

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DOBUTAMİN STRES EKOKARDİYOĞRAFİDE
İSKEMİ VARLIĞI İLE STRES SONRASI SERUM KALP YAĞ
ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN DÜZEYİ DEĞİŞİMİ
ARASINDAKİ İLİŞKİSİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Sinan AKINCI

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Murat ÖZDEMİR

ANKARA-2007

TEŞEKKÜR

Asistanlık hayatım boyunca benden bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen ve bana her zaman destek olan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Atiye Çengel'e, Prof. Dr. Deniz Demirkan'a, Prof. Dr. Rıdvan Yalçın'a, Prof. Dr. Bülent Boyacı'ya, Prof. Dr. Adnan Abacı'ya, Doç. Dr. Mustafa Cemri'ye, Doç. Dr. Timur Timurkaynak'a, Yrd. Doç. Dr. Sedat Türkoğlu'na, Yrd. Doç. Dr. Yusuf Tavil'e, Yrd. Doç. Dr. Gülten Taçoy'a, Dr. Asife Şahinarslan'a, anabilim dalımız kurucu öğretim üyeleri Prof. Dr. Halis Dörtlemez ve Prof. Dr. Övsev Dörtlemez'e ve tezimin hazırlanmasında yardımcı olan tez hocam Doç. Dr. Murat Özdemir'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanması esnasında gerekli laboratuvar testlerini yapan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Uzm.Dr. Özlem Gülbahar'a teşekkür ederim. Asistanlığım boyunca bana destek olan bütün arkadaşlarıma ve personele teşekkür ederim.

Beni bugünlere getiren bütün aileme teşekkür ediyorum. Asistanlık dönemim ve tezimin hazırlanması döneminde kendilerinden çaldığım zamana gösterdikleri sabır ve bana verdikleri destek için eşim Songül Akıncı ve kızım Bahar Akıncı'ya teşekkür ederim.

Dr. Sinan Akıncı

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR.....	iv
GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
A-Miyokard İskemisi.....	4
B-Miyokardiyal Nekroz Belirteçleri.....	6
C-Kalp Yağ Asidi Bağlayıcı Protein.....	9
D-KYABP'nin Klinik Kullanımı.....	11
E-Stres Ekokardiyografi.....	14
F-Dobutamin Stres Ekokardiyografi.....	17
GEREÇ VE YÖNTEM.....	23
BULGULAR.....	27
TARTIŞMA.....	31
SONUÇ.....	38
ÖZET.....	39
SUMMARY.....	41
KAYNAKLAR.....	43

KISALTMALAR

AMI: Akut Miyokard İnfaktüsü

ASE: American Society of Echocardiography (Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti)

CK: Kreatinin Kinaz

CK-MB: Kreatinin Kinaz MB izoformu

cTnT: Kardiyak Troponin T

cTnI: Kardiyak troponin I

DHPI: Duvar Hareket Performans İndeksi

DSE: Dobutamin Stres Ekokardiyografi

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

GPBB: Glikojen fosforilaz tip BB

HFABP: Heart Fatty Acid Binding Protein

KABG: Koroner Arter Bypass Greftleme Operasyonu

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı

KYABP: Kalp Yağ Asidi Bağlayıcı Protein

NACP: Amerikan Ulusal Klinik Biyokimya Akademisi

MI: Miyokard İnfarktüsü

YABP: Yağ Asidi Bağlayıcı Protein

GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada ve ülkemizde ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (1,2).

Koroner arter hastalığının hastalık oluşturma sürecinde en önemli mekanizma miyokard iskemisi yaratmasıdır. Miyokard iskemisi anjinaya, miyokard disfonksiyonu oluşması nedeniyle kalp yetmezliğine, kalbin elektriki stabilitesini bozarak aritmilere neden olmaktadır. İskemi kısa süreli olduğu zaman kalp üzerindeki etkileri geri dönüşümlü olmaktadır. Ancak uzun sürmesi halinde miyokardda nekroza neden olarak kalıcı hasara yol açar ve kardiyak troponinler, miyogloblin, kreatinin kinaz gibi bazı miyokardiyal elemanlar dolaşıma geçerler. Bu miyokardiyal elemanların dolaşımında belirli bir eşiğin üzerinde saptanması miyokard nekrozunun belirteci olarak kabul edilmektedir. Ancak bazı deneysel çalışmalarda kısa süreli iskeminin nekroza neden olmadan bu elemanların hücre dışına salınmasına neden olduğu saptanmıştır (3).

