özellikle sigara içimindeki azalma ile hipertansiyon tedavisindeki başarıya bağlıdır (16,18). Yıllık ölüm, onbin hastada 47'den 31'e gerilemiştir (13). Son yıllarda KAH'na bağlı ölümlerdeki azalma, hem ani hem de ani olmayan kardiyak ölümlerdeki ciddi azalma sonucudur. 1950-1999 arasında tüm KAH ölümlerinde %59'luk bir azalma vardır (19). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından, gelişmiş ülkelerin ölüm bölgelerinin incelenmesinde de benzer

sonuçlar saptanmıştır (20). Avrupa Birliği'nde 1995-1997 yıllarında, 1965-1969 yılları ile karşılaştırıldığında, erkeklerde %32 (100,000'de 146'dan 100'e) ve bayanlarda %30 (100,00'de 64'ten 45'e) KAH ölümlerinde azalma sağlanmıştır. Japonya içinde benzer azalmalar saptanmıştır. Ancak gelişmekte olan ülkelerde, sosyal ve ekonomik değişikliklere, artmış yaşam beklentisine, batılılaşmış yemek yeme alışkanlıklarına, fiziksel aktivitenin azalmasına ve sigara tüketimindeki artışa bağlı olarak KAH ölümlerinde artış beklenmektedir (21,22,23).

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

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

I.I.C. Koroner Arter Hastalığının Anjiyografik Sınıflaması :

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

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

Kritik KAH da kendi içinde;

▫ tek damar hastalığı

▫ çok damar hastalığı (iki veya üç damar KAH)

I.I.D. Anjina Pektoris:

Tanım: William Heberden, 1768'de, anjinanın anahtar özelliklerini şöyle tanımlamıştır: güçlü ve alışılmamış semptomları olan ve önemli tehlike arz eden, nadir ancak üzerinde önemle durulması gereken bir hastalık vardır. Boğucu ve endişe verici bir hisse neden olması anjina pektoris olarak adlandırılmasını uygun kılar. Bu hastalık genellikle yürürken (belirgin olarak yokuş çıkarken ve yemek yedikten sonra) görülür,

göğüs çevresinde ağrılı ve kötü bir his ortaya çıkar. Devam etmesi durumunda yada artması durumunda ölüme neden olacağı hissi verir. Ancak hareketsiz durdukları anda tüm bu huzursuzluk ortadan kalkar.

Patofizyoloji: Kardiyak iskemik ağrı, koroner damarlar ve miyokardiyumda yerleşik duyuşal afferent lifler aracılığıyla iletilir (29). Bu afferent lifler hem gerilmeye hem de özel kimyasal uyarıcıların lokal ekspresyonuna oldukça duyarlıdır (30). Maseri ve arkadaşları (29) kardiyak iskemik ağrıyı üç komponente katagorize etmişlerdir: (a) diffüz visseral komponent, (b) daha iyi tanımlanan ve dermatomların dağılımını takip eden somatik komponent, (c) psikoplojik faktörlerle düzenlenen interpretif komponent. Afferent sinir lifleriyle iletilen ağrı oluşturuşu impluslar, aynı dermatomdan gelen spinal nöronlarla arka boynuzda birleşirler. Bir ve dördüncü torasik spinal nöronlar arasında dağılan kardiyak afferent lifler, diğerefferent liflerle ve supraspinal kaynaklardan inen sinyallerle etkileşir. Daha sonra talamus ve buradan da fiziksel, emosyonel ve başkafaktörlerin etkisiyle şifre çözme sürecinin gerçekleştiğı kortekse gelirler.

Anjina pektoris işaret eden semptomatik rahatsızlık, sıklıkla egzersiz sırasında maksimal kan akımını azaltmaya yetecek altta yatan koroner ateroskleroşu yansıtır (31). Sabit segmenter koroner darlık (örneğin, >%50 çap stenozu) fizik egzersiz nedeniyle artmış oksijen ihtiyacını karşılayacak yeterli miyokardiyal kan akımını önleyebilirse de; vasküler tonustaki değışiklikler de iskemi eşiğini ayarlayabilirler. Akım aracılı dilatasyondaki yetersizlik, endotel bağımlı relaksasyonun yetersizliğine (32-34) bağılıdır ve stenotik aterosklerotik lezyon yokluğunda dahi koroner arter hastalığının diffüz yapısıyla ilişkilidir. Bu yüzden anjina, koroner arterlerin kritik olmayan darlıklarında egzersiz ile indüklenen koroner vazokonstrüksiyondan ve oksijen ihtiyacı ile teminindeki dengesizlikten kaynaklanabilir.

Mental veya fiziksel stres anjina pektoris veya iskemiye tetikleyebilir; mental stres sempatik aktivasyon aracılığıyla taşikardi, hipertansiyon ve artmış kontraktiliteye neden olarak miyokardiyal oksijen ihtiyacında artışa neden olur (35). Bu durum iskemik miyokardiyumda bölgesel kan akımını da azaltarak ikinci bir tehlike oluşturur. Stabil anjinalı hastalarda mental stres sırasında (36) endotel bağımlı epikardiyal koroner vazodilatasyonun yetersizliği belirgindir (36) ve koroner rezistans damarların vazokonstrüksiyonu olabilir. Serotonin, Nöropeptid-Y, Norepinefrin, Anjiotensin II, Trombaksan A2, Endotelin ve Arjinin Vazopressin gibi pek çok nörohumoral faktör katkıda bulunur (37,38). Hemen her beş stabil anjina pektoris hastasının birinde, sorumlu

koroner lezyonda yeni bir hasar ve/veya tamir sürecinin özellikleri görülmektedir. Plateletlerin aktivasyon ve agregasyonu vasküler tonustaki değişikliklere katkıda bulunabilir (39).

Stabil anjina pektoris (kararlı göğüs ağrısı): Çoğu hasta stabil anjinayı ağrıdan ziyade retrosternal göğüs rahatsızlığı şeklinde tarifler. Anjinal rahatsızlık bazen ağırlık, yanma, düğümlenme hissi şeklinde karakterize edilebilir. Sıklıkla göğüs ortasında hissedilir, karakteristik olarak sternum üzerinde bir yumruk şeklinde gösterilir (40). Bazı hastalarda göğüs dışında kollarda, omuzlarda, sırtta, çene ve epigastiumda lokalize olabilir. Anjinal ağrının yayılımının paterni iskeminin şiddeti ile ilişkilidir ve göğüsten boyuna, omuzlara, kollara (özellikle sol kol) ve çeneye yayılabilir. Anjina eşdeğerleri olarak dispine, halsizlik, senkop kabul edilebilir. Stabil anjina sırasındaki iskemik semptomlar sıklıkla kısa sürelidir, 3-5 dakika sürer, tipik olarak dinlenmeyle, emosyonel stresin uzaklaştırılmasıyla veya nitrogliserin verilmesiyle düzelir. Tipik olarak semptomlar ağır fiziksel egzersiz veya emosyonel stres ile başlar ve başlama eşiği soğuk hava, sigara içilmesi ve yemek sonrası düşebilir. Bazı hastalarda warm-up (ısınma) anjinası olabilir (muhtemelen iskemik ön koşullanmanın bir türü). Bu hastalar anjinayı egzersizin başında daha çok hissederler. Anjinanın ilk atağının sonlanması için bir süre geçtikten sonra egzersize aynı düzeyde veya daha hızlı devam edebilirler. Warm-up anjina hastaların %20'sinde görülür. İkinci egzersiz girişimi, eğer ilki ile arasında en az 2-5 dakikalık süre olursa ilkinde göre daha iyidir (41). Ancak ikinci efor ilkinden 30-60 dakika sonra başlar ise iyileşme kaybolur. Marber ve arkadaşları (41) ve diğer araştırmacılar (42-44) adaptif miyokardiyal metabolik değişiklikler ile bu durum arasında patofizyolojik bir bağlantı olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu adaptif değişiklikler rekürren iskemiye rağmen azalmış laktat üretimi, yüksek enerjili fosfatlardaki düşmenin azalmasıdır. İskemik ön koşullanmayı inceleyen deneysel çalışmalar mitokondriyal K-ATP kanallarında değişiklik olduğunu ve bunun da oksijenlenmiş substrat ihtiyacının ve mitokondriyal oksijen tüketiminin azalmasına yol açtığını göstermiştir (44,45).

Anjina sınıflaması: Anjina Kanada Kardiyovasküler Birliği'nin skalasına göre 4 gruba ayrılmıştır (46). Klas I hastalar sadece ağır fiziksel egzersiz sırasında ağrı tariflerken, Klas II hastalarda yokuş yukarı çıkmak gibi ağır egzersizlerin hafif sınırlanması görülür. Klas III hastalarda günlük fiziksel aktiviteler sırasında semptomlar gelişir ve aktiviteler belirgin olarak sınırlanırken, Klas IV hastalar günlük yaşam aktivitelerini dinlenme

esnasında dahi anjina olduğu için yapamazlar. Bu sınıflama anjinanın sıklığında ve şiddetindeki değişimleri yansıtmaz veya ısınma etkisini veya semptomatik durumu düzenleyen günlük yaşam aktivitelerindeki kişisel değişiklikleri dikkate almaz (47).

Sessiz iskemi: İskemi sırasındaki olayların kronolojik sırası şu şekildedir: miyokardiyal perfüzyonun azalmasını diyastolik ve sistolik sol ventrikül fonksiyonlarındaki azalma takip eder, sonrasında miyokardiyal laktat metabolizması bozulur, elektrokardiyografik bozukluklar oluşur ve son olarak anjina pektoris semptomları başlar (48,49). Stabil anjinalı hastaların iskemik ataklarının çoğu (%75) klinik olarak sessizdir ve anjinanın semptomatik kontrolüne rağmen hastaların bir kısmında (stabil anjinalı hastaların %40'ı) ambulatuvar monitörizasyonda iskemi bulgularına rastlanır (48).

Hemodinamik ve EKG parametrelerinin ani düzelmesine rağmen kontraktıl fonksiyonlardaki bozukluk bir süre daha devam eder (egzersizin indüklediği anjinadan 60-120 dakika sonra). Ambrasia ve arkadaşları (50) ağır tıkaçıcı koroner arter hastalığı bağlamında egzersiz anjinasının sonlanmasından sonra normal perfüzyona rağmen kontraktıl performansın geri dönüşünde bir gecikme olduğunu (miyokardiyal stunning) göstermişlerdir.

Sendrom X: Kardiyak Sendrom X, oksijen ihtiyacının arttığı bir durumda koroner dolaşımın akımı artırma yeteneğinin azalması ile karakterize heterojen bir grup hastalıktır. Anjiyografik olarak normal koroner arter varlığında, koroner vazomotor tonus bozukluğu anjinal semptomlara neden olabilmektedir (51). Ek olarak stabil anjinalı hastaların %25'inde egzersiz ile koroner akımın değişmediği anjiyografik koroner lezyon bulunmaktadır (52,53). Bu hastalarda miyokardiyal iskeminin kanıtı talyum sintigrafisinde reverzibl perfüzyon defektlerinin ve radyonüklid ventrikülografide global ve bölgesel sol ventrikül fonksiyonlarının geçici bozukluğu ile gösterilebilir (54). Sendrom X'li hastaların yaşam süresi, yaş ve cinsiyet eşleştirilmeli olarak kıyaslandığında belirgin olarak değişmemektedir (55).

Prinzmetal anjina: Geçici ST yükselmesi, lokalize miyokardiyal perfüzyon defekti ve fonksiyonel bozukluklarla ilişkili varyant anjinanın mekanizmasının fokal koroner spazm olduğu gösterilmiştir (56,57). Bu sık olmayan ancak iyi tanımlanmış sendrom, göğüs ağrısı nedeniyle invaziv çalışma uygulanan hastaların %2'sinde görülmektedir (56). Sıklıkla altta yatan sabit bir koroner obstrüksiyon ile ilişkilidir, ancak bir grup hastada

anjyografik olarak normal koroner arterler veya minimal hastalık kanıtlarına rastlanabilir (58).

I.II.GÖĞÜS AĞRISINA YAKLAŞIM:

I.II.A. Göğüs Ağrısının Ayrıcı Tanısı:

Hekime göğüs ağrısıyla başvuran bir hasta derhal müdahale gerektirir. Çoğunlukla şikayet selimdir. Fakat nadiren yakın bir felaketin de habercisi olabilir. Hekimin yeni başlayan göğüs ağrısıyla başvuran her hangi bir hastayı değerlendirirken atacağı ilk adım, hayatı tehdit edebilecek hastalıkları (aort disseksiyonu, akut koroner sendromları, pulmoner tromboemboli) dışlamak olmalıdır. Doğru teşhis çoğu zaman dikkatli bir şekilde elde edilen öyküden elde edilir (61,62).

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

- Klasik ya da kesin anjina: karakteristik kalite ve sürede, efor ve duygusal baskı ile ortaya çıkıp, istirahat veya nitrat grubu ilaçlar ile gerileyen sternum altında rahatsızlıktır.
- Atipik ya da olası anjina: bahsedilen üç özellikten ikisinin olmasıdır.
- Anjinal ya da iskemik olmayan göğüs ağrısı: bu üç özellikten ya bir tanesinin olması ya da hiçbirinin olmamasıdır (67).

Miyokardiyal iskemisi olan hastalar genellikle göğüs ‘ağrı’sını inkar ederler. Bazı hastalarda ‘Levine belirtisi’ bazılarında da daha önceki iskemik ataklarındakine benzer kalitede göğüs ağrısı vardır. Kültürel ve cinsiyet farklılıkları da ağrının tarifini etkiler. Kadınlar ağrılarını olduğundan daha şiddetli, boyunlarına ya da gırtlaklarına yayılan ve tarif ederken de daha çok keskin ve yanıcı türünden kelimeler kullanarak anlatırlar (65).

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

Bazal EKG' nin normal oluşu, göğüs ağrısının akut miyokard infarktüsü olma ihtimalini büyük oranda dışlar. Ancak yine de normal EKG, başka ciddi kardiyak bir nedeni dışlayamaz. Diğer yandan özgün olmayan EKG değişiklikleri ile acil servise başvuran göğüs ağrılı hastaların üçte ikisinden fazlasında, koroner dışı nedenler tespit edilmiştir (61). Göğüs röntgenogramı da kardiyak nedenli göğüs ağrılarını, akciğer gibi diğer organlara, ortopedik sorunlara ya da büyük ana vasküler yapılara bağlı olanlardan ayırmada faydalı olabilir.

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

Göğüs ağrısı türlerinin yaygınlığı, incelenen nüfusa göre oldukça değişkenlik gösterir. Göğüs ağrısı çeşitlerinin yaygınlığını inceleyen bazı çalışmalarda, %60 olguda göğüs ağrısı organik kökenli bulunmamıştır (63). Teşhislerin %36'sında kas, kemik, eklem ağrıları ve bunların %13'ünün nedeni kostokondritlerdir. %13'ünde, reflü özafajiti son tanıdır. Kararlı göğüs ağrısı, göğüs ağrısı ataklarının %11'inde saptanmıştır. Akut koroner sendromlar sadece %1,5'ta kalmıştır. İncelenen nüfusta KAH risk faktörlerinin varlığı ve bireylerin yaşı, KAH yaygınlığında önemli katkılar sağlar.

Göğüs ağrılı hastayı değerlendirirken ilk başta hayatı tehdit edici durumların ve ardından da KAH'ının dışlanması ilk hedef olmalıdır. Bu çoğunlukla klinik veriler, EKG ve göğüs röntgeni ile sağlanır. Öykü ve fizik muayene %88 olguda organik ve organik olmayan göğüs ağrısı ayırıcı tanısında yeterlidir (64). Daha nadiren efor testi, ekokardiyografi (aort darlığı ve yetmezliğine bağlı anjinalarda, hipertrofik kardiyomyopatilerde..v.s.) ve benzeri girişimsel olmayan testler veya koroner anjiyografi gerekli olur. Klinik değerlendirme aynı zamanda organik sebebin tanısında kullanılacak girişimsel olmayan testler öncesi, test öncesi hastalık ihtimalin (pretest probabilitate, PTP) tahmininde faydalıdır.

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

Kararlı göğüs ağrısı, hastalar tarafından çoğunlukla derinden gelen ve zayıf lokalize edilebilen, nadiren ağrı olarak tariflenen, fiziksel aktivite veya duygusal stres ile

tekrarlayan, 5-15 dakika içinde istirahat ve veya dilaltı nitrat ile geçen göğüs ve kollarda rahatsızlık hissidir. Bir aydan daha kısa süre olması kararsız anjina lehinedir (1).

Tedavi edilmeyen KAH, ilerleyen anjina, miyokardiyal infarktüs, sol ventrikül işlev bozukluğu ve sonunda da ölüm ile sonuçlanır (66). KAH olan bazı hastalar belirti göstermese de yada sadece hafif karalı egzersiz anjinası tarifleseler de ani kardiyak ölüm nadir değildir. Kararlı anjinası olan hastaların tedavisinin temel amacı semptomları azaltmak ve kardiyak hastalığı kontrol altına alıp, ömrü uzatacak olan koroner hastalığın ilerleyişini engellemektir

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

Genel toplamda, 1970'lerden bu tarafa yapılan çalışmalarda CABG tek başına ilaç tedavisi ile karşılaştırıldığında önemli mortalite faydası sağlamamıştır. İki, beş ve on yıllık takiplerde cerrahi veya ilaç tedavisi uygulananların, işe ve normal hayat faaliyetlerine dönme konusundaki durumlarının karşılaştırıldığı çalışmalarda da fark bulunmamıştır (67,68,69)..

Koroner anjiyoplasti (PCI) yapılan hastalardaki genel bulgular, ilaç tedavisi ile benzer oranlarda ölüm ve miyokard infarktüsü (RR, risk oranı; 1,42), daha az oranda anjina (RR; 0,7) ve daha çok oranda CABG'li (RR; 1,59) olmalarıydı (70). Tek damar kararlı anjina pektorisli hastalarda PCI, semptom kontrolünde ve efor süresinde daha belirgin düzelme sağlamakla beraber mortalite ve miyokard infarktüsünde üstünlüğü gösterilememiştir. ACME çalışması iki damar hastalarında ilaç tedavisi ile PCI'ı karşılaştırmıştır (71). Altı aylık takibin ardından hasta gupları arasında anjinasız olma, egzersiz süresindeki artışta veya yaşam kalite skorundaki iyileşmede fark saptanmamıştır. Çok daha büyük bir çalışma olan The Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) çalışmasında 1018 hasta rasgele ilaç tedavisi ile PCI kollarına alındı. Çalışmanın başında hastaların %53'ünde ikinci derece anjina ve %40'ında iki veya daha çok damar tutulumu vardı. Ortalama 2,7 yıllık takip sonucunda ölüm ve miyokardiyal infarktüs oranları, PCI grubundaki erken ölümcül olmayan miyokard infaktüslerinde gözlenen artışa bağlı olarak, ilaç tedavi grubunda belirgin olarak daha azdı (%3,3 vs %6,3). Daha sonraki dönemlerde ölüm ve miyokard infarktüs sıklıkları (%12,3 vs %14,5) iki grup arasında karşılaştırılabilir oranlardaydı (72,73).

Özellikle başlangıçta kısa egzersiz süresi ve ciddi anjinası olan hastalarda PCI, anjina ve toplam efor süresinin düzeltmede üstündür. PCI grubundaki hastaların yaşam kalitesinde, fiziksel fonksiyonlarında, yaşama güçlerinde ve genel sağlıklarında kardiyak semptomlardan kurtulmaya bağlı olarak daha belirgin düzelmeler sağlanmıştır (74). Bu farklılıklar üçüncü yılda devam etmemiştir. Bunun sebebi de ilaç tedavisine alınan hastaların %27'sine izlemde PCI, CABG ya da her ikisinin birden uygulanmasıdır. Yoğun lipit düşürücü tedaviler, PCI ile karşılaştırılabilecek sonuçlar göstermiştir. AVERT çalışmasında, ilk iskemik olaya kadar geçen süre atorvastatin alan grupta önemli derecede uzundu ve daha az kardiyak olay olma eğilimi vardı (75). Buna karşın, egzersiz eğitiminin kararlı göğüs ağrılı olgularda etkilerini araştıran bir çalışmada (76), onikinci ayda kardiyak olumsuz (kardiyak ölüm, miyokardiyal infarktüs, inme, revaskülarizasyon veya kötüleşen anjinadan dolayı hastaneye yatış) sağ kalım PCI grubunda belirgin daha azdı (%70 vs %88).