Kalp yağ asidi bağlayıcı protein (KYABP) miyositlerin sitoplazmasında serbest olarak bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Temel işlevi miyosit içinde yağ asitlerinin taşınmasını sağlamaktır (4). Kalbin enerji ihtiyacının büyük bir kısmı yağ asitlerinden sağlandığı için kalp kası hücresi sitoplazmasında bol miktarda yağ asidi bağlayıcı protein bulunmaktadır. KYABP bu özellikleri nedeniyle miyokard hasarı sonucunda dolaşıma en erken geçen moleküllerden birisidir. Akut koroner sendromların erken tanısında kullanılmaktadır (5).

Koroner arter hastalığında iskeminin derecesi, lezyonun damar lümeninde oluşturduğu darlığın şiddeti ile ilişkilidir. Miyokardın oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda kritik darlık

olan damarda yeterli kan akımı sağlanamayınca, oksijen sunumu ile talebi arasındaki denge bozularak miyokard iskemisi oluşmaktadır. Dobutamin stres ekokardiyografide (DSE) amaç dobutamin infüzyonu ile kalp hızı ve kontraktilitesini arttırarak miyokardın oksijen ihtiyacının arttırmak ve bunun sonucunda kritik darlık olan damarın beslediği alanda oluşan iskeminin neden olduğu miyokard kasılma bozukluğunu ekokardiyografik olarak saptamak ve derecelendirmektir.

KYABP temel olarak kardiyak miyositlerde bulunmakla beraber daha az yoğunlukta iskelet kasında da bulunmaktadır. Yoğun egzersiz ile ortaya çıkan kas harabiyetine bağlı olarak KYABP'nin serumda arttığı bilinmektedir (6). DSE sırasında kas-iskelet sistemine dayalı efor yapılmamaktadır. Dolayısıyla DSE esnasında gözlenebilecek KYABP artışının iskelet kasından değil, sadece miyokard dokusundan kaynaklanması ve dolayısıyla bu stres modelinde miyokard iskemisi için daha özgül bir belirteç olması beklenebilir.

Daha önceden DSE'de iskemi varlığı ve troponin artışını inceleyen bazı çalışmalar yapılmıştır (7,8). Bu çalışmaların sadece bir tanesinde troponin artışı ve bölgesel iskemi varlığı arasında ilişki saptanabilmiştir. KYABP küçük moleküler yapısı ve intrasitoplazmik alanda yoğun olarak bulunması nedeniyle miyokard iskemisi sırasında diğer kardiyak belirteçlerden daha hızlı olarak plazmaya geçmektedir (9). Bu nedenle stres sırasında oluşan geçici miyokard iskemisinde plazmada belirgin olarak artabilir ve DSE'de iskemi sonucu oluşan sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olabilir. Bu hipotezden yola çıkarak çalışma planlandı. Çalışmamızın amacı dobutamin stresi altında ortaya çıkan ve DSE yöntemi ile saptanan miyokard iskemisi ile serum KYABP düzeyi değişimi arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir. Bizim bilgilerimize göre çalışmamız DSE'deki iskemi ile serum KYABP düzeyindeki değişimini inceleyen ilk çalışmadır.

GENEL BİLGİLER

Koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada ve ülkemizde ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Koroner arter hastalığına ait ülkemizdeki durumu yansıtan en kapsamlı veriler TEKHARF çalışmasına dayanmaktadır. Bu çalışmaya göre ülkemiz erişkin yaş grubunda KAH prevalansı % 3.8'dir. Ancak hastalığın klinik bulguları ile kendini göstermeye başladığı daha ileri yaş (60-69 yaş) gruplarında bu oran % 14'ü aşmaktadır. Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2000 yılında yayınlamış olduğu rapora göre KAH'dan kaynaklanan ölümler, tüm ölüm nedenleri arasında birinci sırada yer almakta ve tüm ölüm nedenlerinin % 37'sini teşkil etmektedir (2).

Ateroskleroz temelde arterlerde lümene doğru gelişen, altındaki medyayı zayıflatan ve üzerinde gelişebilecek tromboza zemin hazırlayan aterom adı verilen plaklarla karakterizedir. En sık olarak izlendiği arterler aorta, koroner ve serebral arterlerdir. Koroner arterlerdeki aterom plaklarının üzerinde tromboz oluşması akut tıkanıklık sonucu miyokard infarktüsüne neden olur. Tromboz olmadan lümeni ciddi olarak daraltan plaklar ise kronik iskemik kalp hastalığına neden olmaktadır.

Koroner arter hastalığının tanısında anatomik yapıyı değerlendiren veya tıkaçıcı lezyonun oluşturduğu fizyolojik değişiklikleri inceleyen farklı tanı testleri kullanılmaktadır. Direkt olarak anatomik yapıyı değerlendiren tetkikler koroner anjiyografi, çok kesitli bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans anjiyografi olarak sayılabilir. Stres testlerinde ise çoğunlukla kardiyovasküler stres sonrası koroner arterlerde ciddi darlık oluşturan bir lezyon sonucu bozulan miyokard kanlanması sonucularını saptamak amaçlanır. Bu amaçla direkt perfüzyon bozukluğunu gösteren sintigrafik yöntemler veya perfüzyon bozukluğuna ikincil

olarak gelişen iyon kanal fonksiyon bozukluğunu inceleyen EKG ve sistolik fonksiyon bozukluğunu inceleyen ekokardiyografi kullanılmaktadır.

A-MİYOKARD İSKEMİSİ:

Koroner dolaşım kalbe oksijen ve diğer metabolik gereksinimlerini sağlar. Sistemik metabolik ihtiyaçlarda olan hızlı değişiklikler kan dolaşımında, kardiyak fonksiyonlarda ve buna bağlı olarak koroner kan akımında hızlı adaptasyonu gerektirir. Miyokardın oksijen ihtiyacı ve sunumu arasındaki uyumsuzluk miyokard iskemisine ve bunun sonucunda kasılma bozukluğu, infarktüs ve aritmilere neden olabilir. İskemi vazospazm veya akut Mİ'de olduğu gibi kalbe oksijen sunumunda azalmaya bağlı olabilir. Bu durumda miyokardda oksijen azlığı yanında metabolik artıkların dokudan uzaklaştırılmasında da sorun vardır. Miyokard, sunum iskemisinde daha çok transmural olarak etkilenmektedir. İskemi ciddi koroner arter darlıklarında egzersiz ve taşikardi gibi miyokard oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda da görülebilir. Bu durum daha çok kronik stabil anjinalda görülür. Koroner darlık akımı kısıtladığı zaman dengeleyici mekanizmalar devreye girerek uç damarlarda vazodiltasyona ve kollateral akımda artışa neden olur. Ancak subendokardiyal bölgenin daha fazla intramiyokardiyal gerilime maruz kalması nedeniyle bu bölgenin kan akımında azalma meydana gelir ve iskemi bu alanda daha erken ve daha sık görülür (10).

Kalbin oksijen ihtiyacını belirleyen temel bileşenler kalp hızı, miyokard kontraktilitesi ve duvar gerilimidir. Bu bileşenlerin değişimi ile oluşan kalbin oksijen ihtiyacındaki değişiklikler metabolik, nöral ve endotelyal mekanizmalar ile düzenlenir. Koroner arterlerin akım hızındaki artışa bağlı olarak arteriyel rezistansta azalma meydana gelir. Ayrıca adenoazin, nitrik oksit (NO) gibi bazı güçlü vazodilatör ajanlar koroner akımda artışa neden olur.