MASS (The Medicine, Angioplasty or Surgery Study) çalışmasında CABG, ölüm, miyokardiyal infarktüs veya revaskülarizasyon gerektiren inatçı anjinadan oluşan birleşik son noktalarda PCI ve ilaç tedavi gruplarından üstün çıkmıştır. CABG'nin faydası büyük oranda revaskülarizasyon gerektiren inatçı anjinanın daha az olmasına bağlıdır; ne ölüm ne de miyokardiyal infarktüs gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Her iki revaskülarizasyon yöntemi de, ilaç tedavisi ile karşılaştırıldığında ortalama üç ve beş yıllık takiplerde, daha büyük oranlarda semptomatik iyileşme ve stres testlerinde daha az iskemi sıklığı sağlamıştır. Buna karşın her üç strateji de sınırlayıcı anjinayı ortadan kaldırmıştır (77,78).

Ancak yeni çalışmalardan MASS-II'de (79) daha iyi revaskülarizasyon seçenekleriyle birlikte esas sonlanım noktalarının (ölüm, miyokard infarktüsü, revaskülarizasyon gerektiren inatçı anjina) sıklığında, PCI'da, ilaç tedavisine ve CABG'a kıyasla belirgin azalma vardır (%76 vs %88 vs %93). Bir yıllık ölüm oranı ilaç tedavi grubunda PCI ve CABG gruplarına kıyasla belirgin düşüktür (%1,5 vs %4,5 vs %4). Tekrarlayan Q dalgalı miyokardiyal infarktüs PCI kolunda, ilaç tedavisi veya CABG koluna göre belirgin fazla oluştu (%8,3 vs %5,0 vs %2,0), tekrarlayan revaskülarizasyon ihtiyacı da PCI grubunda daha fazlaydı (%13,3 vs %8,3 vs %0,5). Bu sonuçlar, çok damar KAH'larında stentleme ile birlikte yapılan PCI işleminin ilaç tedavisi veya CABG'ye göre daha kötü olduğunu ileri sürse de, çalışmanın önemli bir kısıtlılığı, CABG grubundaki %74'lük orana karşın PCI koluna seçilen hastaların yalnızca %41'inde tam revaskülarizasyonun gerçekleşebilmesidir. Bu çalışma aynı zamanda klopidogrel, glikoprotein (GP) IIb/IIIa

inhibitörlerinin veya ilaç kaplı stentlerin kullanılmadığı bir dönemde yürütülmüştür. RITA-2 ve MASS-II çalışmalarından elde edilen verilerin günümüz pratiğinde uygulanabilirliği belirsizdir. Çünkü hastaların az bir bölümünde stent uygulanmış, hiçbirinde ilaç kaplı stent kullanılmamış ve günümüzdeki agresif antiagragan tedaviler kullanılmamıştır (72,79). Çok damar hastalarında yapılan çalışmalardan ARTS ve ERACI-II dışında, diğerleri stentlerin ve klopidogrel kullanımı, GP IIb/IIIa ve PCI teknolojisindeki yeniliklerden ve yoğun lipit düşürücü tedavi uygulamalarından da öncedir. Günümüzde artık çok damar hastası olsa da, EF %50'den fazla ve düşük risk profilindeki hastalarda CABG, ilaç tedavisine üstün değildir.

Bu çalışmaların ışığında klas III veya klas IV anjina, düşük egzersiz süresi ve ST bölgesinin egzersize belirgin normal dışı yanıtı, sol ventrikül işlev bozukluğu gibi yüksek risk göstergesi olan hastalar anjiyografiye gitmelidir (27,81). CASS çalışmasının randomize olmamış verilerine göre klas III veya IV anjinası olan hastalarda medikal tedavi ile beş yıllık sağkalım, cerrahi olarak tedavi edilenlere oranla oldukça düşüktür.

Oktogeneriyaları da içeren yaşlılarda APPROACH projesinin randomize olmayan verilerinin ve TIME (Trial of Invazive versus Medikal treatment in Elderly) çalışmasının randomize verilerinin ışığında revaskülarizasyonun uzun dönemde faydası olmadığı, PCI grubunda erken dönemde zararın arttığı, ilaç tedavi grubunda da MACE (major kardiyak olayların) fazlaca görüldüğü tespit edilmiştir. Ancak her iki grupta ölüm ve miyokard infarktüsü açısından fark saptanmamıştır (80).

Miyokardiyal perfüzyon görüntüleme yöntemleri de kararlı anjina pektorisli hastalardan hangilerinin, hayatta kalımda ilaç tedavisine kıyasla, revaskülarizasyondan daha çok fayda göreceğini göstermekte kullanılabilir (82,83). Total miyokardın %10'undan fazlasında uyarılabilen iskemisi olanlarda revaskülarizasyon yapıldığında ölüm oranları çok daha düşmektedir (%2,6 vs %5,4). Buna karşın %10'dan az iskemisi olanlarda ilaç tedavisi ile ölüm oranı belirgin olarak az bulunmuştur (%0,9 vs %3,3).

Sol ventrikül işlev bozukluğu, ilaç tedavisi altındaki hastalarda prognoz en önemli belirleyicisidir ve revaskülarizasyon için bir göstergedir. Çünkü hiberne miyokarda, sol ventrikül işlevbozukluğu geri dönüşümlü olabilir (84,85,86,87).

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

PCI veya CABG semptom gidermede daha etkilidir, dolayısıyla orta veya ciddi semptomatik olanlarda, ilaç tedavisine yanıt alınmayanlarda, invaziv testlerde yüksek risk

bulguları gösteren hastalarda tercih edilmelidir. Maliyete bakıldığında kısa dönemde PCI, uzun vadede CABG daha iyidir. Çünkü PCI ile tekrarlayan anjina ve revaskülarizasyon ihtiyacı fazladır. PCI yapılanlarda ilk yılda bu oran %40, CABG'a gidenlerde %20'dir.

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

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

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

Bu kadar yaygın ve neden olduğu sonuçlar açısından da oldukça önemli bir rahatsızlık olan KAH'nın erken tanı ve tedavisi büyük önem ve beraberinde de problemler göstermektedir. Kliniklere göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda, hekim tarafından yapılan ayrıntılı öykü ve fizik muayenenin ardından ön tanıyı desteklemek, prognozu ön görmek, uygun tedaviye rehberlik etmesi amacıyla başta efor testi olmak üzere, egzersiz ya da farmakolojik miyokard perfüzyon görüntülemesi, stres ekokardiyografi gibi girişimsel olmayan tetkikler ile hastalığın tanısı konulmaya çalışılmaktadır (28,59,60). Kararlı anjina pektoris ile uyumlu bulguları olan hastada KAH varlığını değerlendirirken seçilecek stres testlerinin maliyet etkinlik incelemesi gereklidir (64,88). Eğer anjinanın kalp kapak hastalığına (kritik aort stenozu, aort yetmezliği) ya da diğer kalp kası hastalıklarına (hipertrofik kardiyomiyopati) ikincil olduğu şüphesi varsa, stres testleri öncesinde ekokardiyografi yapılmalıdır. Sınırlı sayıdaki bazı hasta gruplarında, altın standart olan koroner anjiyografi KAH tanısında ilk tercih olabilmektedir. Ancak KAG hem pahalı, hem de girişimsel olması nedeniyle kolay ulaşılabılır bir tetkik değildir. Bu amaçla dünya

genelinde yaygın kullanımı, tekrar edilebilirliği ve güvenli oluşu ile efor testi KAH'ının tanısında önemli yeri olan bir tetkiktir. Ancak ilk bakışta ucuz olarak değerlendirilse de, seçilmemiş gruplarda yapıldığında beraberinde getirdiği kafa karıştırıcı sonuçlar sonrası, istenilen ek görüntüleme yöntemleri ile maliyet oldukça yükselebilmektedir (60). Doğruluk ve maaliyet açısından değişkenlik gösteren farklı girişimsel olmayan testler mevcuttur. Seçilmiş hasta grubuna göre de en uygun test seçimi farklılıklar gösterir (89). Eldeki tanısal testlerden hangisinin daha uygun olacağına seçmek amacıyla bazı noktalara dikkat etmek gerekir.

▫ Hastanın KAH'ı olmasının test öncesi ihtimali (pretest probabilité, PTP) nedir?

▫ Diğer, alternatif testlerin doğruluğu nasıldır?

▫ Her bir testin, sağlık sonuçları üzerine etkileri ve maliyetleri nedir?

▫ Hastayla ilgili bazı özel durumlar nedeniyle, bir test daha uygun bir seçenek olabilir mi?

KAH'nın test öncesi olma ihtimali (PTP): Hastadan alınan öykünün özelliklerine dayanarak, KAH ihtimalinin tahmini, ileri tanısal testlere olan ihtiyacı belirler. İlk tahmin, hastalığın test öncesi olma ihtimalini (PTP) gösterir. Hastanın yaşı, cinsiyeti ve göğüs ağrısının özelliklerine göre anjiyografik KAH'ının, PTP'si yüzdeler (%) olarak belirlenmiştir (90,91). Büyük anjiyografik çalışmalarda, PTP'yi daha hassas saptamak için, bu üç değişkenin yanında farklı KAH risk faktörleri ve klinik veriler de eklenmiştir (28,92,93).

Tablo 1. Efor testinde yaş ve cinsiyete göre KAH'nın PTP oranları

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

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

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

Orta PTP (%50; %25-75, bazı çalışmalarda da %10-90)'si olan hastalarda stres testinin esas amacı tanıyı koymak, bunun yanında prognozla ilgili bilgiler sağlamaktır. Pozitif test

hastalık olma ihtimalini %83'e çıkartırken, negatif test ise %36'ya düşürür. İşte bu grup hasta, invaziv olmayan testlerden hastalığın tanısında en çok fayda görebilecek olanlardır (60).

Duke prognostik tredmil skoru: Duke araştırmacıları, yaş, cinsiyet ve göğüs ağrısı bulgularının KAH'ını en önmeli belirteçleri olduğunu kanıtlamışlardır. Ancak diğer önemli belirteçlerden diyabetes mellitus, sigara kullanımı (çalışmadan önceki 5 yılda günlük yarım paket ya da fazlası, ya da en az 25 paket x yıl sigara kullanımı), hiperkolesterolemi, istirahat EKG'sinde ST, T değişikliklerinin olmasının da PTP'sini arttırdığını göstermişlerdir (92,93).

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

Tablo 2. Duke prognostik tredmil skoru

(efor süresi, dk) – 5 X (en fazla ST bölüm değişikliği, mm) – 4 X (efor anjinası)	
	0= anjina yok,
	1= eforu sınırlamayan anjina,
	2= eforu sınırlayan anjina.

Duke skoru, +5 olanlar düşük risk grubunu ,

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

Duke skoru, -11 olanlarda yüksek risk grubunu oluşturur (81).

Bu skorlama sistemi, klinik durum, cinsiyet, koroner anatomi ve LVEF'den bağımsız şekilde prognoz hakkında bilgi verir. 75 yaş ve üzerindekilerde etkinliği azalsa da, bu skora göre yüksek risk grubundakilerde 5 yıllık yaşam beklentisi %72, yıllık mortalite riski %5 iken; düşük risk grubunda 5 yıllık yaşam beklentisi %97, yıllık mortalite <%1 dir (1,60).

Göğüs ağırlı hastada tehlike altındaki canlı doku ile geri dönüşümsüz şekilde skarlaşmış miyokard dokusunun oranı hastanın prognozunu belirler. Ölü miyokard dokusu ekokardiyografi, radyonüklid anjiyografi, perfüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya kontrast ventrikülografi ile tespit edilebilir. KAG, KAH varlığını tanımakta kesin teşhis yöntemiyken, diğer egzersiz testlerinde saptanan efor süresi, ST segment

değişikliklerinin derecesi, anjının olup olmayışı gibi değişkenler kararlı göğüs ağrısı olan hastalarda kötü sonuçların öngördürücüleridir.

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

Hangi testin seçileceği konusunda, girişimsel olmayan testlerin hassasiyet (sensitivite) ve özgüllük (spesifisite) olarak belirlenen doğruluk dereceleri önem kazanır. Testin doğrulayıcı değeri (predictive accuracy), hem gerçek pozitif, hem de gerçek negatif test sonuçlarının yüzdesidir. Bu testin daha önceden belirlenmiş özelliklerine ve incelenen nüfusa bağlıdır. Mesela efor testinde KAH tanısında, pozitiflik ölçütü olarak değişik derecelerde ST segment çökmeleri ele alındığında, testin duyarlılığı ve özgüllüğü değişir (95).

Tablo 3. Efor testinde ST segment çökmesinin hassasiyet ve özgüllük oranları

ST segment çökme miktarı	Hassasiyet (%)	Özgüllük (%)
0,5 mm	80	60
1,0 mm	60	90
2,0 mm	20	98

Farklı stres testlerinin KAH tanısındaki yerlerinin karşılaştırılması: Aynı grup hastada var olan girişimsel olmayan testlerin hepsinin birden tanısal doğruluklarının karşılaştırıldığı bir çalışma yoktur. Bir metaanalizde, orta PTP'si olan hastalarda uygulanan bazı girişimsel olmayan testler, pozitif değerlendirildiğinde, hastalara KAG yapıp, anjiyografik KAH varlığı ve yokluğu sonuçları karşılatırmıştır (94,95):

Tablo 4. Stres testlerinde hassasiyet ve özgüllük oranları

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

Her testin belirli avantajları ve belirli kısıtlıkları vardır. Seçimde bölgesel ulaşılabilirlik ve testin yorumunu yapacak ekibin becerisi önemlidir. Görüntüleme yöntemleri, efor testine göre ciddi hastalığı tespit etmede daha duyarlıdır. Efor testi ile yapılan bir çalışmada, Duke treadmill skoru kullanılsa da, üç damar ya da sol ana koronerde ciddi hastalığı olanların sadece %87'si orta ve yüksek risk olarak gruplanabilmiştir (81). Efor testi ve stres görüntüleme yöntemlerinin ikisinin birden ayrı ayrı ya da bir testin iki farklı içeriğini kullanarak kullanılması nadir değildir ancak maliyet belirgin artar. Her iki testte de ciddi anormallikler olduğunda hasta yüksek riskli grupta değerlendirilmelidir. Yüksek stres seviyelerinde her iki test sonucu da normalse, hasta büyük ihtimalle girişimsel değerlendirmeden fayda görmeyecek, düşük riskli grupta demektir.

MPS, ciddi KAH'ını ve yaygınlığını iyi bir şekilde tespit eder, prognozu belirlemede (miyokard infarktüsü sonrası risk belirlemede) yardımcı olur, sol ventrikül boyutları ve işlevleri hakkında bilgi verir, efora göre daha hassastır, miyokard canlılığını tespit eder ve tekrarlanabilir. Buna karşılık MPS, pahalıdır, kolay ulaşılabilir değildir, uzun zaman alır, ılımlı radyasyona maruziyet, ek ekipman ve personel gerektirir, meme dokusuna ve diyaframa bağlı artefaktlar oluşabilir, sol dal bloğu (LBBB) varlığında yanlış pozitiflik gösterebilir (96) ve tüm diğer stres testlerinde olduğu gibi özgüllük laboratuvarın kalitesine ve testi yorumluyanın kabiliyetine bağlıdır. Sestamibi kullanan yöntemlerde, özellikle şişman yada bayan hastalarda daha kaliteli görüntü elde edilmektedir.

Eforlu ekokardiyografi, eforlu MPS ile benzer hassasiyet ve özgüllük gösterir. Sonuçlar hemen alınır, cihaz taşınabilir, daha az zaman alır ve daha düşük maliyetlidir. KAH'ının varlığı ve yaygınlığını (özellikle çok damar veya LAD lezyonu olanlarda), genel ve bölgesel duvar hareketlerini, kalp boşluklarının genişliği, duvar kalınlıkları ve kapak

işlevleri hakkında bilgiler verir (97,105). Özellikle bazal EKG'de ST segment değişiklikleri veya LBBB olanlarda faydalıdır (98,99). Bunlara karşın, yapana ve yorumlayana çok bağımlıdır, standartları bellirsizdir. İstirahatte de duvar hareket kusuru varsa yorumunu zorlaştırır. Özellikle akciğer hastalığı olanlarda görüntü kalitesi uygun pencere olmamasına bağlı kötü olabilir. Prognozdaki değeri yapılan çalışmaların sınırlı sayıda olması nedeniyle belirsizdir.

Efor yapamayan hastalarda, dipyridamole, adenzin ve dobutamin altında, farmakolojik stres testleri güvenli şekilde yapılabilir. İlacın kesilmesiyle etkileri kısa sürede geçer. Kas iskelet sistemi problemleri olanlarda, preoperatif değerlendirmede oldukça kullanışlıdır. Ancak fonksiyonel kapasite hakkında bilgi vermez, çoğunlukla EKG değişiklikleri gözlenmez. Hipotansiyon, hasta sinüs sendromu, yüksek dereceli kalp blokları olanlarda yapılmamalıdır. Ciddi KAH varlığında dipyridamol %45 hastada koroner çalma (steal) yaparak, iskemiye ortaya çıkarır (100). Özgüllüğü sağ ventrikülde kalıcı kalp pili olup, pile bağımlı hastalarda düşüktür (101). Dobutamin stres EKO, miyokard canlılığını gösterir ve LBBB'li hastalarda egzersiz MPS'den daha duyarlıdır (102). Dobutamin semptomatik aort anevrizmalılarda kullanılmamalıdır ve düşük atım hacimli, yaygın KAH varlığında hayatı tehdit edici ventriküler aritmilere zemin hazırlayabilir. Yaklaşık onbirbin hastayı kapsayan bir metaanalizde farklı farmakolojik stres testlerinin anjiyografik KAH'ını tespit etmedeki performansları incelenmiştir ve dobutamin stres EKO en iyi duyarlık ve özgüllükte saptanmıştır (103).

Maliyet; ABD' inde 1996 yılında eforlu EKG, 110 dolara, spect MPS 475 dolara, pozitron emisyon tomografi (PET) 1500 dolara malolmaktaydı. Bu direkt maliyetlerin yanında, revaskülarizasyon ve hastaneye yatış oranlarına etkileri ile fatura artmaktadır. Ek testlerin istenmesi ve ek girişimlerin yapılması sonucuyla maliyet çok yükselebilmektedir (60). Yanlış pozitif testler de maliyeti artırmaktadır. KAG'nin ciddi komplikasyon oranlarının düşük olması nedeniyle, yanlış pozitif test sonrası olası zararlar nispeten kabul edilebilirken; yanlış negatif testlerin sonucunda, hayatta kalma ihtimalinin uygun koroner revaskülarizasyon teknikleri ile belirgin olarak yükseldiği çok damar ya da ana koroner hastalarında durum ölümcül olabilir. Maliyet etkinlik incelemelerinde stres EKO ve SPECT MPS, orta PTP olan erkek ve bayan hastalarda öne çıkan tetkiklerdir (94,104).

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

Kadınlar: KAH sıklığı bayanlarda, erkeklere göre düşük olsa da, ABD’de kadınlar arasında ölümlerin önde gelen sebebidir (106). Bayanlarda stres testine başvurmadan önce ilk yapılacak iş, PTP’si orta olanları seçmektir. Bayanlarda koroner riskin olduğundan az düşünülmesi, bazı stres testlerinin bayanlarda tanısal doğruluğunun düşük olması (107-112), miyokard infarktüsü veya CABG sonrası artmış ölüm oranlarından sorumlu olabilir. Diğer bir neden klasik anjinanın bayanların sadece %28’inde, erkeklerin ise %55’inde saptanmasındandır (107). Bayanlarda efor testinin negatif prediktif değeri genç ve hiç risk faktörü olmayanlarda yüksek; menopoz sonrası, 52 yaşından büyük ve üç ya da daha çok risk faktörü olanlarda ise %25 kadar düşüktür. Efor testinin, bayanlarda düşük prediktif değerinin sebepleri; bayanlarda, aynı yaştaki erkeklere göre daha az KAH olması (107), iskemiyi ortaya çıkaracak egzersiz kapasitesinin yetersiz olması, yanlış pozitif sonuçları artıran sendrom X ve mitral kapak prolapsusunun daha sık olması (113-114), standart efor protokollerinde bayanlar için yetersiz warm-up şansı olmasıdır.

Yapılan çalışmalarda ST çökmesinden çok, efor kapasitesi veya kalp hızı toparlaması normalin altında olan hastalarda kardiyovasküler ölüm riski artmıştır (115). KAH’ını dışlamakta Duke skorlama sistemi de, bayanlarda erkeklerdeki kadar iyi sonuç vermez (107). Erkeklerde ki gibi efor testine, görüntüleme yöntemlerinin eklenmesi testin tanısal değerini artırır (116-118). Hatta bazı otörler, bayanların özellikle eforlu EKO gibi görüntülemeli stres testlerine doğrudan gidilmesini önerir (118-121). Görüntülemeli stres testleri, sendrom X’in tanısında da faydalıdır (113).

55 yaşında klasik anjinası olan bayanlarda KAH tanısında kullanılan tetkiklerin karşılaştırıldığı bir metaanalizde, KAG maliyet-etkinlik analizinde en üstün tetkik olarak saptanmıştır (121). Özgün göğüs ağrısı olmayan ya da olası göğüs ağrısı olan 55 yaşında bir bayan hastada ise, eforlu EKO en kostefektif tetkiktir (122). Klavuzlara göre stres EKO’nun bayanlarda duyarlılığı %81 (çok damar hastalarında %89), özgüllüğü %86 dır (123). WISE çalışmasında, göğüs ağrısı ve KAH için risk faktörleri olan 92 bayan hastaya, hem dobutamin stres EKO hem de KAG yapılmış, testin çok damar KAH tanısındaki duyarlılığı genelde %60, ama yeterli kalp hızı sağlanabilenler arasında %82 saptanmıştır. Ancak on tane tek damar hastasının dokuzunda test negatif saptanmıştır (124).

Sonuç olarak bayanlar için, orta PTP’si olanlarda submaximal efor yapanlarda ya da efor yapamayanlarda ya da bazal EKG değişiklikleri olanlarda ideal olarak teknesyumlu stres MPS veya stres EKO yapılmalıdır. Ancak bayanlarda KAH tanısında, rutin ilk tercih

tetkik olarak günümüzde görüntülemeli stres testlerinin yapılmasını önerecek yeterli kanıt henüz yoktur (28,59).

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

Bazal EKG değişiklikleri olan ve hedefe ulaşamayan hastalar: Efor testi ile yapılan tüm büyük çalışmalarda, testin yorumlanmasını zorlaştıracak bazal EKG değişiklikleri olan hastalar (Wolff- Parkinson-White gibi preexitasyon sendromaları, kalıcı kalp piline bağımlı hastalar, bazal istirahat EKG'sinde 1 mm'den fazla ST bölüm çökmesi olanlar ve komplet sol dal bloğu-LBBB olan hastalarda) ve hedeflenen kalp hızının %85 ine ulaşamayanlar çalışmalara alınmamıştır. Bu grup hastada görüntülemeli stres (eforlu ya da farmakolojik) tetkiklerinin yapılması önerilmektedir (28,59) Hedefe ulaşamayan hastalar ileri tetkiklerle incelendiğinde, bu grupta KAH yaygınlığı erkeklerde %67, bayanlarda %28 olarak bulunmuştur (67).

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

Efor testi koroner darlığın fizyolojik sonucu olan miyokardiyal iskemiye, dolaylı yoldan tespit eder. KAH tanısında diğer stres testleri ile karşılaştırıldığında, göreceli olarak zayıf tanısallık değerine rağmen, efor testi, basit oluşu, düşük maliyeti, yaygın olarak bulunması, Duke treadmill skorlama sistemi ile birlikte kullanıldığında hastaların risk profilini belirlemede artan değeri ile yaygın olarak kullanılmaktadır (81). Doğruluğu birçok değişik toplulukta test edilmiştir. Prognozda çok değeri olan egzersiz kapasitesi ve efora hemodinamik cevaplar, iskemiye ortaya çıkaran işyükü (workload) hakkında verdiği bilgiler nedeniyle, genel olarak farmakolojik stres testlerinden, daha faydalıdır. Düşük iş yükünde ortaya çıkan iskemi, yüksek değerlerde çıkanlara göre daha kötü prognoz göstergesidir. Klavuzlarda yeterli iş yüküne (hedeflenen maksimal kalp hızı = $0,85 \times [220 - \text{yaş}]$ ya da yeni geliştirilen $208 - 0,7 \times \text{yaş}$) ulaşabilen kararlı anjina pectorisli hastalarda, efor testi tercih edilecek stres testi olarak belirtilmiştir (164,165). Çünkü efor testi hastanın semptomları, kardiyovasküler fonksiyonları ve günlük aktivite düzeylerindeki hemodinamik cevapların tümü konusunda bilgi sağlar (28,59,60). KAH olanlarda efor testini yapamamak kendi başına, kötü prognoz göstergesidir.

Efor testinin sınırlılıkları:

Efor tesinin duyarlılığı görüntüleme yöntemlerinden düşüktür. Digoxin kullananlarda , kalp pili olanlarda, bazal EKG'lerinde 1mm'den fazla ST bölüm çökmesi veya T dalga değişiklikleri, sol ventrikül hipertrofisi olanlarda, LBBB ve WPW (Wolff Parkinson White syndrome)' lularda özgüllüğü düşüktür. Revaskülarizasyona gidecek hastalar için önemli olan iskeminin yerini belirleyemez. Bayanlarda da nispeten duyarlılığı düşüktür. İskemik kalp hastalığını dışlayabilmek için diğer kriterler yönünden negatif saptanan efor testinde, hasta yaşa göre düzeltilmiş hedef kalp hızının en azından %85'ine ulaşabilmelidir (125).

Sonuç olarak efor testinin KAH tanısındaki sınırlılığı, KAG'ye kıyasla düşük duyarlılığı ve özgüllüğü olması ve de bazı hastalara yukarıda belirtilen nedenlerden ötürü yapılamaması ya da yapılsa da bu hasta grubunda değerinin düşük olmasından kaynaklanmaktadır (60).

Efor testinin tanıdaki doğruluğunu artırmanın en iyi yöntemi, testi, muhtemelen klinik ve risk faktör değerlendirmelerinin bir uzantısı olarak görmekten geçer (126,127,128).

Efor testinin sıklıkla kullanıldığı klinik durumlar:

PTP'si orta grupta olanlarda KAH tanısında kullanılmalıdır (60). Düşük ve yüksek PTP'si olanlarda KAH tanısında daha az kullanışlıdır.

Akut miyokard infarktüsü sonrası hastalar CABG veya PCI ile tam revaskülarize edilmeden taburcu olacaklarsa, taburculuk öncesi submaximal efor yapılabilir. Efor testi klavuzu, submaximal testin 5-7 gün sonra yapılmasını, STEMI klavuzu ise komplikasyonsuz infarktüslerin 3-5. günlerinde de yapılabileceğini belirtiyor. Semptom sınırlı efor testi efor klavuzunda, infarktüsün 14-21. günlerinde, STEMI klavuzu ise 5.günden sonra, NSTEAKS klavuzu da 3-5. günlerde yapılabileceğini belirtmektedir (60,129,130).

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

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

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

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

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

Ayrıca özürülük derecesinin, kardiyak rehabilitasyon programları öncesi verilecek egzersiz seviyesinin belirlenmesinde ve eforla nefes darlığı tarif eden hastaların değerlendirilmesinde faydalıdır (60).

Efor Testinin Emniyeti:

Yaklaşık ellibin efor testinin incelendiği bir çalışmaya göre, her onbin testte yaklaşık 3,6 miyokard infarktüsü, 4,8 ciddi aritmi, ve 0,5 ölüm olur (131). Kardiyoversiyon, defibrilasyon veya IV (intravenöz) ilaç uygulaması gerektirecek ciddi aritmi, ciddi ventriküler taşiaritmi öyküsü olan hastalarda dahi, yapılan bir başka çalışmada, %2,3 oranında gelişmiştir (167).

Efor testinin kesinlikle yapılmaması gereken durumlar; akut miyokard infarktüsünün ilk iki günü, yüksek riskli karasız anjina pektoris, semptomatik ya da hemodinamik bozukluklar yaratan kontrol altına alınmamış aritmiler, semptomatik ciddi aort darlığı, kontrolsüz semptomatik kalp yetersizliği, akut endokardit, miyokardit veya perikardit, akut aort disseksiyonu, akut sistemik ya da pulmoner emboli ve eforla şiddetlenebilecek ya da efor yapmasını engelleyecek akut kalp dışı hastalıkların olmasıdır (60,132). Abdominal aort anevrizması olanlarda ve yeni PCI yapılanlarda , efor testinin yapılabilirliği konusunda endişeler olsa da, bu durumlarda kesin yapılmamalıdır diyecek kanıt yoktur. Hız kontrolü sağlanmamış SVT'lerde testin yapılmasının çok anlamı yoktur.

Egzersiz Aletleri:

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

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

Egzersiz Protokolleri:

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

Bruce protokolü, genellikle ofislerde kullanılır ve başlangıç basamağı bazıları için çok yorucu olup, ek bir ara basamak gerekli olabilir. Standard protokolün başına iki düşük iş yükü evrenin eklenmesiyle oluşturulan değiştirilmiş Bruce protokolü, akut koroner sendromlardan sonra hastaların risk sınıflandırılmasında veya sedanter hastalarda kullanılır (133).

Cornell protokolü' nde daha çok veri alabilmek için, Bruce protokolünün her bir evresi iki küçük ve kısa evreye bölünmüştür ve bilgisayar sistemi sayesinde ST / kalp hızı eğimini belirleyerek, eforlu EKG' nin niceliğini artırmak için geliştirilmiştir (126,134). Bu parametre çok yüksek kalp hızlarında ortaya çıkan ST çökmelerinde kullanılabilir ancak henüz rutin kullanımı onaylanmamıştır (60). Küçük evrelere bölünmesi nedeniyle sınırlı efor kapasitesi olanlarda tercih olabilir.

Naughton protocol' ü genellikle myokard enfarktüsü sonrası, hastaları en uygun tedavi koluna seçmek için risk durumlarını sınıflandırmak amacıyla yapılan efor testlerinde kullanılır (135). Bu test aynı zamanda oksijen alımını ve maksimum VO₂'yi ölçmek için gaz analiz tekniğinin kullanıldığı işlevsel egzersiz testlerinde kullanılır.

Efor Testi Öncesi Dikkat Edilecek Hususlar:

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

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

Efor Testinin sonucunun yorumlanması:

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

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

ST segment çökmesi, J noktası, artan kalp hızlarıyla birlikte eforda normal olarak çöker. Bu büyük ihtimalle QRS'e doğru uzanan atriyal repolarizasyona bağlıdır. Bu durumda ST çökmesi kısa sürede bazal haline döner. V4, V5, V6 subendokardiyal iskemiye bağlı ST çökmelerini tespit etmede en hassas derivasyonlardır. V5 tek başına bu amaç için en iyisidir. Lateral prekordiyal leadlerdeki ST çökmesi, normal istirahat EKG'si olan hastalarda iskemiye lokalize edemez. Bunların yanında DII ve aVF'de gözlenen ST çökmeleri çoğu zaman yanlış pozitiflik gösterir ve KAH tanısında değeri düşüktür (136-138). Birçok derivasyonu tutan belirgin ST çökmesi yaygın KAH' ını belirtir (95). Sağ prekordiyal leadlerin kullanılması ile testin herhangi bir KAH'ını tespit etmedeki

hassasiyetinin, özgülük değişmeden (%88), %52'den % 89'a artabildiği gösterilmiştir (144). Ama bu henüz klavuzlara geçmemiştir. Sağın yanında, arka leadlerin kullanımını öneren bir çalışmada vardır (168).

Efor sırasında değil de toparlanma dönemindeki ST çökmesinin, KAH ihtimalini ön görmeye daha etkili olduğunu savunan çalışmalar vardır (155). Efor sırasında olanlar gibi, toparlanma evresinde görülen ST çökmelerinin, görünürde sağlıklı olan kişilerde de prognostik değeri vardır (156).

Yavaş yükselen ST çökmesi konusunda tartışmalı veriler vardır, ilk çalışmalar bu bulguyla KAH ihtimalinin arttığını ileri sürmüştür (139-141). Bu kriterin kullanılması duyarlılığı artırsa da özgülüğü düşürmektedir. J noktasından 60-80 msn sonrasında, 1 mm ve fazlası aşağı dağru ya da düz ST çökmesi değerli kabul edilmelidir (60). Belirgin (2mm den fazla) ST çökmesi neredeyse hiç yanlış pozitiflik göstermez ve test bu bulgu görülünce test sonlandırılabilir. Erken ve düşük kalp hızlarında gelişen ST çökmesi, genelde daha ciddi iskemi gösterir.

İstirahat EKG'sinde ST çökmeleri olanların incelendiği çalışmaların bazılarında, istirahatte ST çökmesi olsun ya da olmasın testin doğruluk dercesinde (prediktive accuracy) değişiklik olmamıştır. Çalışmanın birinde özgülüğü biraz düşürmüştür (142,143). İstirahat ST çökmesinin çok az olsa da artmasının takibeden koroner olay riskini 2,73 kat (RR) artırdığı gösterilmiştir (141).

ST segment yükselmesi: Q dalgalı leadler dışında efor ile ST yükselmesi nadirdir. Q dalgalı leadde ST yükselmesi, iskemiden çok duvar hareket kusuruna bağlıdır (145). Buna bir istisna tek damar hastalarında, ST yükselmesi ile birlikte olan, karşı tarfta (resiprokal) ST çökmesi infarktla ilgili alanda azda olsa canlılık olduğuna işaret eder (146). Prinzmetal's anjinası olanların %10-30'unda eforla ST yükselmesi görülür (147,148). Ciddi ve çoğunlukla çok damar hastalarında efor ile oluşabilen transmural iskeminin oluşturduğu ST yükselmesi, ST çökmesinin aksine hastalarda iskemiden sorumlu koroner arter darlığının yerini lokalize eder (137). ST yükselmesi olduğunda test hemen sonlandırılmalıdır.

Ventriküler erken vurular, KAH'ından şüphelenilen hastada iskemi tespit etmek amacıyla test yapıldığında , artan sıklıkta, değişik odaklardan ve üçlü veya ventriküler taşikardi atakları şeklinde gelmeye başladığında, eğer beraberinde diğer iskemik bulguları da varsa testi sonlandırmak gerekir. Ventriküler ektopik atımlar efor testine alınan hastaların %7-20'sinde görülür. Özellikle recovery evresinde görülen sık ventriküler erken atımların artmış ölüm riski ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (149). Sürekli

ventriküler ve supraventriküler taşikardilerde testin sonlanma noktalarıdır. Atriyal aritmileri ise bir önemi yoktur (150).

Efor sırasında LBBB gelişmesi, testi sonlandırmak için kesin sebep değildir. Ancal ventriküler taşikardiden ayırt edilemiyorsa test sonlandırılmalıdır. Efor sırasında LBBB gelişmesinin 4 yıllık takipte majör kardiyak olaylar ve ölüm için bağımsız bir gösterge olduğunu savunan çalışmalarda vardır (152). LBBB olanlarda bazale göre DII, aVF’de olan 0,5 mmden fazla ST çökmesi iskemiye gösterebilir (151). Ancak bu bulgu LBBB olanlarda diğer stres testlerine gerek olmadığı anlamına gelmez.

U dalgasının ters dönmesi, nadirdir ve patofizyolojik olarak iyi anlaşılammıştır. En iyi kalp hızı yavaşlarken recoveryde gözlenir. Bu bulgu olanlarda KAG ile ciddi KAH tespit edilmiştir (153).

QT dispersiyonu iskemi ile artar. QT dispersiyonu 12 lead EKG’de en uzun ve en kısa QT mesafesi arasındaki farktır. Özellikle kadınlarda testin doğruluğunu artırabilir (154).

Kronotropik yetersizlik, KAH riskinin ve tüm nedenlere bağlı ölümün belirleyicisidir (157,158).

Kalp hızı toparlanma süresinin uzun olması, parasempatik tonun tekrar aktivasyonunda bozulma olduğunu gösterir ve kötü prognoz göstergesidir. Kalp hızının, hasta halen ayaktaiken, egzersizin azaltılması ile birlikte bir dakikalık soğuma fazında, hızlı bir şekilde düşmemesi (dakikada 12-25 atımdan az), 6 yıllık takipte genel ölüm oranında, ani ölüm oranlarında ve diğer uzun dönem sonuçlarında artış ile birlikte dir (115,158-160,166).

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

Eforla sistolik kan basıncının düşmesi, ciddi kalp yetersizliği veya çok damar KAH’nda ciddi iskeminin veya nadiren taşiaritmilerin bulgusudur (161). Eforla iskemisi veya önceden miyokard infarktüsü öyküsü olanlarda, gelecekte olacak kardiyak olayların habercisidir. 10 mmHg’den fazla sistolik kan basıncı düşmesi özellikle diğer iskemi bulguları ile birlikteyse test hemen sonlandırılmalıdır. Normal kişilerde, test sonunda uzun süre ayakta kalmaya bağlı olarak alt uzuvlardaki venöz göllenme sonucunda oluşabilir. Efor ile sistolik kan basıncının erkeklerde 210 mmHg (bayanlarda 190 mmHg) olması, artmış ölüm oranlarıyla birlikte dir (162). Recovery döneminde gecikmiş azalma da kötü prognoz göstergesidir (163). Tansiyonun 250/115 mmHg olması, göreceli testi sonlandırma kriteridir (60).

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

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

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

Efor testinin kötü prognoz göstergeleri:

- Erken ya da düşük (evre 2 de ya da 130/dk nabızda) iskemi bulgularının görülmesi,
 - Düşük efor kapasitesi (<6 METs),
 - Eforla tipik anjina oluşması, özellikle düşük iş yükü seviyelerinde,
 - ST bölüm yükselmesi,
 - ST bölüm çökmesinin miktarı, şekli veya toparlanmasının uzun sürmesi,
 - Özellikle düşük iş yükü seviyelerinde, 2 mm iskemik ST çökmesi,
 - Erken evrede ortaya çıkan ve >5 dakika süren veya recovery evresine uzanan ST çökmesi,
 - Çok sayıda (5) leadde ST çökmesi olması
 - Duke treadmill skoru <-11 olan yani kuvvetli pozitif efor testi sonucu olan hastalar (81,109).
 - Efor ile sistolik kan basıncını, 120 mmHg'nin üzerine veya bazalden 10-30 mmHg artıramamak ,
 - İstirahatteki değerine göre 10 mmHg düşme olması,
- Bunların yanında, tekrar oluturulabilen 30 saniyeden uzun veya semptomatik ventriküler taşikardilerin, düşük kronotropik indeksin (yaşa göre belirlenen hedef kalp

hızının %85'inden düşük) ve hız-basıç ürününün (rate- pressure product) 25,000 mmHg X atım / dakikadan az olmasının da kötü prognoz belirteçleri olduğu öne sürülmüştür (60).