Koroner arter dolaşımı yukarıda bahsedilen otoregülatuvar mekanizmalar ile düzenlenmektedir. Fakat koroner arter lümeninde hemodinamik olarak ciddi darlığa neden olan lezyon varlığında bu otoregülatuvar mekanizmalar yetersiz kalmakta ve kalbin oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda iskemi açığa çıkmaktadır. Bir darlığın iskemi yaratmasında en önemli belirteç darlığın oluşturduğu minimal lümen çapıdır. Bunun yanında kollateral kan akımı, lezyon uzunluğu iskemiye daha az olsa da belirleyen faktörlerdir. % 85-90 darlığa neden olan lezyonlar istirahat esnasında koroner kan akımında değişikliğe yol açmamakta ve tolere edilebilmektedir. Ancak miyokardın oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda gerekli olan maksimal hiperemik yanıt % 45-60 darlıktan itibaren azalmaya başlar, % 90' dan sonra tamamen kaybolur (11). Miyokardın oksijen ihtiyacının arttığı hallerde miyokarda yeterli oksijen sağlanamaması nedeniyle iskemi, bunun sonucunda anjina, kasılma bozukluğu, EKG değişiklikleri ve aritmiler ortaya çıkmaktadır.

İskemi sonucunda miyokardda oluşan değişiklikler saniyeler içerisinde başlar. Azalmış perfüzyon metabolizmanın anaerobik glikolize kaymasına neden olur. Anaerobik glikoliz ile miyositlere yeterli enerji sağlanamayınca miyokardın önce gevşeme ardından kasılma fonksiyonlarında bozulma meydana gelir. İyon kanal fonksiyonlarında kayıp meydana gelmesi nedeniyle EKG değişiklikleri gözlenir. İskeminin devam etmesi durumunda hücre içerisinde metabolik artıkların birikimi ve yüksek enerjili fosfat içeren bileşiklerin tükenmesi gözlenir ve en son bulgu olarak anjina ortaya çıkar. Dakikalar içerisinde miyositlerde ödem, glikojen granüllerinin kaybı, mitokondrinin büzüşmesi, sitoplazmik baloncuklaşmalar gibi histolojik değişiklikler meydana gelir. Bu aşamaya kadar olan değişiklikler çoğunlukla geri dönüşümlüdür ve hücre ölümü ile sonuçlanmazlar. Ancak iskeminin devam etmesi durumunda proteaz ve fosfolipazlar aktive olarak hücre zarında

hasara neden olurlar. Hücre zarı hasarı geriye dönüşün olmadığı nokta olarak kabul edilmekte ve hücre ölümü ile sonuçlanmaktadır (12). Hücre zarı hasarı sonrasında hücre içinde bulunan proteinler serbest dolaşıma geçmektedir. Bu proteinlerin kanda saptanması bu nedenle miyokard nekrozunun belirteci olarak kabul edilmektedir. Çalışmalarda miyokardın 15 dakikaya kadar olan iskemi durumunda stabil kalabildiği, iskeminin düzelmesinden sonra değişikliklerin geriye dönebildiği gösterilmiştir (13).

İskeminin değişik aşamaları farklı tetkiklerle gösterilebilir. Azalmış miyokard perfüzyonu sintigrafi, pozitron emisyon tomografi (PET) ve kontrast ekokardiyografi ile gösterilebilir. Metabolik değişiklikler PET, sistolik ve diastolik fonksiyon bozukluğu stres ekokardiyografi, iyon kanal fonksiyon kaybı egzersiz EKG ve anjina ise öykü aracılığıyla saptanabilir.

B-MİYOKARD NEKROZUNUN BELİRTEÇLERİ:

İlk olarak Karmen ve arkadaşları MI sonrası bir sitoplazmik enzim olan aspartat aminotransferazın (AST) yükseldiğini gösterdiler (14). Daha sonra, bir diğer sitoplazmik enzim olan laktat dehidrogenaz (LDH) ve izoenzimleri kalbe daha özgül olmaları nedeniyle MI tanısını desteklemek için kullanılmaya başlandı. Kreatin kinaz (CK) ve izoenzimlerinin miyokard hasarının belirlenmesinde kullanılmaya başlanması ile kardiyak belirteçlerin kullanımında büyük gelişmeler gözlenmeye başlandı.