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

I.III. P-DALGA SÜRE DEĞİŞKENLİĞİ

Miyokardiyal iskeminin bir indikatörü olarak egzersiz stres testinde EKG, ilk kez 80 yılı aşkın süre önce 1928'de Feil ve Siegel tarafından kullanılmıştır. Bu uygulmanın primer indikatörü ST segment değişikliği olarak belirlenmişti (169). Takip eden çalışmalarda iskeminin sol ventrikül diastol sonu basıncı ve sol atriyum basıncında artış ile sonuçlanan sol ventrikül kompliyansında azalmaya neden olduğu ortaya konmuştur (170). Sol atriyum basıncındaki bu artış, sol atriyum boyutunda %50 kadar artışa neden olmaktadır (178). Sol atriyum boyutundaki artış, EKG'de p-dalgasının süresi ve büyüklüğüne yansımaktadır (179). 1973'te Heikkila ve ark. kritik bakım ünitelerinde EKG monitörizasyonunda p-dalga süresindeki değişikliğin sol ventrikül dolum basıncı için bir gösterge olarak kullanılabileceğini ortaya koydular (171). İnsan kalbinde atriyal eksitasyonun mekanizması Durrer ve arkadaşları tarafından detaylı bir şekilde dokümanite edilmiştir (172). Erken sağ atriyal p-dalga vektörü direkt olarak anteriyora ve predominant olarak inferiyora yönelimli iken, geç sol atriyal p-dalga vektörü sola ve posteriyora yönelimlidir. Selvester ve ark.(atriyal fizyoloji (173) ve atriyal elektrofizyoloji (174)) bu p-dalga faz ilişkisini konfirme etmişlerdir. Böylece, 12 derivasyonlu EKG'de , p-dalgasının başlangıcı en iyi lead-II'de , bitişi ise en iyi olarak lead V5 'te belirlenebilmektedir.

Bu klinik ve elektrofizyolojik bulgular anjiyoplastide balon inflasyonu sırasında (176) ve egzersiz sters testi (175) sırasında, p-dalga süresinin ölçümüne yol açmıştır. Ancak bu çalışmalarda, veri yetersizliği nedeniyle ortalama kayıt hızında p-dalga süresinin ölçümünde bir çok zorlukla karşılaşmıştır. Her şeye rağmen, optik büyütücülerin veya fotokopi ile büyütmenin(4 kat ve üzeri) kullanıldığı çalışmalarda miyokardiyal iskemiye saptamada p-dalga süresindeki değişikliğin ST segment değişikliğinden daha sensitif olabileceği yönünde bulgular elde edilmiştir (175,176). P-dalga morfolojisinde değişikliğe neden olan sol atriyal basınç artışı, iskeminin saptanmasında kullanılabilir. Ancak, büyük olasılıkla ölçüm zorlukları nedeniyle onaylanmamış ve genel kullanımda yerini almamıştır.

I.IV. KALP HIZI TOPARLANMASI

Otonom sinir sistemi, miyokard fonksiyon ve fizyolojisinde önemli role sahiptir. Daha önce yapılan bir çok çalışmada sempatik ve parasempatik sinir sistemi arasındaki dengesizlik ile aşırı sempatik sinir sistemi aktivasyonunun önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Egzersiz sırasındaki kalp hızı artışı, parasempatik çekilme ile kombine sempatik sinir sistemi aktivasyonu sonucu gelişmektedir (187-189). Ayrıca egzersiz sonrasında kalp hızındaki ani düşüşün parasempatik reaktivasyona bağlı olduğu düşünülmektedir (190-192).

Geçmiş yıllarda yapılan çalışmaların ışığında egzersiz stres testine kalp hızı cevabı ve egzersizin sonlandırılmasını takiben kalp hızı toparlanmasının prognostik önemi anlaşılmıştır (193-196,197).

Egzersiz stres testinin sonlandırılması sonrası 1.dakika kalp hızındaki azalmanın gecikmesi, egzersiz sırasındaki kalp hızı değişkenliğinden, miyokardiyal perfüzyon defektinin olup veya olmamasından ve egzersiz stres testindeki iş yükünden bağımsız olarak mortalitenin önemli bir prediktörüdür. Daha önceki çalışmalarda, egzersiz sonrası 1.dakikada kalp hızında 12 atım/dakika üzeri azalma olması normal olarak kabul edilmiştir (194,195).

Kalp hızı toparlanması değeri, maksimum kalp hızı ile recovery fazının 1. dakikası sonundaki kalp hızı arasındaki fark olarak hesaplanmaktadır (194).

Lauer ve ark. egzersize kalp hızı cevabı ile miyokardiyal perfüzyon arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır (193). Lauer ve ark. düşük kronotropik indeksi veya yaşa göre maksimum kalp hızının %85'ine ulaşamayan hastalarda miyokardiyal perfüzyon defektlerinin önemli ölçüde yüksek sıklıkta olduğunu bulmuşlardır (193). Buna zıt olarak, Desai ve ark. mortalite perfüzyon belirteçleri ile kalp hızı toparlanması arasında benzer ilişkiyi gösterememişlerdir (195). Ancak Desai ve ark. çalışmasında egzersiz stres testi öncesinde kalp hızı üzerine etkili medikasyon sonlandırılmamıştır. Ayrıca Cole ve ark. (194), Desai ve ark.(195) ve Watanabe ve ark'nın(197) yaptıkları çalışmalar değerlendirildiğinde kalp hızı toparlanması geciken hasta popülasyonunun yaş ortalamasının yüksek olduğu, erkek cinsiyetin baskın olduğu, sigara içme oranının yüksek olduğu, HT, HL, DM sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır.

Yine yapılan bir başka çalışmada, egzersiz ile anjina veya anormal ST segment değişikliği saptanan küçük bir hasta grubunda gecikmiş kalp hızı toparlanma değerleri saptanmıştır (194-196).

Cole ve ark. patolojik olarak gecikmiş kalp hızı toparlanması değeri saptanan hasta grubunda yüksek oranda Tl-201 sintigrafisinde perfüzyon defektleri rapor etmişlerdir (194). Oysaki Desai ve ark. istatistiksel olarak anlamlı fark saptamamışlardır (194). Ostarhues ve ark. PCI ile revaskülarizasyon uygulanan hastalarda kalp hızı toparlanmasındaki düzelmeyi miyokardiyal kan akımındaki düzelmeye bağlamışlardır (198).

Sonuç olarak prognostik bir parametre olarak kabul görmüş olan kalp hızı toparlanması değerinin, iskeminin saptanmasında kullanımı konusunda çelişkili sonuçlar mevcuttur ve görüş birliği bulunmamaktadır.

II.AMAÇ:

Bu çalışmanın amacı, egzersiz stres testinde P-dalga süresindeki değişiklik ölçümü ile kalp hızı toparlanmasının, MPS GATED SPECT incelemesinde saptanan miyokardiyal iskemiye belirlemedeki tanı gücünü değerlendirmektir. Bu şekilde tanımlanmış bir hasta grubunda, iskemi kanıtı olarak, egzersiz testindeki elektrokardiyografik ve hemodinamik değişikliklerin yanında efor ile değişen p-dalga süresi ve kalp hızı toparlanması değerlerinin birlikte MPS GATED SPECT incelemesindeki iskemik sonuçlarla ilişkilendirildiği literatürde başka çalışma yoktur. P-dalga süre değişikliği ölçümü (güvenilir ölçüm için 4 kat büyütülmüş egzersiz elektrokardiyografik kayıtları) ile standart elektrokardiyografi kayıtlarından elde edilen kalp hızı toparlanması değerlerinin kullanımı, geleneksel ST-segment değişikliği kullanımından iskemiye saptamada daha güvenilir yöntemler olabilir. Ayrıca P-dalga süre değişikliği, kalp hızı toparlanması değeri ve ST-segment değişikliği parametrelerinin kombine kullanımı maksimal egzersiz testinin miyokardiyal iskemiye saptama gücünü arttırabilir. Böylece gereksiz tetkiklerin yapılmasını engelleyebileceği gibi, invaziv bir işlem olan koroner anjiyografiye gerçekten uygun, revaskülarizasyon ihtiyacı olan hastaların seçilmesinde de yol gösterici olabilir.

III.METOD

Ocak 2008 ile ocak 2009 tarihleri arasında stabil angina pectoris kliniği ile Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji polikliniğine başvurmuş ve tanı amacıyla “Egzersiz Stres Testi” ile “MPS GATED SPECT” uygulanmış hastalar geriye dönük olarak tarandı (n=441). AF’li 14 hasta, PM ritmi saptanan 10 hasta, LBBB saptanan 16 hasta ve aşırı hareket artefaktı saptanan 32 hasta çalışma dışı bırakıldı. Aşağıdaki kriterlere uygun olan 369 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma protokolü için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan gerekli izinler alındı.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Dinlenme ve stres MPS GATED SPECT ile birlikte uygulanan semptom sınırlı egzersiz stres testini tamamlamış olan hastalar

Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- 1)Farmakolojik stres ile MPS GATED SPECT uygulanan hastalar,
- 2)MPS GATED SPECT sonucu şüpheli olarak bildirilen hastalar,
- 3)18 yaş altı hastalar,
- 4)Sinüs ritminde olmayan (AF, Aflutter, taşiaritmiler, başka bradiaritmiler) hastalar,
- 5)Aşırı hareket artefaktı saptanan hastalar,
- 6)Dinlenme EKG' sinde LBBB ve ST-segment değişikliği saptanan hastalar,

Egzersiz Stres Testi

Çalışma için taranan tüm hastalara Bruce protokolüne uygun olarak, Mortara X-scribe version 3,0 (Mortara Instrument Inc., Milwaukee, Wisconsin) cihazı ile deneyimli teknisyen eşliğinde egzersiz stres testi uygulandı. Hastalar Mason-Likar lead sistemi kullanılarak egzersiz öncesi, egzersiz sırasında ve recovery fazı sonlanana kadar sürekli olarak eş zamanlı 12 derivasyonlu EKG ile monitörize edildi. 500 örnek/sn hızında eş zamanlı 12 derivasyonlu EKG digital verileri sürekli olarak kaydedildi. İşlemden 48 saat önce antiiskemik ilaçlar azaltılarak kesilmişti ve test ilaç etkisi altında olmadan yapıldı.

MPS GATED SPECT

İstirahat ve stres MPS GATED SPECT, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı tarafından uygulandı. İstirahat ve stres görüntüleri, hastalar supin pozisyonunda ve kollar baş üzerinde iken 8-22 mCi technetium-99m tetrafosmin enjeksiyonu sonrasında aynı günde elde edildi. İstirahat görüntüleri, 8 mCi technetium-99m tetrafosmin enjeksiyonundan 45-60 dakika sonra kalp ilgili alana alınacak şekilde VXGP kolimatör ile 64 x 64 matriks, 1,46 zoom, 64 frame x 30 saniyede elde edildi. Aynı gün içinde ilk enjeksiyondan 3 saat sonra hastalara egzersiz stres testi uygulandı. Hedef kalp hızının %85'ine ulaşıncaya, 22 mCi technetium-99m tetrafosmin uygulandı. Enjeksiyondan 15 dakika sonra hastalara 500 cc yağlı süt içirildi. İkinci enjeksiyondan 30 dakika sonra, VXGP kolimatör ile 64 x 64 matrikste, 1,46 zoom ve 64 frame x 20 saniyede stres görüntüleri elde edildi. SPECT görüntüleme bir Philips Forte Jet-Stream kamera (Fort Myers, Florida .USA) ile gerçekleştirildi. 45 derece sağ ön oblikten, 45 derece sol akra oblik pozisyona kadar görüntüler elde edildi.

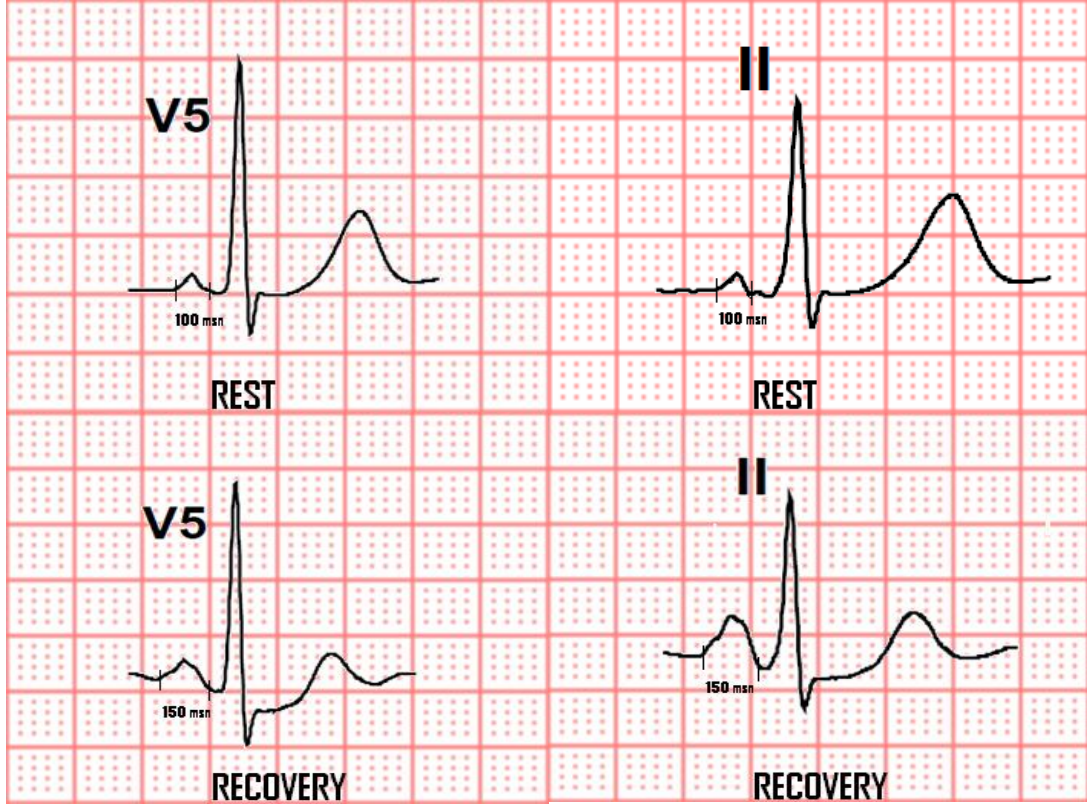
Egzersiz 22 mCi technetium-99m tetrofosmin enjeksiyonu sonrasında 1 dakika daha devam ettirildi. Egzersiz sonlandırılma noktası yaşa göre maksimum kalp hızının (220-yaş) %85'ne ulaşılması ve tolere edilebiliyorsa daha yüksek kalp hızı, göğüs ağrısı ile birlikte horizontal veya downsloping ST segment depresyonu veya 1 mm ve üzeri ST segment elevasyonu olarak belirlendi. İskeminin varlığı Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı tarafından yorumlanan raporlardaki, egzersizin indüklediği lokalize reversible perfüzyon defekti varlığı olarak belirlendi. Lokalize reversible perfüzyon defekti saptanan tüm hastalar iskemik olarak sınıflandırıldı (n= 283). Lokalize reversible perfüzyon defekti bulunmayanlar ise non-iskemik olarak sınıflandırıldı (n= 86).

P-Dalga Süre Değişikliği

Ölçüm kolaylığı sağlaması amaçlı Mortara X-Scribe stress sistem ile egzersiz stres testi uygulanan hastaların standart sürekli EKG kayıtları (25mm/sn ,10 mm/mV) 4 kez büyütülerek (100mm/sn ,40mm/mV) yeniden değerlendirildi. Her hasta için ayrı ayrı eş zamanlı lead II ve lead V5'teki seçilen p-dalgaları en küçük sinyallere kadar analiz edildi ve sonuçlar karşılaştırıldı.

Hastaların kayıtlı dijital EKG verilerinde, p-dalga süresi rest ve recovery fazında ölçüldü. Atrial eksitasyon zamanı ve p-dalga süresi ölçümü 4 kat büyütülmüş kayıtlarda gerçekleştirildi. P-dalga süresi lead V5'te ölçüldü. Lead V5'teki p-dalga başlangıcı eş zamanlı lead II'deki atımda confirm edildi (olgu-1). Yüksek kalp hızlarında , p-dalgası başlangıcı ile T-dalgası ve/veya U-dalgasının örtüşmesi durumuna özellikle dikkat edildi. Bu durumda, P-dalgasının başlangıcını daha doğru belirlemek için, p-dalgası ile devamlılık gösteren T ve/veya U-dalgasının inen kolundaki bükülme noktası P-dalgasının başlangıcı olarak kabul edildi (olgu-1).

Olgu 1.



Olgu-1. Egzersiz stres testinde 4 kat büyütme sonrasında rest ve recovery periyodundaki elektrokardiyografi kompleksleri görülmektedir. P-galga süresi rest periyodunda lead V5'te ölçüldü. Eş zamanlı olarak P-dalga başlangıcı lead II'de konfirme edildi. P-dalgasının bitimi, p-dalgasının sonundaki bükülme noktası olarak belirlendi. P-dalga süresi recovery periyodunun 1.dakikasında lead V5'te ölçüldü. Yüksek kalp hızlarında, P-dalgasının başlangıcı ile T-dalgasının örtüşebilmesi nedeniyle, en erken atriyal aktivite T-dalgasının inen kolundaki bükülme noktası olarak belirlendi. P-dalga süre değişikliği bu olguda 50 msn olarak bulundu.

P-dalgasının bitimini belirlemeye benzer düzeyde özen gösterildi. Ta (atrial repolarizasyonu yansıtır) dalgası ile örtüşme, PQ segmentinin izoelektrik hattın aşağı doğru yer değiştirmesidir. P-dalgasının bitimini en doğru şekilde belirlenmesi için, p-dalgası sonundaki bükülme noktası dikkate alınır (PQ segmenti ile kaynaşmıştır) (olgu-1).

Bu yöntemin p-dalga sonlanmasının en doğru şekilde belirlenmesinde kullanışlı olduğu gösterilmiştir (173,174).

P-dalga süresindeki değişiklik (PDS), p-dalga süresi (recovery) – p-dalga süresi (rest) şeklinde hesaplandı. MPS GATED SPECT'deki non-iskemik ve iskemik hastalardaki p-dalga süresinin histogramından optimal cutoff değerinin 20 ms olduğu tahmin edildi. P-dalgası süre değişikliği ≥ 20 ms olanlar iskemik MPS GATED SPECT sonuçları ile ilişkili iken, p-dalgası süre değişikliği < 20 ms olanlar non-iskemik MPS GATED SPECT sonuçlarıyla ilişkili idi. 20 ms cutoff değeri kullanılarak spesifisite, sensitivite, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değerler hesaplandı.

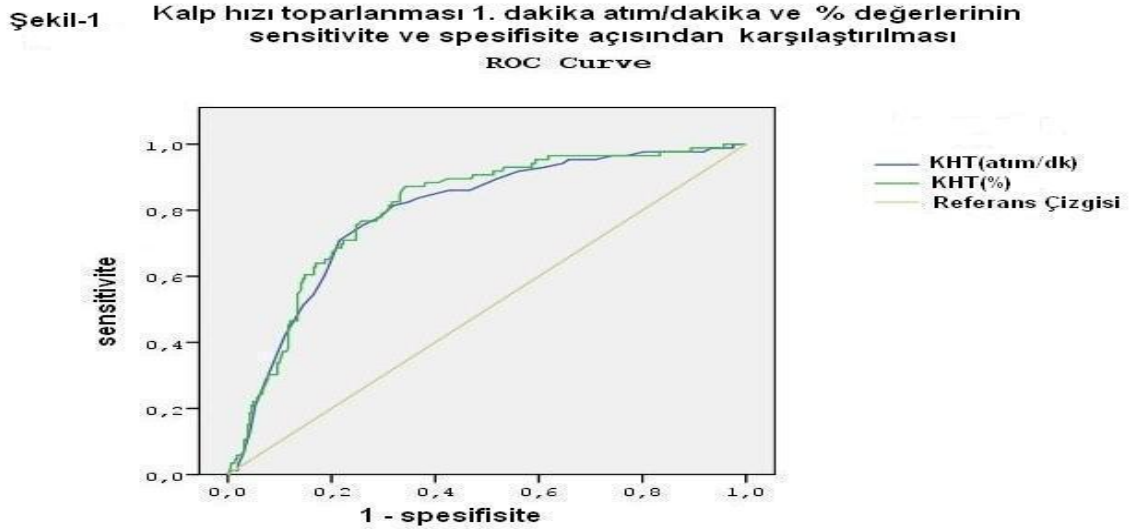
ST Segment Değişikliği

Karşılaştırma için ST segment değişikliğinin spesifisite, sensitivite, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değerleri hesaplandı. ST segmenti standart EKG kayıtlarında (25 mm/sn , 10mm/mV), egzersiz sırasında ve recovery'de lead V4,V5, V6 'daki değişiklikler açısından değerlendirildi. ST segment değişikliği önemsiz, upsloping, downsloping, horizontal ST segment depresyonu ve ST segment elevasyonu olarak sınıflandırıldı. J pointten 60 ms sonra <1 mm ST segment elevasyonu veya ST segment çökmesi önemsiz olarak yorumlandı. J pointten 60-80 ms sonra 1-1,5 mm yukarı eğimli ST segment çökmesi, Upsloping ST segment depresyonu olarak yorumlandı. J pointten 60-80 ms sonra 1 mm ve üzerinde düz veya aşağı eğimli ST segment çökmesi, sırasıyla horizontal veya downsloping ST segment depresyonu olarak yorumlandı. İzoelektrik hatta göre 1mm ve üzerinde ST segment yükselmesi (Q dalgası olmayan derivasyonlarda) ST segment elevasyonu olarak yorumlandı.

Kalp Hızı Toparlanması

Egzersiz stres testi uygulanan tüm hastalarda, kalp hızı hedefi 220-yaş formülü ile hesaplandı. Bu çalışmada, Kalp Hızı Toparlanması 1.dakikası değerlendirme için kullanıldı. Kalp hızı toparlanması(1.dakika) (KHT); Egzersiz Stres Testi sırasında belirlenen maksimum kalp hızı ile recovery fazının 1.dakikası sonunda saptanan kalp hızı arasındaki fark olarak belirlendi. Tüm hastalar için ayrıca kalp hızı toparlanması 1.dakika değerinin, test sırasındaki maksimum kalp hızına göre yüzde değerleri belirlendi. Kalp hızı toparlanması 1.dakika değerleri ve yüzde değerleri karşılaştırıldığında, MPS GATED

SPECT'deki iskemi saptamada sensitivite ve spesifisite açısından fark saptanmadı (şekil 1).

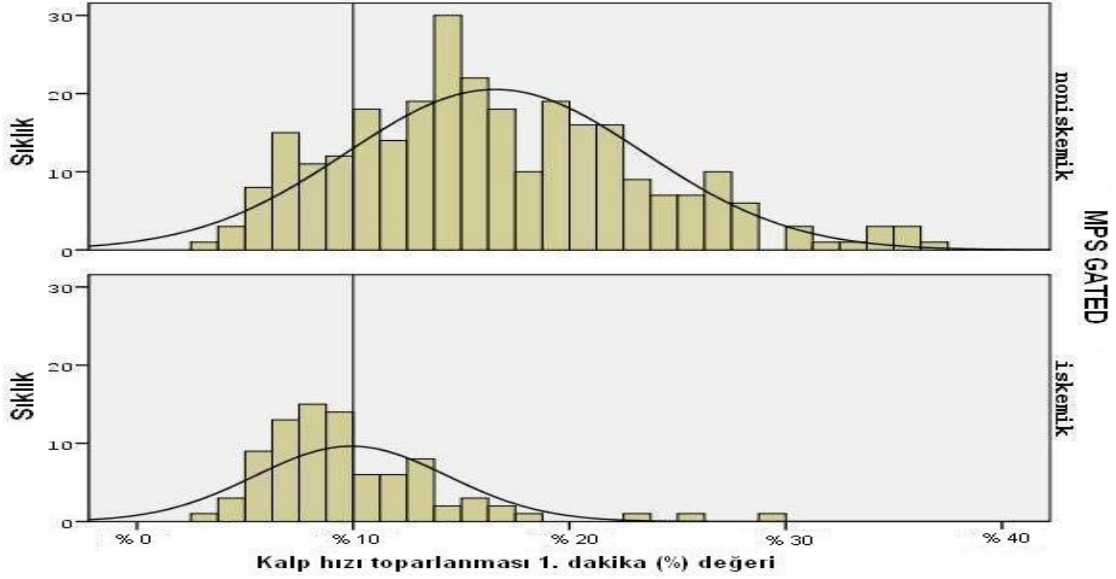


Kalp hızı toparlanması	Alan	Standart hata	p-değeri	Asemptomatik % 95 güven aralığı
1.dakika (atım/dakika)	0.790	0.027	<0.001	0.737-0.843
1.dakika (%)	0.804	0.027	<0.001	0.753-0.854

Şekil 1. Kalp hızı toparlanması 1.dakika (atım/dk) ve (%) değerlerinin sensitivite ve spesifisite açısından değerlendirilmesi. İki değer arasında, sensitivite ve spesifisite açısından fark saptanmadı. Eğri altında kalan alan açısından iki değer arasında fark saptanmadı.

Elde edilen kalp hızı toparlanması 1.dakika yüzde değerleri için MPS GATED SPECT sonucu iskemik ve non-iskemik saptanan hastaların diyagramından optimal bir cutoff değeri belirlendi. Optimal cutoff değeri %10 olarak belirlendi. Kalp hızı toparlanması 1.dakika yüzde değerleri %10 üzeri olan hastalar MPS GATED SPECT incelemesinde non-iskemik sonuçlar ile ilişkili iken, kalp hızı toparlanması 1. dakika yüzde değerleri %10 ve altı olan hastalar MPS GATED SPECT incelemesinde iskemik sonuçlar ile ilişkili idi (şekil 2).

Şekil-2.



Şekil 2. Kalp hızı toparlanması 1.dakika yüzde değerleri ve MPS GATED SPECT sonuçları ile ilişkisi. Kalp hızı toparlanması 1.dakika yüzde değerleri %10 ve altında olan hastalar MPS GATED SPECT’de iskemik sonuçlarla ilişkili iken, kalp hızı toparlanması 1.dakika yüzde değerleri %10 üzeri olan hastalar MPS GATED SPECT’de non-iskemik sonuçlarla ilişkili idi.

Elde edilen veriler ve belirlenen cutoff değere göre, kalp hızı toparlanması 1.dakika yüzde değerleri için spesifisite, sensitivite, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değerler hesaplandı.

IV.İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Demografik veriler egzersiz stres testi laboratuvarında hastalardan elde edildi. Veriler SPSS version 15,0 (SPSS, Inc., Chicago, Illinois) kullanılarak analiz edildi. MPS GATED SPECT sonuçları, oran değişiklikleri ve intervallerdeki farklılıklar bağımsız student’s T test kullanılarak analiz edildi. Anlamlılık düzeyi olarak 0,05 değeri kullanıldı. Demografik ve klinik değişkenler ile MPS GATED SPECT sonuçları arasındaki ilişki contingency table analysis ve Fisher ‘s exact testi ile değerlendirildi.

V.BULGULAR

MPS GATED SPECT sonuçları ile klinik ve demografik özellikler arasındaki ilişki tablo 5’de listelenmiştir. P-dalga süre uzaması, istatistiksel anlamlığa ulaşacak şekilde iskemik MPS GATED SPECT sonucu saptanan hasta grubunda daha fazlaydı ($5.57\text{msn} \pm 17.70$ & $23.07\text{msn} \pm 17.25$, $p<0.001$). Aynı şekilde kalp hızı toparlanmasında gecikme iskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hasta grubunda anlamlı şekilde daha fazla saptandı (Kalp hızı toparlanması 1. dakika (atım/dk) 23.58 ± 11.24 & 13.87 ± 7.20 , $p<0.001$, Kalp hızı toparlanması 1.dk (%) 16.57 ± 6.87 & 9.90 ± 4.44 , $p<0.001$).

Tablo 5. MPS GATED SPECT sonuçları ile demografik ve klinik faktörler arasındaki ilişki

DEĞİŞKENLER	MPS GATED SPECT		p-değeri
	Nonskemik (n=283)	iskemik (n=86)	
Yaş	57.54 ± 10.41	58.69 ± 11.92	0.398
VKİ	28.22 ± 4.59	28.96 ± 4.22	0.186
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	63.54 ± 10.30	59.21 ± 10.81	0.001
P-dalga süresi, rest (msn)	123.65 ± 15.70	118.68 ± 15.91	0.40
P-dalga süresi, recovery (msn)	129.22 ± 19.90	141.75 ± 18.72	<0.001
P-dalga süre değişimi (msn)	5.57 ± 17.70	23.07 ± 17.25	<0.001
Kalp hızı toparlanması 1.dk (atım/dk)	23.58 ± 11.24	13.87 ± 7.20	<0.001
Kalp hızı toparlanması 1.dk (%)	16.57 ± 6.87	9.90 ± 4.44	<0.001

Demografik veriler ile klinik değişkenler arasındaki ilişki tablo 6’de listelenmiştir.

Tablo 6. Demografik ve klinik faktörler ile MPS GATED SPECT sonuçları arasındaki ilişki.

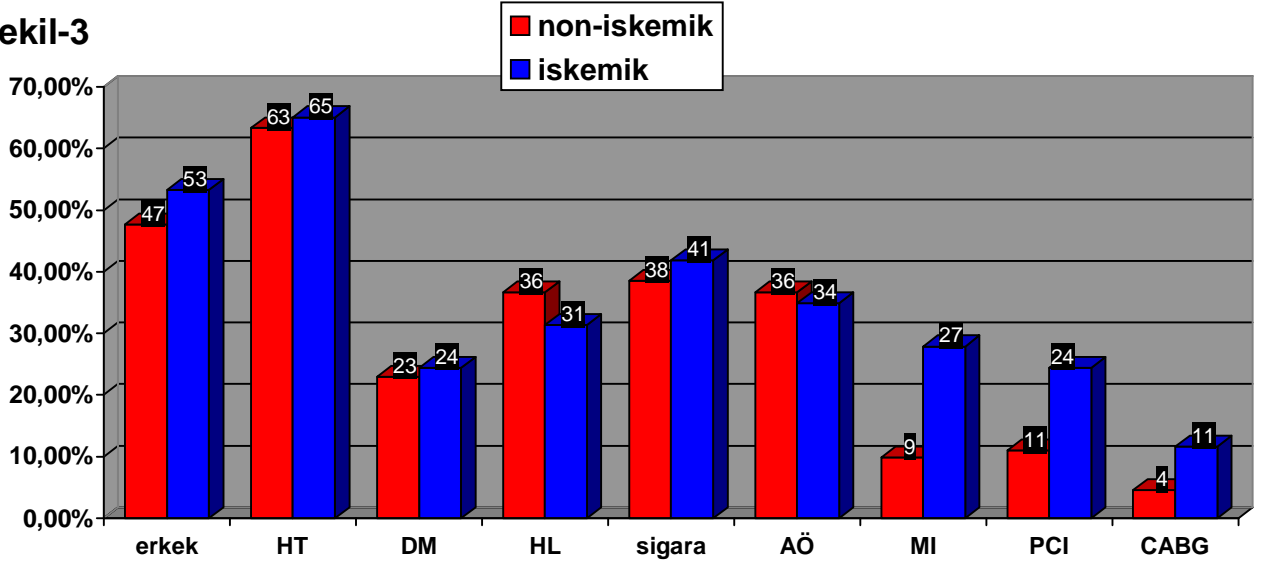
DEĞİŞKENLER	MPS GATED SPECT		p Değeri
	Non-iskemik (n=283)	İskemik (n=86)	
Erkek	109 (%47.7)	45 (%52.3)	0.025
Hipertansiyon	179 (%63.3)	56 (%65.1)	0.799
Diabetes mellitus	65 (%23.0)	21 (%24.4)	0.772
Hiperlipidemi	104 (%36.7)	27 (%31.4)	0.442
Sigara	109 (%38.5)	36 (%41.9)	0.615
Aile öyküsü	104 (%36.7)	30 (%34.9)	0.799
MI	28 (%9.9)	24 (%27.9)	<0.001
PCI öyküsü	32 (%11.3)	21 (%24.4)	0.004
CABG öyküsü	13 (%4.6)	10 (%11.6)	0.037
ST segment değişikliği			
Önemsiz	234 (%82.7)	49 (%57.0)	
Upsloping	23 (%8.1)	5 (%5.8)	
Horizontal	19 (%6.7)	29 (%33.7)	
Downsloping	6 (%2.1)	2 (%2.3)	
Elevasyon	1 (%0.4)	1 (%1.2)	
Anormal ST değişikliği*	26 (%9.2)	32 (%37.2)	<0.001
P-dalga süre değişimi ≥ 20 msn	29 (%10.2)	49 (%57.0)	<0.001
Kalp hızı toparlanma süresi 1.dk \leq %10	50 (%17.7)	55 (%64.0)	<0.001

* Anormal ST segment değişikliği=downsloping veya horizontal ST segment depresyonu ve ST segment elevasyonu

Erkeklerin iskemik MPS GATED SPECT sonucuna sahip olma olasılığı daha yüksek saptandı (p=0.025). MI, anjioplasti ve CABG öyküsü olan hastalarda, iskemik MPS GATED SPECT sonucu ile ilişki istatistiksel anlamlılığa ulaştı (sırası ile p<0.001, p=0.004, p=0.037). Non-iskemik veya iskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hasta grupları arasında hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara içme öyküsü

ve ailede KAH öyküsü olması gibi kardiyovasküler risk faktörleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırası ile $p=0.799$, $p=0.772$, $p=0.442$, $p=0.615$, $p=0.799$). (şekil-3).

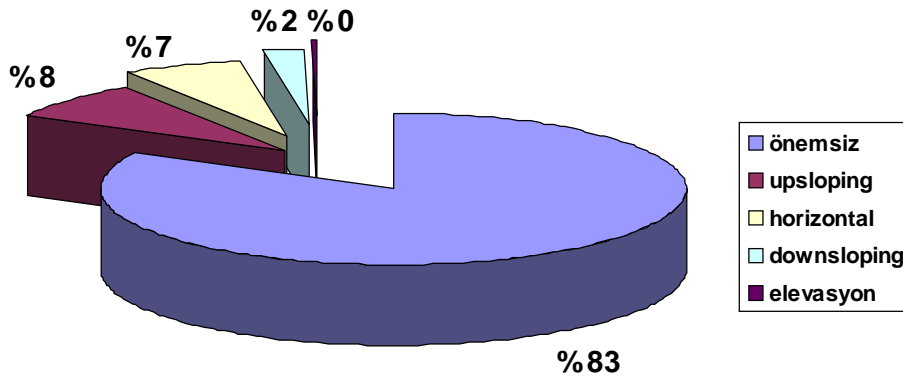
şekil-3



Şekil 3. Demografik verilerle iskemik ve non-iskemik MPS GATED SPECT sonuçları arasındaki ilişki.

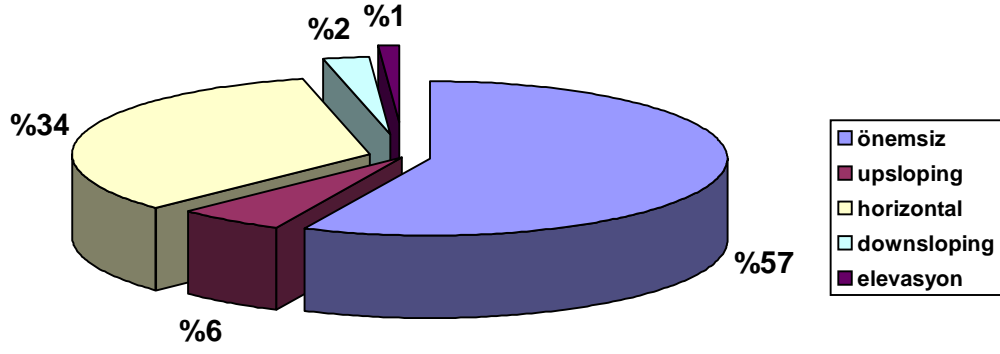
Anormal ST segment değişikliği (horizontal veya downsloping ST segment depresyonu ve ST segment elevasyonu) MPS GATED SPECT’de iskemik sonuçlar ile ilişkili saptandı ve bu ilişki istatistiksel anlamlılığa ulaştı ($p<0.001$). (şekil 4,5,6,7).

şekil-4



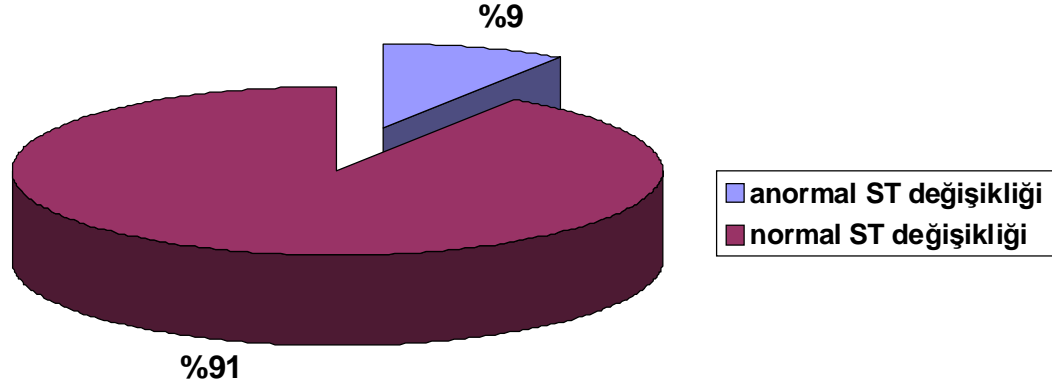
Şekil 4. Non-iskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hastalarda ST segment değişikliklerinin dağılımı.

şekil-5



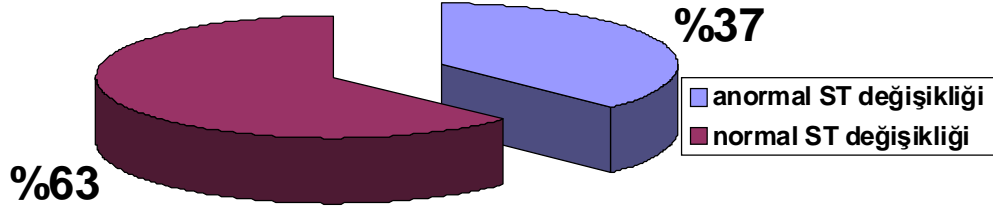
Şekil 5. İskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hastalarda ST segment değişikliğinin dağılımı

şekil-6



Şekil 6. Non-iskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hastalarda, anormal ST segment değişikliği (horizontal veya downsloping ST segment depresyonu ve ST segment elevasyonu) ile normal ST segment değişikliği (önemsiz ST değişikliği ve upsloping ST segment depresyonu) dağılımı.

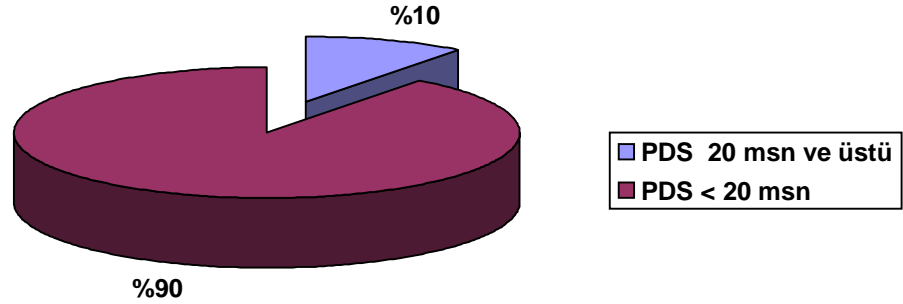
şekil-7



Şekil 7. İskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hastalarda, anormal ST segment değişikliği (horizontal veya downsloping ST segment depresyonu ve ST segment elevasyonu) ile normal ST segment değişikliği (önemsiz ST segment değişikliği ve upsloping ST segment depresyonu) dağılımı.