Bu belirteçlerin tümünün miyokard hücre zarı harabiyeti sonucu seruma salındığı ve dolayısıyla miyokard nekrozu belirtileri oldukları kabul edilmektedir. Belirteçlerin miyokarddan salınımının her zaman geri dönüşümsüz hasarı ve nekrozu gösterdiği fikri günümüzde halen tartışma konusudur. Klasik düşünceye göre hücre zarı fizyolojik koşullarda

makromoleküllere geçirgen değildir. Bu nedenle belirteçlerin salınımı ancak hücre zarı harabiyeti ve geri dönüşümsüz hücre hasarı sonucu olabilir. Ancak bazı araştırmacılar hafif iskemik koşullar altında nekroz oluşmadan hücre dışına belirteçlerin küçük miktarda salınabildiğini göstermişlerdir (3). Bu düşünceyi ileri sürenler hücrel geçirgenliğin enerji bağımlı bir olay olduğunu, bu nedenle enerji kıtlığı durumunda geçirgenliğin geçici bir süre için arttığını savunmakta ve bu geçirgenlik artışının sebebinin hücre zarı hasarı değil, sitoplazmik baloncuklaşmalar olabileceğini düşünmektedirler. Ancak bu çalışmalarda nekroz olmadığını gösteren tetkiklerin, miyokardiyal nekroz olmayışını göstermedeki yetersizlikleri yönünde eleştiriler mevcuttur (12).

Miyokard nekrozu belirteçleri, tanıda ve kötü prognozu belirlemede önemli parametreler olarak yerlerini korumaktadırlar. Miyokard infarktüsünün tanısında göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri ve kardiyak belirteçler kullanılmaktadır (15). Ağrının ve EKG değişikliklerinin her zaman özgül olmaması nedeniyle kardiyak belirteçlerin önemi daha da artmaktadır.

Kardiyak belirteçler miyokard hasarı sonrası farklı salınma kinetikleri ile dolaşıma geçerler. Bu geçişi etkileyen faktörler:

1- Proteinlerin hücre içi yerleşimi: Hücrel proteinlerin interstisyel alana geçiş hızını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. İntrasitoplazmik serbest moleküller en hızlı, mitokondriyal moleküller en yavaş salınır (16).

2- Moleküler Kütle: Çalışmalarda aynı hücrel kompartmandaki moleküllerin interstisyel alana moleküllerin ağırlıklarından bağımsız olarak aynı anda geçtikleri gözlenmiştir. Ancak miyogloblin ve KYABP gibi molekül ağırlığı küçük olan proteinler mikrovasküler endotelden vasküler alana daha hızlı geçerler (12).

3- Enzimatik aktivite: İskemi ile intrasellüler kalsiyum miktarının artışı kalpaz ve fosfolipaz gibi sitozolik enzimlerin aktivasyonuna neden olur. Kalpaz troponinler gibi miyofibriller proteinlerin erken yıkımını sağlar (17). Lizozomlar iskeminin başlamasından sonra 3-4 saat stabil kalırlar. Bu nedenle yıkımı lizozomal enzimlere bağlı olan moleküller daha geç olarak salınırlar.

4- Plazma klirensi: KYABP ve miyogloblin gibi düşük moleköl ağırlıklı moleküller glomerüler membrandan kolaylıkla geçer. Bu nedenle renal klirensleri hızlıdır (18,19). Böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda plazma düzeyleri miyokard hasarı ile orantısız olarak artar, hipermetabolik durumlarda ise tersi gözlenir.

5- Lokal kan ve lenfatik akım: Miyokard infarktüsü sırasında normal akımın % 1'i kadar olan rezidüel kollateral kan akımı iskemik alandan makromoleküllerin dolaşıma geçmesini sağlamaya yeterlidir. Ayrıca retrograd venöz akım buna katkı sağlar. Reperfüzyon ile hücrel proteinlerin kana geçişi ivmelenme gösterir. Proteinlerin % 20 kadarı ise lenfatik akım vasıtasıyla dolaşıma katılmaktadır (12).

6- Konsantrasyon gradyanı: Miyosit, interstisyel alan, kan ve lenfatik alan arasındaki konsantrasyon gradyanı moleküllerin diffüzyon hızına etki ederler.