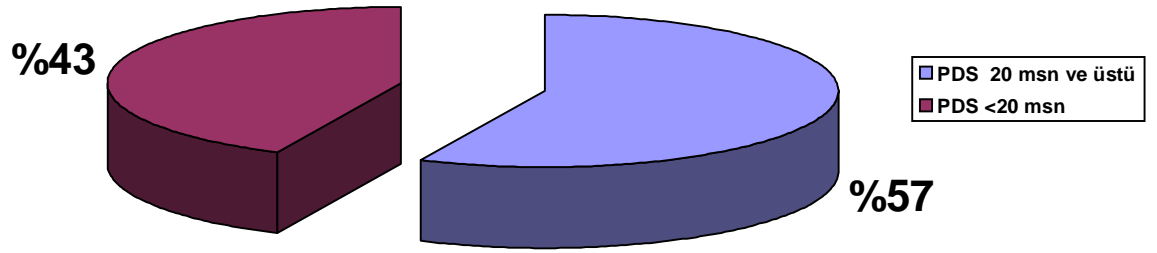
Benzer şekilde, P-dalga süre değişimi ≥ 20 msn olarak saptanması, MPS GATED SPECT'de iskemik sonuçlarla ilişkili saptandı ve bu ilişki istatistiksel anlamlılığa ulaştı ($p < 0.001$). (şekil-8,9).

şekil-8



Şekil 8. Non-iskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hastalarda p-dalga süre değişikliği ≥ 20 msn ve < 20 msn saptanan hastaların dağılımı.

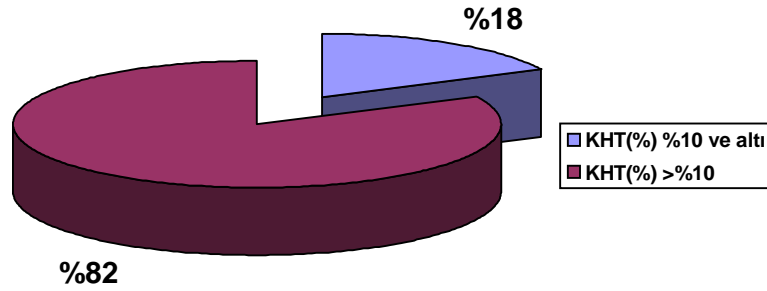
şekil-9



Şekil 9. İskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hastalarda p-dalga süre değişikliği ≥ 20 msn ve < 20 msn saptanan hastaların dağılımı.

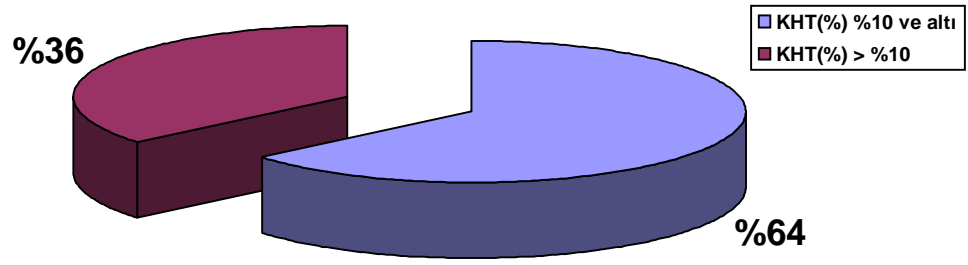
Kalp hızı toparlanması 1. dakika değerinin \leq % 10 saptanması, MPS GATED SPECT’de iskemik sonuçlarla ilişkili saptandı ve bu ilişki istatistiksel anlamlılığa ulaştı ($p < 0.001$). (şekil 10,11).

şekil-10



Şekil 10. Non-iskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hastalarda kalp hızı toparlanması 1. dakika (%) değerleri \leq % 10 ve $>$ % 10 saptanan hastaların dağılımı.

şekil-11



Şekil 11. İskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hastalarda kalp hızı toparlanması 1. dakika (%) değerleri \leq %10 ve $>$ % 10 saptanan hastaların dağılımı.

ST segment değışikliği, P-dalga süre değışikliği ve kalp hızı toparlanması 1. dakika parametreleri için sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değeri tablo 7’te listelenmiştir

Tablo 7. P-dalga süre değişimi, kalp hızı toparlanması ve ST segment değişikliğinin spesifisite, sensitivite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerleri

DEğİŞKENLER	Spesifisite	sensitivite	pozitif pd.	negatif pd.	p-değeri
P-dalga süre değişimi	%89.8	%57.0	%62.8	%87.3	<0.001
Erkek	%91.7	%57.8	%74.3	%84.0	<0.001
Kadın	%88.5	%56.1	%53.5	%89.5	<0.001
ST segment değişikliği	%90.8	%37.2	%55.2	%82.6	<0.001
Erkek	%91.7	%42.2	%67.9	%79.4	<0.001
Kadın	%90.2	%31.7	%43.3	%84.9	0.001
Kalp hızı toparlanması 1.dk	%82.3	%64.0	%52.4	%88.3	<0.001
Erkek	%83.5	%66.7	%62.5	%85.8	<0.001
Kadın	%81.6	%61.0	%43.9	%89.9	<0.001
P-dalga süre değişimi, ST Segment değişikliği ve Kalp Hızı toparlanması 1.dk. kombine *	%98	%53	%77.8	%94.5	<0.001

* P-dalga süre değişikliği ≥ 20 msn, anormal ST segment değişikliği (horizontal veya downsloping ST segment depresyonu ve ST segment elevasyonu) ve kalp hızı toparlanması 1.dakika \leq %10 saptanan hastalar veya p-dalga süre değişikliği < 20 msn, normal ST segment değişikliği ve kalp hızı toparlanması 1.dakika >10 olan hastalar.

P-dalga süre değişikliği için sensitivite, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değerler (sırası ile %57.0, %87.3 ve %62.8), ST segment değişikliğinden (sırası ile %37.2, %82.6 ve %55.2) daha yüksek olarak saptandı. ST segment değişikliğinin spesifisitesi (%87), p-dalga süre değişikliğinin spesifisitesinden (%82) hafifçe daha yüksek olarak saptandı.

Kalp hızı toparlanması 1.dakika (%) parametresinin sensitivitesi ve negatif prediktif değeri (sırasıyla %64.0 ve %88.3), ST segment değişikliğinin sensitivitesi ve negatif prediktif değerlerinden yüksek saptandı (sırasıyla %37.2 ve %82.6). ST segment değişikliğinin spesifisitesi ve pozitif prediktif değeri (sırasıyla %90.8 ve %55.2), kalp hızı toparlanması 1.dakika (%) parametresinin spesifisitesi ve pozitif prediktif değerinden yüksek saptandı (sırasıyla %82.3 ve %52.4).

Ayrıca tüm parametrelerde sensitivite, spesifisite ve pozitif prediktif değerler erkeklerde daha yüksek saptandı. Ancak buna zıt olarak tüm parametrelerde negatif prediktif değerler kadınlarda daha yüksek saptanmıştır.

P-dalga süre değişikliği, kalp hızı toparlanması 1.dakika (%) ve ST segment değişikliği kombine edildiğinde sensitivite %53.0, spesifisite %98.0, negatif prediktif değer %94.5 ve pozitif prediktif değer %77.8 olarak saptandı. Böylece p-dalga süre değişikliği ile kalp hızı toparlanması 1.dakika (%) parametrelerinin sensitivitesi düşerken, ST segment değişikliğinin sensitivitesinde artış izlenmiştir. Aynı zamanda bu kombine değerlendirme ile tüm parametrelerin spesifisite, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değerlerinde artış izlenmiştir.

VI.TARTIŞMA

VI.I.Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri, Efor Testi Verileri ile İskemik MPS GATED SPECT Sonuçları Arasındaki İlişki

Çalışmamıza dahil edilen hastalar incelendiğinde, iskemik ve non-iskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hasta gruplarında yaş ortalaması ve vucut kitle indeksi ortalama değerleri benzer bulunmuştur. Yine hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, aile öyküsü ve sigara kullanımı her iki grupta benzer oranlarda gözlenmiştir.

İskemik MPS GATED SPECT sonucu saptanan hasta grubunda, non-iskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hasta grubuyla karşılaştırıldığında anormal ST segment değişikliği (horizontal veya downsloping ST segment depresyonu ve ST segment elevasyonu) anlamlı şekilde daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla %9.2 ve %37.2, $p<0.001$). Ancak anormal ST segment değişikliği iskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hastaların yalnızca %37,2'sinde saptanmıştır. Bizim verilerimiz literatüre benzer şekilde iskeminin tespitinde efor testinin pozitif veya negatif yorumlanmasının anormal ST segment değişikliği olmasının veya olmamasının faydasının sınırlı olduğunu ortaya koymaktaydı (199, 200 ve 201).

İskemik MPS GATED SPECT sonuçları saptanan hasta grubunda miyokard infarktüsü, perkutan koroner girişim ve koroner by-pass cerrahisi öyküsü anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. İskemik MPS GATED SPECT sonucu saptanan hastalar daha çok erkek hastalardan oluşmaktaydı. Bizim hasta popülasyonumuz bu bakımdan Maganis ve ark.'nın çalışma popülasyonuna benzerlik göstermekteydi (186).

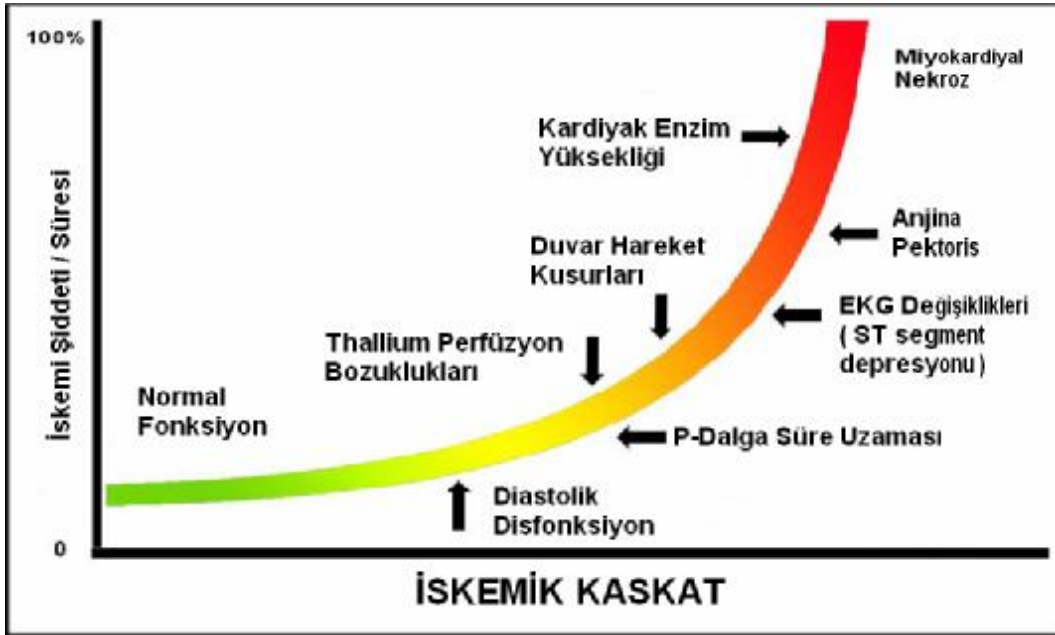
P-dalga dalga süre uzaması ≥ 20 msn olan hastalar anlamlı şekilde iskemik MPS GATED SPECT sonuçlarıyla ilişkili iken, benzer şekilde p-dalga süresi < 20 msn saptanan hastalar ise anlamlı şekilde non-iskemik MPS GATED SPECT sonuçları ile ilişki saptandı. Bu sonuçlar technetium-99mm ve thallium-201 ile yapılan çalışma sonuçları ile benzerlik göstermekteydi (186,181).

Kalp hızı toparlanması 1.dakika değerleri $\leq \%10$ saptanan hastalar anlamlı şekilde iskemik MPS GATED SPECT sonuçları ile ilişkili idi. Bu sonuçlar Georgoulas ve ark.'nın sonuçlarıyla benzerlik göstermekteydi (202).

VI.II.P-Dalga Süre Uzamasının Miyokardiyal İskemiye Ön Gördürmedeki

Değeri

Şekil 12



Şekil-12. İskemik kaskat. İskemiye neden olan miyokardiyal perfüzyon azalması sonrasında, sol ventrikül diastol sonu basıncını arttıran diastolik disfonksiyon ile başlayan ve daha sonra EKG değişiklikleri ile anjınaya ilerleyen, tahmini olay sıralaması. Güncel çalışma verilerine göre, p-dalga süre uzamasının diğer EKG değişiklikleri (ST segment depresyonu) ve anjınadan daha önce ortaya çıkmaktadır (180).

İskemik kaskat değerlendirildiğinde, sol ventrikül diastol sonu basıncında artış ile ilişkili diastolik disfonksiyonun erken dönemde ortaya çıktığı açıktır (180). ST segment depresyonu ve anjina iskeminin son evrelerine kadar gözlenmemektedir. Bizim hipotezimize göre, sol ventrikül diastol sonu basıncında artış ile ilişkili p-dalga süre uzaması, iskemik kaskadın erken aşamalarında iskemiye saptar ve egzersiz stres testinin sensitivitesini artırır (Şekil-12).

1960'ta , miyokardiyal iskeminin artmış sol ventrikül diastol sonu basıncı ve sol ventrikül stiffness'ı ile ilişkili olduğu anlaşılmıştı (177). Sol ventrikül diastol sonu basıncındaki bu artış, sol ventrikül doluşuna karşı direnç oluşturduğundan sol atrium basıncında artışa neden olmaktadır. Sol atrium basıncındaki artış ise sol atrium boyutunda %50'e kadar artışa neden olmaktadır (178). Sol atrium boyutundaki artış sonucu EKG 'de p-dalgasının süresi ve büyüklüğünde artış meydana gelmektedir (179). Anjioplasti

sırasında balon inflasyonu (176) ve egzersiz stres testi (177) ile meydana gelen p-dalga değişikliklerini değerlendirmek için yapılan orijinal çalışmalarda, doğru bir şekilde p-dalga süresinin ölçülmesi ile ilgili zorluklarla karşılaşmıştır, buna rağmen sol atrial p-dalga değişikliğinin iskemi sırasındaki atrial basınçtaki artışı gösterebileceği fikri edinilmiştir (178,179). Standart egzersiz EKG'sinde p-dalga süresini ölçmek, optimal büyütmeyle rağmen, yüksek kalp hızlarında T ve P dalgalarının örtüşebilmesi ve küçük voltaj değişiklikleri nedeniyle oldukça zor olabilmektedir. Yapılan bir gözlemsel çalışmada, rutin egzersiz stres testi sırasında ölçüm için 4 kat büyütülmüş EKG verilerinin kullanımının, p-dalga süre değişikliğinin ölçümünü kolaylaştırdığı ve kullanılabilir olduğunu ortaya konmuştur (186).

Bu çalışma popülasyonunda, P-dalga süre değişikliğinin performansının, bir çok yaş için egzersiz testinin temel dayanak noktası olan geleneksel ST segment değişikliğinden daha iyi olduğu saptandı. Bizim verilerimiz, p-dalga süre değişikliğinin sensitivitesinin (%57.0), geleneksel ST segment değişikliğinin sensitivitesinden (%37.2) belirgin şekilde daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Kadın-erkek alt grupları değerlendirildiğinde, hem erkekler hemde kadınlarda p-dalga süre değişkenliğinin sensitivitesi belirgin olarak ST segment değişikliğinden daha yüksek saptandı (sırasıyla erkeklerde %57.8 & %42.2, kadınlarda %56.1 & %31.7). Ayrıca p-dalga süre değişiminin pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değerinin (sırası ile %62.8 ve %87.3), ST segment değişikliğinin pozitif prediktif değeri ve negatif prediktif değerinden (sırası ile %55.2 ve %82.6) yüksek olduğu saptandı. Ancak p-dalga süre değişiminin spesifisitesi (%89.8), ST segment değişiminin spesifisitesinden (%90.8) hafifçe daha az olarak saptandı. Mevcut bulgularımız, Maganis ve ark.'nın bulguları ile örtüşmekte idi (195). Yine bizim sonuçlarımız, Mishkin ve ark.'nın thallium-201 ile yaptıkları benzer çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik gösteriyordu (181).

VI.III.Kalp Hızı Toparlanması 1.Dakika (%) Değerinin Miyokardiyal İskemiye Belirleme Gücü

Literatürdeki çalışmaların çoğu, kalp hızı toparlanması ve egzersiz ile kalp hızı artışının patofizyolojisini değerlendiren çalışmalardır (190-192). Egzersize kalp hızı cevabının ve egzersizin sonlandırılması ile kalp hızı toparlanmasının prognostik önemi iyi bilinmektedir (193-196,197).

Egzersiz testinin sonlandırılması sonrası 1.dakika sonundaki kalp hızındaki azalmanın gecikmesi, egzersiz sırasındaki kalp hızı değişkenliğinden, miyokardiyal perfüzyon defektlerinin olmasından veya olmamasından ve iş yükünden bağımsız olarak mortalitenin önemli bir prediktörü olarak kabul edilmektedir (194,195).

Lauer ve ark. egzersize kalp hızı cevabı ile miyokardiyal perfüzyon arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır (193). Lauer ve ark. düşük kronotropik indeksi veya yaşa göre maksimum kalp hızının %85'ine ulaşamayan hastalarda miyokardiyal perfüzyon defektlerinin önemli ölçüde yüksek sıklıkta olduğunu göstermişlerdir (193). Buna zıt olarak, Desai ve ark. mortalite perfüzyon belirteçleri ile kalp hızı toparlanması arasında benzer ilişkiyi gösterememişlerdir (195). Ancak, Desai ve ark. çalışmasında egzersiz sters testi öncesinde kalp hızı üzerine etkili medikasyon sonlandırılmamıştır. Ayrıca Cole ve ark. (194), Desai ve ark. (195) ve Watanabe ve ark. (197) yaptıkları çalışmalar değerlendirildiğinde kalp hızı toparlanması geciken hasta popülasyonunun yaş ortalamasının yüksek olduğu, erkek cinsiyetin baskın olduğu, sigara içme oranının yüksek olduğu, HT, HL, DM sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmada literatür verileri doğrultusunda, kalp hızı toparlanması 1.dakika değeri, egzersiz testi sırasındaki maksimum kalp hızı ile egzersizin sonlandırılması sonrası 1.dakika sonundaki kalp hızı arasındaki fark olarak belirlendi (186).

Kalp hızı toparlanması 1.dakika için hem hastaların atım/dakika cinsinden verileri hemde (%) cinsinden verileri ayrı olarak kaydedildi. Kalp hızı toparlanması 1.dakika için kaydedilen bu iki değer arasında spesifisite ve sensitivite değerleri açısından fark saptanmamıştı (şekil-1). Bu nedenle çalışmamızda değerlendirme için kalp hızı toparlanması 1.dakika (%) değerleri kullanılmıştır.

Kalp hızı toparlanması 1.dakika değeri için optimal cutoff değer iskemik ve non-iskemik MPS GATED SPECT sonucu saptanan hastaların diagramından elde edilmiştir (şekil-2). Optimal cutoff değer %10 olarak belirlenmiştir. Kalp hızı toparlanması 1.dakika değeri \leq %10 olan hasta iskemik MPS GATED SPECT sonuçları ile ilişkili iken, $>$ %10 olan hastalar ise non-iskemik MPS GATED SPECT sonuçları ile ilişkili bulunmuştur. Cole ve ark. patolojik kalp hızı toparlanması değerleri saptanan hastalarda thallium-201 sintigrafisinde perfüzyon defektleri belirlemişlerdir (194). Bu bakımdan bizim bulgularımız Cole ve ark.'nın bulguları ile örtüşmektedir.

Kalp hızı toparlanması 1.dakika değeri, ST segment değişikliği ile kıyaslandığında sensitivite (sırasıyla %64.0 ve %37.2) ve negatif prediktif değeri daha yüksek saptanmıştır. Ancak kalp hızı toparlanması 1.dakika değerinin, ST segment değişikliğine göre

spesifisitesi (sırasıyla %82.3 ve %90.8) ve pozitif prediktif değeri (sırasıyla %52.4 ve %55.2) daha düşük saptanmıştır.

VII. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı retrospektif bir değerlendirme olmasıdır.

Bizim çalışmamızın kısıtlılıklarından ikincisi, altın standart olarak attenuasyonların düzeltilmediği MPS GATED SPECT sonuçlarının kullanılmasıdır. Bununla beraber MPS GATED SPECT, miyokardiyal iskeminin belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Amerika'da her yıl aşağı yukarı 9 milyon nükleer prosedür uygulanmaktadır (182). Son birkaç yıl içerisinde egzersiz EKG incelemesi için alternatiflerde artış olmuştur (BT anjiyografi ,nükleer görüntüleme ve ekokardiyografik görüntüleme) (183). Güncel yayınlar sonucunda tanı için BT anjionun kullanım alanlarında kritik gelişmeler olmuştur (184). Ayrıca 64-slice multi dedektör BT özellikle kadınlarda ve gençlerde kanser riskinde önemli oranda artışla ilişkili bulunmuştur (185).

Üçüncü kısıtlılık ise p-dalga süresinin ölçümünün zorluğu idi. Standart EKG kayıtlarında iskemiye sekonder 20 msn'lik P-dalga süre uzamasını saptamanın güçlüğü nedeniyle EKG kayıtlarının 4 kat büyütülmesi oldukça önemlidir. Recoverydeki EKG kompleksleri dikkatli bir şekilde değerlendirme gerektirir.

Dördüncü kısıtlılık ise recoverydeki kayıtların 1. dakika ile sınırlandırılması idi. Recoverydeki kayıtlar 1,5 dakikaya uzatıldığında, 1 dakikadan daha iyi bir şekilde, p-dalga başlangıcından T ve/veya U dalgaları ayrılabilir. Bu şekilde p-dalga süresi daha net olarak belirlenebilecektir.

Son olarak, anormal p-dalga süresi (%21) ve kalp hızı toparlanması (%28) saptanan hastaların oranının düşük olmasıydı. Ancak buna rağmen literatürdeki çalışmalar ile benzer sonuçlar elde edilmiştir.

VIII. SONUÇ

Sonuçta, çalışmamız p-dalga süre uzaması ve kalp hızı toparlanması 1.dakika değerlerinin, temelde MPS GATED SPECT ile saptanan miyokardiyal iskemiden etkilendiğini ortaya koymuştur. Egzersizin sonlandırılmasını takiben 1.dakika sonundaki p-dalga süre uzaması ve kalp hızı toparlanmasının gecikmesi miyokardiyal iskemi ile anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur.

P-dalga süre uzaması ve kalp hızı toparlanması 1.dakika değerlerinin sensitivitesinin ST segment değişikliğinin sensitivitesinden daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu bulgu mevcut literatür verileri ile uyumluluk gösterirdi. Ancak hem p-dalga süre uzamasının hem de kalp hızı toparlanması 1.dakika değerlerinin spesifitesi ST segment değişikliğinden daha düşük saptanmıştır. Bu durum p-dalga süresini etkileyebilecek yapısal kalp hastalıkları ve kalp hızı toparlanması 1.dakika değerini etkileyebilecek otonom tonusa bağlı olabilir.

P-dalga süre uzaması , ST segment değişikliği ve kalp hızı toparlanması 1.dakika değerleri kombine edildiğinde ise egzersiz stres testinin miyokardiyal iskemiye belirleme gücü, geleneksel ST segment değişikliği analizine göre daha yüksek saptanmıştır (tablo 7).

Böylece , egzersiz stres testinin non-invaziv görüntüleme için doğru bir alternatif olacağı ve maliyeti dramatik şekilde azaltacağı sonucu ortaya çıkmaktadır. Ancak kesin bir öneride bulunmak için, prospektif ve çok merkezli bir çalışmanın yapılması uygun olacaktır.

KAYNAKLAR

- 1) Braunwald's Heart Disease, Textbook of cardiovascular medicine, 7th edition, p-1281, p1243.
- 2) Kannel, WB, Thomas, HE Jr. Sudden coronary death: The Framingham Study. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 382:3-21.
- 3) Zheng, ZJ, Croft, JB, Giles, WH, Mensah, GA. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation* 2001; 104:2158-2163.
- 4) Vaccarino, V, Krumholz, HM, Berkman, LF, Horwitz, RI. Sex differences in mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91:1861-1871.
- 5) Deedwania, PC, Carbajal, EV. Silent myocardial ischemia — A clinical perspective. *Arch Intern Med* 1991; 151:2373-2382.
- 6) Kannel, WB. Detection and management of patients with silent myocardial ischemia. *Am Heart J* 1989; 117:221-226.
- 7) American Heart Association. Heart and Stroke Facts: 2005 Statistical Supplement. American Heart Association 2004. Dallas TX 75231
- 8) Roger, VL, Weston, SA, Killian, JM, et al. Time trends in the prevalence of atherosclerosis: A population-based autopsy study. *Am J Med* 2001; 110:267-273.
- 9) Gordon, T, Kannel, WB, Hjortland, MC, McNamara, PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1978; 89:157-161.
- 10) Lerner, DJ, Kannel, WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111:383-390.
- 11) Kannel, WB. Prevalence and clinical aspects of unrecognized myocardial infarction and sudden unexpected death. *Circulation* 1987; 75:114-115.
- 12) Thom, TJ, Kannel, WB, Silbershatz, S, et al. Incidence, Prevalence, and Mortality of Cardiovascular Diseases in the United States. In: Hurst's The Heart, 9th ed, Alexander, RW, Schlant, RC, Fuster, V, Roberts, R (Eds), McGraw Hill, New York 1998. p.3.
- 13) Ergin, A, Muntner, P, Sherwin, R, He, J. Secular trends in cardiovascular disease mortality, incidence, and case fatality rates in adults in the United States. *Am J Med* 2004; 117:219-227.
- 14) Kuulasmaa, K, Tunstall-Pedoe, H, Dobson, A, et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000; 355:675-687.

- 15) Capewell, S, Morrison, CE, McMurray, JJ. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. *Heart* 1999; 81:380-386.
- 16) Capewell, S, Beaglehole, R, Seddon, M, McMurray, J. Explanation for the decline in coronary heart disease mortality rates in Auckland, New Zealand, between 1982 and 1993. *Circulation* 2000; 102:1511-1516.
- 17) Rosamond, WD, Chambless, LE, Folsom, AR, et al. Trends in the incidence of myocardial infarction and in mortality due to coronary heart disease, 1987 to 1994. *N Engl J Med* 1998; 339:861-867.
- 18) Capewell, S, Morrison, CE, McMurray, JJ. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. *Heart* 1999; 81:380-386.
- 19) Fox, CS, Evans, JC, Larson, MG, et al. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110:522-527.
- 20) Levi, F, Lucchini, F, Negri, E, La Vecchia, C. Trends in mortality from cardiovascular and cerebrovascular diseases in Europe and other areas of the world. *Heart* 2002; 88:119-124.
- 21) Reddy, KS. Cardiovascular disease in non-Western countries. *N Engl J Med* 2004; 350:2438-2440.
- 22) Okrainec, K, Banerjee, DK, Eisenberg, MJ. Coronary artery disease in the developing world. *Am Heart J* 2004; 148:7-15.
- 23) Critchley, J, Liu, J, Zhao, D, et al. Explaining the increase in coronary heart disease mortality in Beijing between 1984 and 1999. *Circulation* 2004; 110:1236-1244.
- 24) Sigurdsson, E, Thorgeirsson, G, Sigvaldason, H, Sigfusson, N. Unrecognized myocardial infarction: epidemiology, clinical characteristics, and the prognostic role of angina pectoris. The Reykjavik Study. *Ann Intern Med* 1995; 122:96-102.
- 25) Ammar, KA, Makwana, R, Redfield, MM, et al. Unrecognized myocardial infarction: the association with cardiopulmonary symptoms and mortality is mediated via echocardiographic abnormalities of global dysfunction instead of regional dysfunction: the Olmsted County Heart Function Study. *Am Heart J* 2006; 151:799-805.
- 26) Deering, TF, Weiner, DA. Prognosis of patients with coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehab* 1985; 5:325-331.

27) Weiner, DA, Ryan, TJ, McCabe, CH, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984; 3:772-779.

28) Gibbons, RJ, Abrams, J, Chatterjee, K, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article. *Circulation* 2003;107:149-158.

29) Maseri A, Crea F, Kaski JV, et al. Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain, *Prog Cardiovasc Dis* 1992;35:1-18.

30) Crea F, Pupita G, Galassi AR, et al. Role of adenosine in pathogenesis of anginal pain. *Circulation* 1990;81:164-172.

31) Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974;33:87-94.

32) Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patient with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995;332:481-487.

33) Uren NG, Crake T, Lefroy DC, et al. Reduced coronary vasodilator function in infarcted and normal myocardium after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994;331:222-227.

34) Uren NG, Marraccini P, Gistri R, et al. Altered coronary vasodilator reserve and metabolism in myocardium subtended by normal arteries in patient with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:650-658.

35) Deanfield JE, Selwyn AP, Chierchia S, et al. Myocardial ischemia during daily life in patient with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 1983;2:753-758.

36) Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS, et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 1991;325:1551-1556.

37) Rubanyi GM, Frye R, Holmes DR, et al. Vasoconstrictor activity of coronary sinus plasma from patient with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1987;9:1243-1249.

38) Golino P, Piscione F, Benedict CR, et al. Local effect of serotonin released during coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994;330:523-528.

39) van der Wal AC, Becker AE, Koch KT, et al. Clinically stable angina pectoris is not necessarily associated with histologically stable atherosclerotic plaques. *Heart* 1996;76:312-316.

40) Edmonstone WM, Cardiac chest pain: does body language help the diagnosis? *BMJ* 1995;311:1660-1661.

41) Marber MS, Joy MD, Yellon DM. Is warm-up ischemic preconditioning? *Br Heart J* 1994;72:213-215.

42) Rinaldi CA, Masani ND, Linka AZ, et al. Effect of repetitive episode of exercise induced myocardial ischemia on left ventricular function in patient with chronic stable angina: evidence for cumulative stunning or ischemic preconditioning? *Heart* 1999;81:404-411.

43) Stewart RAH, Simmonds MB, Williams MJA. Time course of "warm-up" in stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1995;76:70-73.

44) Williams DO, Bass TA, Gewirtz H, et al. Adaptation to the stress of tachycardia in patient with coronary artery disease: insight into the mechanism of the warm-up phenomenon. *Circulation* 1985;71:687-692.

45) Okazaki Y, Kodama K, Sato H, et al. Attenuation of increased regional myocardial oxygen consumption during exercise as a major cause of warm-up phenomenon. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1597-1604.

46) Campeau L, Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976;54:522-523.

47) Cox J, Naylor CD. The Canadian Cardiovascular Society grading scale for angina pectoris: is it time for refinements? *Ann Intern Med* 1992;117:677-683.

48) Parker JO, Chiong MA, West RO, et al. Sequential alterations in myocardial lactate metabolism, S-T segment, and left ventricular function during angina induced by atrial pacing. *Circulation* 1969;XL:113-131.

49) Upton MT, Rerych SK, Newman GE, et al. Detecting abnormalities in left ventricular function during exercise before angina and ST-segment depression. *Circulation* 1980;62:341-349.

50) Ambrosio G, Betocchi S, Pace L, et al. Prolonged impairment of regional contractile function after resolution of exercise-induced angina. *Circulation* 1996;94:2455-2464.

51) Kemp HG, Vokonas PS, Cohn PF, et al. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms: report of six years experience. *Am J Med* 1973;54:735-742.

- 52) Likoff W, Segal BL, Kasparian H. Paradox of normal selective coronary arteriograms in patient considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Eng J Med* 1967;276:1063-1066.
- 53) Kemp HG, Elliott WC, Gorlin R. The anginal syndrome with normal coronary arteriography. *Trans Assoc Physicians* 1967;80:59-70.
- 54) Ladenheim ML, Pollock BH, Rozanski A, et al. Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patient with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:464-471.
- 55) Kaski JE, Rosano GMC, Collins P, et al. Cardiac syndrom x: clinical characteristics and left ventricular function. Long term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:807-814.
- 56) Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, et al. Angina pectoris: I. A variant form of angina pectoris. *Am J Med* 1959;27:375-388.
- 57) Maseri A, Parodi o, Severy S, et al. Transient transmural reduction of myocardial blood flow, demonstrated by thallium-201scintigraphy, as a cause of variant angina. *Circulation* 1976;54:280-288.
- 58) Mark DB, Califf RM, Morris KG, et al. Clinical characteristics and long-term survival of patient with variant angina. *Circulation* 1984;69:880-888.
- 59) Gibbons,RJ,Abrams,J,Chatterjee,K,et al. A report of the American Collage of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee on Management of Patients with Chronik Stable Angina).*J Am Coll Cardiol* 1999;33:2092-2097.
- 60) Gibbons,RJ, Balady,GJ, Bricker ,JT, et al. 2002 ACC/AHA guideline update for exercise testing. *Circulation* 2002;106:1883-1892 (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines).
- 61) Lee, TH, Cook, F, Weisberg, M, et al. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med* 1985; 145:65-69.
- 62) Wise, CM. Chest wall syndromes (Editorial review). *Curr Opin Rheum* 1994; 6:197-202.
- 63) Klinkman, MS, Stevens, D, Gorenflo, DW. Episodes of care for chest pain: A preliminary report from MIRNET. Michigan Research Network. *J Fam Pract* 1994; 38:345-352.

64) Martina, B, Bucheli, B, Stotz, M, et al. First clinical judgment by primary care physicians distinguishes well between nonorganic and organic causes of abdominal or chest pain. *J Gen Intern Med* 1997; 12:459-465.

65) D'Antono, B, Dupuis, G, Fortin, C, et al. Angina symptoms in men and women with stable coronary artery disease and evidence of exercise-induced myocardial perfusion defects. *Am Heart J* 2006; 151:813-819.

66) Moliterno, DJ, Elliott, JM. Randomized trials of myocardial revascularization. *Curr Probl Cardiol* 1995; 20:125-190.

67) Rogers, WJ, Coggin, CJ, Gersh, BJ, et al. Ten-year follow-up of quality of life in patients randomized to receive medical therapy or coronary artery bypass graft surgery: The Coronary Artery Surgical Study (CASS). *Circulation* 1990; 82:1647-1658.

68) Smith, HC, Hammes, LN, Gupta, S, et al. Employment status after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1982; 65:120-125.

69) A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Quality of life in patients randomly assigned to treatment groups. *Circulation* 1983; 68:951-960.

70) Bucher, HC, Hengstler, P, Schindler, C, Guyatt, GH. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2000; 321:73-77.

71) Folland, ED, Hartigan, PM, Parisi, AF, for the Veterans Affairs ACME Investigators. Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical therapy for stable angina pectoris. Outcomes for patients with double-vessel versus single-vessel coronary artery disease in a Veterans Affairs cooperative randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29:1505-1511.

72) Coronary angioplasty versus medical therapy for angina: the second Randomised Intervention Treatment of Angina (RITA-2) trial. RITA-2 trial participants. *Lancet* 1997; 350:461-468.

73) Henderson, RA, Pocock, SJ, Clayton, TC, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1161-1170.

74) Pocock, SJ, Henderson, RA, Clayton, T, et al. Quality of life after coronary angiography or continued medical treatment for angina: Three-year follow-up in the RITA-2 trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:907-914.

75) Pitt, B, Waters, D, Brown, WV, et al, for the Atorvastatin Versus Revascularization Treatment Investigators. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341:70-76.

76) Hambrecht, R, Walther, C, Mobius-Winkler, S, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004; 109:1371-1378.

77) Hueb, WA, Bellotti, G, deOliveira, SA, et al. The Medicine, Angioplasty or Surgery Study (MASS): A prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty or bypass surgery for single proximal left anterior descending artery stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1600-1605.

78) Hueb, WA, Soares, PR, Almeida De, Oliveira S, et al. Five-year follow-up of the medicine, angioplasty, or surgery study (MASS): A prospective, randomized trial of medical therapy, balloon angioplasty, or bypass surgery for single proximal left anterior descending coronary artery stenosis. *Circulation* 1999; 100:II107

79) Hueb, W, Soares, PR, Gersh, BJ, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1743-1751.

80) Gersh, BJ, Kronmal, RA, Schaff, HV, et al. Comparison of coronary artery bypass surgery and medical therapy in patients 65 years of age or older. A nonrandomized study from the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *N Engl J Med* 1985; 313:217-224.

81) Shaw, LJ, Peterson, ED, Shaw, LK, et al. Use of a prognostic treadmill score in identifying diagnostic coronary disease subgroups. *Circulation* 1998; 98:1622-1630.

82) Ladenheim, ML, Pollack, BH, Royanski, A, et al. Extent and severity of myocardial reperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:464-471.

83) Hachamovitch, R, Hayes, SW, Friedman, JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; 107:2900-2907.

84) Eleven-year survival in the Veterans Administration randomized trial of coronary bypass surgery for stable angina. The Veterans Administration Coronary Artery Bypass Surgery Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1984; 311:1333-1339.

85) Passamani, E, Davis, KB, Gillespie, MJ, et al. A randomized trial of coronary artery bypass surgery: Survival of patients with low ejection fraction. *N Engl J Med* 1985; 312:1665-1671.

86) Alderman, EL, Bourassa, MG, Cohen, LS, et al. Ten-year follow-up of survival and myocardial infarction in the randomized Coronary Artery Surgery Study. *Circulation* 1990; 82:1629-1646.

87) Eagle, KA, Guyton, RA, Davidoff, R, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004; 110:1168-1176.

88) Svavarsdottir, AE, Jonasson, MR, Gudmundsson, GH, Fjeldsted, K. Chest pain in family practice. Diagnosis and long-term outcome in a community setting. *Can Fam Physician* 1996; 42:1122-1128.

89) Lee, TH, Boucher, CA. Clinical practice. Noninvasive tests in patients with stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2001; 344:1840-1845.

90) Weiner, DA, Ryan, TJ, McCabe, CH, et al. Exercise stress testing. Correlations among history of angina, ST- segment response and prevalence of coronary-artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *N Engl J Med* 1979; 301:230-235.

91) Diamond, GA, Forrester, JS, *N Engl J Med* 1979; 300:1350-1358.

92) Pryor, DB, Harrell, FE, Lee, KL, et al. Estimating the likelihood of significant coronary artery disease. *Am J Med* 1983; 75:771-780.

93) Pryor, DB, Shaw, L, McCants, CB, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993; 118:81-90.

94) Garber, AM, Solomon, NA. Cost-effectiveness of alternative test strategies for the diagnosis of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1999; 130:719-728.

95) Gianrossi, R, Detrano, R, Mulvihill, D, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation* 1989; 80:87-98.

96) Tawarahara, K, Kurata, C, Taguchi, T, et al. Exercise testing and thallium-201 emission computed tomography in patients with intraventricular conduction disturbances. *Am J Cardiol* 1992; 69:97-102.

97) Gaur, A, Yeon, SB, Lewis, CW, Manning, WJ. Valvular flow abnormalities are often identified by a resting focused Doppler examination performed at the time of stress echocardiography. *Am J Med* 2003; 114:20-24.

98) Roger, VL, Pellikka, PA, Oh, JK, et al. Stress echocardiography. Part I. Exercise

echocardiography: techniques, implementation, clinical applications, and correlations. *Mayo Clin Proc* 1995; 70:5-15.

99) Peteiro, J, Monserrat, L, Martinez, D, Castro-Beiras, A. Accuracy of exercise echocardiography to detect coronary artery disease in left bundle branch block unassociated with either acute or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85:890-893.

100) Akinboboye, OO, Idris, O, Chou, RL, et al. Absolute quantitation of coronary steal induced by intravenous dipyridamole. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:109-116.

101) Skalidis, EI, Kochiadakis, GE, Koukouraki, SI, et al. Myocardial perfusion in patients with permanent ventricular pacing and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:124-129.

102) Cortigiani, L, Picano, E, Vigna, C, et al. Prognostic value of pharmacologic stress echocardiography in patients with left bundle branch block. *Am J Med* 2001; 110:361-369.

103) Kim, C, Kwok, YS, Heagerty, P, Redberg, R. Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta-analysis. *Am Heart J* 2001; 142:934-944.

104) Kuntz, KM, Fleischmann, KE, Hunink, MG, Douglas, PS. Cost-effectiveness of diagnostic strategies for patients with chest pain. *Ann Intern Med* 1999; 130:709-718.

105) Kafka, H, Leach, AJ, Fitzgibbon, GM. Exercise echocardiography after coronary artery bypass surgery: correlation with coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1019-1023.