İdeal bir kardiyak belirteç miyokardda yoğun olarak bulunmalı ve diğer dokularda olmamalı, miyokard hasarı sonrası hızlı olarak salınmalı ve miktarı miyokard hasarının büyüklüğü ile doğru orantılı olmalı, yeterli tanılal zaman sağlayacak kadar uzun ömürlü olmalı, ancak rekürren hasarı gizleyecek kadar uzun süre yüksek kalmamalı ve yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmalıdır (14).

Kardiyak troponinler ve CK ile MB izoformu günümüzde en yaygın klinik kullanıma sahip olan kardiyak belirteçlerdir. AST ve LDH önceleri CK ile birlikte sıklıkla kullanılmış

olsalar da, günümüzde daha özgül belirteçlerin kullanılmaya başlanması ile kullanımları azalmıştır. Enolaz ve miyozin fragmanları kardiyak dokuya özgüllükleri yeterli olmadıkları için yaygın klinik kullanım kazanamamışlardır.

Günümüzde KAH'nın sadece bir lipid birikim hastalığı olmayıp, aynı zamanda enflamatuvar bir hastalık olduğu kabul edilmektedir. Akut koroner sendromların sebebi olan kararsız plak oluşumu ve plak rüptüründe akut enflamasyonun rolü büyüktür (20). Bu nedenle akut koroner sendromların gerek tanısında gerekse prognoz tayininde enflamatuvar belirteçlerin kullanımı gün geçtikçe önem kazanmaktadır. C-reaktif protein, interlökin-1, interlökin-6, tümör necrosis factor alfa ve çeşitli hücrel adhezyon molekülleri bu amaçla kullanılan bazı enflamatuvar belirteçlerdir.

C-KALP YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN:

Yağ asidi bağlayıcı proteinler (YABP) uzun zincirli yağ asitlerini nonkovalan olarak bağlayan küçük moleküler ağırlıklı proteinlerdir. Şu anda bilinen 9 farklı izoformu mevcut olup, 126-137 aminoasit taşırlar ve β -barrel olarak adlandırılan iki bağlayıcı cep içerirler (21,22). Sitoplazma içerisinde serbest olarak bulunurlar ve 2-3 gün stabil kalırlar. Uzun zincirli yağ asitleri plazmada albumin tarafından taşındıktan sonra hücre içerisinde YABP'ler tarafından taşınırlar (23). YABP'ler yağ asidi metabolizmasının fazla olduğu kalp, karaciğer ve ince barsak gibi organlarda yoğun olarak bulunurlar. YABP izoformları en yoğun olarak saptandıkları dokuya göre isimlendirilmekle birlikte, sadece o dokuya özgül değildir (24).

Yağ asitleri kalbin temel enerji kaynağıdır ve kalbin enerji ihtiyacının % 50-80'i yağ asitlerinden sağlanır. Ancak kalp zayıf bir yağ asidi sentezleyicisidir, tüm vücudun yağ asidi katabolizmasının % 10'u kalpte olurken, üretimin sadece % 0,1'i kalp dokusunda

yapılmaktadır (25,26). Bu nedenle YABP açısından zengin bir dokudur. KYABP 15 kDa ağırlığında 132 aminoasit içeren küçük bir moleküldür. Kalpte en yoğun olarak bulunan proteinlerden biridir. Sitoplazmik proteinlerin % 5-15'ini oluşturmaktadır (27). KYABP en yoğun olarak kardiyak dokuda bulunmakla birlikte, tamamen kardiyak spesifik değildir. Kalpten sonra en yoğun olarak iskelet kasında bulunmaktadır ve konsantrasyonu kalpte bulunanın yaklaşık dörtte biri kadardır. Bunun yanında karaciğer, ince barsaklar, beyin gibi pek çok dokuda daha düşük konsantrasyonlarda bulunmaktadır (28).

KYABP'nin en önemli fonksiyonu hücre içi yağ asidi taşınmasını sağlamaktır. Bunun yanında iskemi esnasında serbest kalan toksik yağ asitlerinin nötralizasyonu, serbest radikallerin yakalanması, sinyal iletiminde görev alan yağ asitlerinin taşınmasını sağlayarak PPAR aktivasyonu gibi ikincil fonksiyonları mevcuttur (4).