106) Mosca, L, Manson, JE, Sutherland, SE, et al. Cardiovascular disease in women. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1997; 96:2468-2482.

107) Alexander, KP, Shaw, LJ, DeLong, ER, et al. Value of exercise treadmill testing in women. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1657-1664.

108) Morise, AP, Diamond, GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J* 1995; 130:741-747.

109) Melin, JA, Wijns, W, Vanbutsele, RJ, et al. Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: Demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis. *Circulation* 1985; 71:535-542.

110) Sketch, M, Mohiuddin, S, Lynch, J, et al. Morise, AP, Diamond, GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J* 1995; 130:741-747.

- 111) Significant sex differences in the correlation of electrocardiographic exercise testing and coronary angiography. *Am J Cardiol* 1975; 36:169-173.
- 112) Daly, C, Clemens, F, Lopez Sendon, JL, et al. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation* 2006; 113:490-498.
- 113) Sullivan, AK, Holdright, DR, Wright, CA, et al. Chest pain in women: Clinical, investigative, and prognostic features. *BMJ* 1994; 308:883-886.
- 114) Sketch, M, Mohiuddin, S, Lynch, J, et al. Significant sex differences in the correlation of electrocardiographic exercise testing and coronary angiography. *Am J Cardiol* 1975; 36:169-173.
- 115) Mora, S, Redberg, RF, Cui, Y, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the Lipid Research Clinics prevalence study. *JAMA* 2003; 290:1600-1607.
- 116) Amanullah, AM, Kiat, H, Friedman, JD, et al. Adenosine technetium-99m sestamibi myocardial perfusion SPECT in women: Diagnostic efficacy in detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:803-809.
- 117) Geleijnse, ML, Elhendy, A, van Domburg, RT, et al. Prognostic significance of normal dobutamine-atropine stress sestamibi scintigraphy in women with chest pain. *Am J Cardiol* 1996; 77:1057-1061.
- 118) Mieres, JH, Shaw, LJ, Hendel, RC, et al. A report of the American Society of Nuclear Cardiology Task Force on Women and Heart Disease (writing group on perfusion imaging in women). *J Nucl Cardiol* 2003; 10:95-101.
- 119) Marwick, T, Anderson, T, Williams, MJ, et al. Exercise echocardiography is an accurate and cost-efficient technique for detection of coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:335-341.
- 120) Williams, MJ, Marwick, TH, O'Gorman, D, Foale, RA. Comparison of exercise echocardiography with an exercise score to diagnose coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1994; 74:435-438.
- 121) Kwok, Y, Kim, C, Grady, D, et al. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999; 83:660-666.
- 122) Kim, C, Kwok, YS, Saha, S, Redberg, RF. Diagnosis of suspected coronary artery disease in women: A cost-effectiveness analysis. *Am Heart J* 1999; 137:1019-1027.
- 123) Cheitlin, MD, Armstrong, WF, Aurigemma, GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline for the clinical application of echocardiography. *Circulation*. 2003;108:1146-1162.

124) Lewis, JF, Lin, L, McGorray, S, et al. Dobutamine stress echocardiography in women with chest pain. Pilot phase data from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1462-1468.

125)Hlatky, MA, Pryor, DB, Harrell, FE Jr, et al. Factors affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography. Multivariate analysis. *Am J Med* 1984; 77:64-71.

126)Froelicher, VF, Lehmann, KG, Thomas, R, et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. *Quantitative Exercise Testing and Angiography. Ann Intern Med* 1998; 128:965-974.

127)Morise, AP, Detrano, R, Bobbio, M, Diamond, GA. Development and validation of a logistic regression-derived algorithm for estimating the incremental probability of coronary artery disease before and after exercise testing. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:1187-1196.

128)Yamada, H, Do, D, Morise, A, et al. Review of studies using multivariable analysis of clinical and exercise test data to predict angiographic coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 39:457-481.

129)Antman, EM, Anbe, DT, Armstrong, PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004;110:588-636.

130)Braunwald, E, Antman, E, Beasley, J, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2002; 23: 223–229.

131)Stuart, RJ, Ellestad, MH. National survey of exercise testing. *Chest* 1980; 77:94-97.

132)Fletcher, GF, Balady, GJ, Amsterdam, EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104:1694-1740.

133)Bruce, RA, Kusumi, F, Hosmer, D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1973; 85:546-562.

134)Okin, PM, Kligfield, P. Heart rate adjustment of ST segment depression and performance of the exercise electrocardiogram: a critical evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1726-1735.

135)Naughton, J, Sevellus, G, Balke, B. Physiologic responses of normal and pathologic subjects to a modified work capacity test. *J Sports Med* 1963; 31:201-226.

136)Miranda, CP, Liu, J, Kadar, A, et al. Usefulness of exercise-induced ST-segment depression in the inferior leads during exercise testing as a marker for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69:303-307.

137)Mark, DB, Hlatky, MA, Lee, KL, et al. Localizing coronary artery obstructions with the exercise treadmill test. *Ann Intern Med* 1987; 106:53-55.

138)Tavel, ME, Shaar, C. Relation between the electrocardiographic stress test and degree and location of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1999; 84:119-124.

139)Rijneke, RD, Ascoop, CA, Talmon, JL. Clinical significance of upsloping ST segments in exercise electrocardiography. *Circulation* 1980; 61:671-678.

140)Stuart, RJ, Ellestad, MH. Upsloping S-T segments in exercise stress testing: six-year follow-up study of 438 patients and correlation with 248 angiograms. *Am J Cardiol* 1976; 37:19-22.

141)Rywik, TM, O'Connor, FC, Gittings, NS, et al. Role of nondiagnostic exercise-induced STsegment abnormalities in predicting future coronary events in asymptomatic volunteers. *Circulation* 2002; 106:2787-2792.

142)Fearon, WF, Lee, DP, Froelicher, VF. The effect of resting ST segment depression on the diagnostic characteristics of the exercise treadmill test. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1206-1211.

143)Kalaria, VG, Dwyer, EM. Ability of the exercise electrocardiogram test to detect ischemia in stable coronary artery disease patients with ST-segment depression on the resting electrocardiogram. *Am Heart J* 1998; 135:901-910.

144)Michaelides, AP, Psomadaki, ZD, Dilaveris, PE, et al. Improved detection of coronary artery disease by exercise electrocardiography with the use of right precordial leads. *N Engl J Med* 1999; 340:340-345.

145)Stiles, GL, Tosati, RA, Wallace, AG. Clinical relevance or exercise-induced ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 1980; 46:931-937.

146)Nakano, A, Lee, J-D, Shimizu, H, et al. Reciprocal ST-segment depression associated with exercise-induced ST-segment elevation indicates residual viability after myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:620-626.

147)Matsuda, Y, Ozaki, M, Ogawa, H, et al. Coronary arteriography and left ventriculography during spontaneous and exercise-induced ST segment elevation in patients with variant angina. *Am Heart J* 1983; 106:509-515.

148)Lahiri, A, Subramanian, B, Millar-Crain, M, et al. Exercise-induced ST segment elevation in variant angina. *Am J Cardiol* 1980; 45:887-94.

149)Frolkis, JP, Pothier, CE, Blackstone, EH, Lauer, MS. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med* 2003; 348:781-790.

150)Bunch, TJ, Chandrasekaran, K, Gersh, BJ, et al. The prognostic significance of exercise-induced atrial arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1236-1240.

151)Ibrahim, NS, Selvester, RS, Hagar, JM, et al. Detecting exercise-induced ischemia in left bundle branch block using the electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1998; 82:832-835.

152)Grady, TA, Chiu, AC, Snader, CE, et al. Prognostic significance of exercise-induced left bundlebranch block. *JAMA* 1998; 279:153-156.

153)Gerson, MC, Phillips JF, Morris, SN, et al. Exercise-induced U wave inversion as a marker of stenosis of the left anterior descending coronary artery. *Circulation* 1979; 60:1014-1020.

154)Stoletniy, LN, Pai, RG. Value of QT dispersion in the interpretation of exercise stress test in women. *Circulation* 1997; 96:904-910.

155)Lachterman, B, Lehmann, KG, Abrahamson, D, Froelicher, VF. "Recovery only" ST-segment depression and the predictive accuracy of the exercise test. *Ann Intern Med* 1990; 112:11-16.

156)Rywik, TM, Znk, RC, Gittings, NS, et al. Independent prognostic significance of ischemic STsegment response limited to recovery from treadmill exercise in asymptomatic subjects. *Circulation* 1998; 97:2117-2122.

157)Lauer, MS, Mehta, R, Pashkow, FJ, et al. Association of chronotropic incompetence with echocardiographic ischemia and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1280-1286.

158)Jouven, X, Empana, JP, Schwartz, PJ, et al. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med* 2005; 352:1951-1958.

159)Cole, CR, Blackstone, EH, Pashkow, FJ, et al. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999; 341:1351-1357.

160)Mora, S, Redberg, RF, Sharrett, AR, Blumenthal, RS. Enhanced risk assessment in asymptomatic individuals with exercise testing and Framingham risk scores. *Circulation* 2005; 112:1566-1572.

161) Dubach, P, Froelicher, VF, Klein, J, et al. Exercise-induced hypotension in a male population: Criteria, causes, and prognosis. *Circulation* 1988; 78:1380-1387.

162) Campbell, L, Marwick, TH, Pashkow, FJ, et al. Usefulness of an exaggerated systolic blood pressure response to exercise in predicting myocardial perfusion defects in known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1999; 84:1304-1310.

163) McHam, SA, Marwick, TH, Pashkow, FJ, Lauer, MS. Delayed systolic blood pressure recovery after graded exercise: an independent correlate of angiographic coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:754-759.

164) Gerstenblith, G, Lakatta, EG, Weisfeldt, ML. Age changes in myocardial function and exercise response. *Prog Cardiovasc Dis* 1976; 19:1-21.

165) Tanaka, H, Monahan, KD, Seals, DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:153-156.

166) Shetler, K, Marcus, R, Froelicher, VF, et al. Heart rate recovery: Validation and methodologic issues. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38:1980-1987.

167) Young, DZ, Lambert, S, Graboys, TB, et al. Safety of maximal exercise testing in patients at high risk for ventricular arrhythmias. *Circulation* 1984; 70:184-191.

168) Shry EA, Eckart RE, Furgerson JL, Stajduhar KC, Krasuski RA. Addition of right-sided and posterior precordial leads during stress testing. *Am Heart J* 2003;146:1090-1094.

169) Feil H., Siegel M.: Electrocardiographic changes during attacks of angina pectoris. *Am J Med Sci* 1928;175: 225-230.

170) Guyton R.A., McClenathan J.H., Michaelis L.L.: Evolution of regional ischemia distal to a proximal coronary stenosis. *Am J Cardiol* 1977;40: 381-386.

171) Heikkila J., Hugenholtz G., Tabakin B.S.: Prediction of left heart filling pressure and its sequential change in acute myocardial infarction from the terminal force of the P wave. *Br Heart J* 1973;35:142-151.

172) Durrer D., van Dam R.Th, Freud G.E., Janse M.J., Meijler F.L., Arzbaecher R.C.: Total excitation of the isolated human heart. *Circulation* 1970;41:899-912.

173) Selvester R., Haywood L.J.: High gain, high frequency atrial vectorcardiograms in normal subjects and in patients with atrial enlargement. *Am J Cardiol* 1969;24:8-17.

174) Selvester R.H., Pearson R.B.: *High-gain averaged atrial vectorcardiograms. Proceedings of the 11th International Vectorcardiography Symposium, North Holland Amsterdam, The Netherlands* 1971: 689-696.

175) Myrland M.M., Ellestad M.H., Startt-Selvester R.H., Crump R.: Significance of signal-averaged P-wave changes during exercise in patients with coronary artery disease and correlation with angiographic findings. *Am J Cardiol* 1991;68:1619-1624.

176) Myrland M.M., Shandling A.H., Startt-Selvester R.H., Bernstein S.B., Crump R., Lorenz L.M., Switzenberg S., Ellestad M.H.: Analysis of the signal-averaged p-wave duration in patients with percutaneous coronary angioplasty-induced myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1992;70:728-732.

177) Morris , Jr , JrJ.J., Estes E.H., Whalen R.E., Thompson , Jr , JrH.D., McIntosh H.D.: P-wave analysis in valvular heart disease. *Circulation* 1964;29: 242-248.

178) Sigwart U., Grbic M., Goy J.J., Kappenberger L.: Left atrial function in acute transient left ventricular ischemia produced during percutaneous transluminal coronary angioplasty of the left anterior descending coronary artery. *Am J Cardiol* 1990;65: 282-286.

179)Furukawa K., Kitamura H., Nishida K., Yamada C., Niki S., Sugihara H., Katsume H., Tsuji H., Kunishige H., Ijichi H.: Simultaneous changes of left ventricular and left atrial size and function in normal subjects during exercise. *Jpn Heart J* 1984;25: 487-497.

180)Ellestad M.H.: *Stress echocardiography*. In: Ellestad M.H., ed. *Stress Testing: Principles and Practice*, 5th ed Oxford University PressNew York, New York 2003: 128.

181)Mishkin F.S.: *Radionuclide techniques in stress testing*. In: Ellestad M.H., ed. *Stress Testing: Principles and Practice*, 5th ed Oxford University PressNew York, New York 2003: 464.

182)Ballok Z.E.: Nuclear cardiology. *Heart Lung Circ* 2005;14.(suppl):S27-S30.

183) Ragosta M., Bishop A.H., Lipson L.C., Watson D.D., Gimple L.W., Sarembock I.J., Powers E.R.: Comparison between angiography and fractional flow reserve versus single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging for determining lesion significance in patients with multivessel coronary disease. *Am J Cardiol* 2007;99: 896-902.

184) Ravipati G., Aronow W.S., Lai H., Shao J., DeLuca A.J., Weiss M.B., Pucillo A.L., Kalapatapu K., Monsen C.E., Belkin R.N.: Comparison of sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of stress testing versus 64-multislice coronary computed tomography angiography in predicting obstructive coronary artery disease diagnosed by coronary angiography. *Am J Cardiol* 2008;101: 774-775.

185) Einstein A.J., Henzlova M.J., Rajagopalan S.: Estimating risk of cancer associated with radiation exposure from 64-slice computed tomography coronary angiography. *JAMA* 2007;298: 317-323.

186) Jonathan C. Maganis, Bikash Gupta, Sherief H. Gamie, Judith J. LaBarbera, Ronald H. Startt-Selvester, and Myrvin H. Ellestad : Usefulness of P-Wave Duration to Identify Myocardial Ischemia During Exercise Testing . *Am J Cardiol* 2010;105:1365–1370.

187) Barron HV, Lesh MD. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1053-1056.

188) Sandvik L, Erikssen J, Ellestad M, et al. Heart rate increase and maximal heart rate during exercise as predictors of cardiovascular mortality: a 16-year follow-up study of 1960 healthy men. *Coron Artery Dis* 1995;6:667-667.

189) Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. Experimental basis and clinical observations for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation* 1992;85:177-91.

190) Ellestad MH. Chronotropic incompetence. The implications of heart rate response to exercise (compensatory parasympathetic hyperactivity?). *Circulation* 1996;93:1485-1485.

191) Arai Y, Saul JP, Albrecht P, et al. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol* 1989;256:H132-141.

192) Imai K, Sato H, Hori M, et al. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1529-1535.

193) Lauer MS, Francis GS, Okin PM, et al. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA* 1999;281:524-529.

194) Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;341:1351-1357.

195) Desai MY, De La Pena-Almaguer E, Mannting F. Abnormal heart rate recovery after exercise: a comparison with known indicators of increased mortality. *Cardiology* 2001;96:38-44.

196) Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med* 2000;132:552-555.

197)Watanabe J, Thamilarasan M, Blackstone EH, Thomas JD, Lauer MS. Heart rate recovery immediately after treadmill exercise and left ventricular systolic dysfunction as predictors of mortality; the case of stress echocardiography. *Circulation* 2001;104:1911-1916.

198)Osterhues HH, Kochs M, Hombach V. Time-dependent changes of heart rate variability after percutaneous transluminal angioplasty. *Am Heart J* 1998;135:755-761.

199)Htut Kyaw Win, Su-Min Chang, Michael Raizner et al. Percent change in B-type natriuretic peptide levels during treadmill exercise as a screening test for exercise-induced myocardial ischemia. *Am Heart J* 2005;150: 695 -700.

200)Robert S. Foote and Justin D. Pearlman et al.Detection of Exercise-Induced Ischemia by Changes in B-Type Natriuretic Peptides *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1980-1987.

201)Michael Weber and Thorsten Dill et al. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. *American Heart journal* 2004;148:612-620.

202)Panagiotis Georgoulas and Alexandros Orfanakis et al. Abnormal heart rate recovery immediately after treadmill testing: Correlation with clinical, exercise testing, and myocardial perfusion parameters. *Journal of Nuclear Cardiology* 2003;5: 498-505.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

Girişimsel (Invaziv) Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu

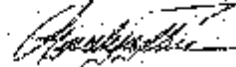
Sayı: 286
Konu: Karar

22.09.2010

Prof.Dr.Ömer KOZAN
Dr.İlhan KOYUNCI

Komisyonumuz tarafından 22.09.2010 tarih ve 240-İDÇ protokol numaralı 2010/12-24 karar ile onayı alınan "Egzersizle İndüklenen Miyokardiyal İskemiyi Şaplamada P-Dalga Sırası ve Kalp Hızı Toparlanmasının Rolünü" konulu araştırmanıza ilişkin Komisyonumuz kararı ekte sunulmaktadır.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.



Prof. Dr. Aysegül YILDIZ
Başkan

Ekte Komisyon Kararı

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
AÇIK ADRES	GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU
TELEFON	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 1. Kat İnciraltı-İZMİR
FAKS	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BASVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	210-100
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ <input checked="" type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Regersizite İndüktenen Miyokardiyal İskemiye Saptamada P-Dağcı Süresi ve Kalp Hz. Toparlanmasının Kollarımı
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Ömer KOZAN Dr.Ehan KOYUNCU
	ARAŞTIRMA MERKEZİ ve AÇIK ADRESİ	Dokuz Eylül Üniversitesi Kardiyoloji A.D İnciraltı-İZMİR 35240
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLÇİSİ VE ADRESİ	
ARAŞTIRMAYA KATTAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
				Türkçe	İngilizce	Diğer
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input checked="" type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	-		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ÖLÇÜ RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2010/12-24	Tarih:22.09.2010
	Prof.Dr.Ömer KOZAN'ın proje yöneticisi olduğu Dr.İlhan KOYUNCU başkanlığında yapılması tasarılan "Egzersizle İndüklenen Miyokardiyal İskemiye Saptamada P-Dalga Süresi ve Kalp Hızı Toparlanmasının Kullanımı" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgele araştırmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	DEU Girişimsel (İnvaziv) Olmayan Klinik Araştırmaları Değerlendirme Komisyonu Yönergesi, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURUL ÜYELERİ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlgili mi?		İmza
Prof. Dr. Aysegül YILÖZ (Başkan)	Psikiyatri	DEU Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı	Kadın	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. F. İskender İNCE (Başkan yardımcısı)	Fizyoloji	Ege Üniversitesi ARGEFAR	Erkek	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Osman AÇIKGÖZ	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Erkek	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Ph.D. Z. Candan ALGÜN	Ph.D. Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksekokulu	Kadın	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Ph.D. Zühal BAHAR	Ph.D. Yüksek Hemşire	DEU Hemşirelik Yüksekokulu	Kadın	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hacer BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nispet DUMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Derya ERÇAL	Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı	Erkek	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Banu ÖNÜRLÜ	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Nejat SARIOĞLANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ömer Saahattin TOPALAK	İç Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hülya BULDUKUZ	Halk Sağlığı	DEU Onkoloji Enstitüsü Preventif Onkoloji Anabilim Dalı	Kadın	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mukaddes GÜNEÇ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yeşim ÖZTÜRK	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Av. Feyyaz OZANÇAYA	Hukuk	Serbest	Erkek	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
İlhan ÇELİKDEMİR	Sağlık mensubu olmayan üye	75. Yıl Özel Eğitim Okulu Müdürü Yrd.	Erkek	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	