KYABP renal yolla kandan uzaklaştırılmaktadır. Plazma yarı ömrü yaklaşık olarak 20-30 dakikadır. Plazmada saptanmasından yaklaşık olarak 7 dakika sonra idrarda saptanabilmektedir (29). Trombolitik tedavi alan akut Mİ hastalarında yapılan çalışmalarda semptom başlangıcından itibaren 2 saat içerisinde plazmaya salındığı, 4-6 saatte tepe yaptığı ve yaklaşık 20 saatte bazal değerlere döndüğü gösterilmiştir. Trombolitik tedavi almayan akut Mİ'li hastalarda ise tepe yapma süresi 8 saat, normal değerlere dönme süresi ise 36 saat olarak saptanmıştır (30). Atılımı böbrekler aracılığıyla olduğu için böbrek fonksiyonu bozuk olan bireylerde tepe yapma süreleri ve normal değere dönüş süresi uzamaktadır. Salınma ve atılım kinetikleri miyogloblin ile belirgin olarak benzerlik göstermektedir. Ancak miyoglobinden farklı olarak kardiyak dokuda daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Bu nedenle miyoglobin/KYABP oranı iskelet kası hasarı ile miyokard hasarını ayırmak için kullanılmaktadır. Akut Mİ hastalarında plazma miyoglobin/KYABP oranı 5 (2-10), iskelet

kası hasarında 45 (20-70) olarak saptanmıştır (31).

Normal koşullarda plazma ve interstisyel alanda KYABP bulunmamaktadır. Sağlıklı bireylerde plazma konsantrasyonları < 5 mcg/L olarak ölçülmektedir (32). Bu miktarın da iskelet kasından minör hasar sonucu salındığı düşünülmektedir. Yaş, cinsiyet ve gün içerisindeki saatlere göre KYABP plazma düzeyleri değişiklik göstermektedir (33). Erkeklerde kas kitlesinin daha büyük olması nedeniyle KYABP düzeyleri daha yüksek bulunmaktadır. Yine ileri yaşlarda böbrek fonksiyonlarında azalma olması nedeniyle plazma düzeyleri daha yüksek olmaktadır. Egzersiz sonrası iskelet kası harabiyeti nedeniyle düzeyi yükselmektedir. Bu nedenlerle genel olarak tüm bireylerde üst referans limiti 6 mcg/L olarak kabul edilmektedir. Miyokard infarktüsü tanısında ise limit 20 mcg/L olarak kabul edilmektedir.

İlk olarak 1988 yılında yılında miyokard hasarı sonrası salındığı gözlenmiştir (34). Bu keşiften sonra pek çok çalışma ile klinik kullanımı değerlendirilmiştir. KYABP'nin miyokard hasarı belirteci olarak kullanılmaya başlanmasındaki en önemli sebepler, miyokardda yüksek konsantrasyonda bulunması, küçük molekül yapısı, rölatif doku özgüllüğü ve miyokard hasarı sonrası erken dönemde kan ve idrarda saptanabilmesi olarak sayılabilir.

D-KYABP'NİN KLİNİK KULLANIMI:

1)Miyokard infarktüsünün erken tanısı: Miyokard infarktüsünün en son tanımlanmasında kardiyak belirteçlerin tipik olarak artışının ve ardından düşüşünün gösterilmesi gereklidir (15). Bu nedenle miyokard hasarını daha erken dönemlerde gösteren belirteçlere ihtiyaç duyulmuştur. KYABP ile yapılan ilk çalışmalarda MI sonrası diğer

belirteçlerden önce yükselme gözlemlendiği için ileri çalışmalar yapılmıştır. Seino ve arkadaşlarının çalışmasında 31'i Mİ tanısı alan 129 ardışık göğüs ağrısı hastasının seri KYABP ve cTnT düzeyleri ölçülmüştür. Semptom başlangıcından itibaren 3. saatte duyarlılık KYABP için % 100, cTnT için % 50 saptanmıştır. 12. saatten sonra her ikisi için duyarlılık % 100 olarak bulunmuştur. Özgüllükleri ise 3. saatte % 63'e karşılık % 96.3, 12. saatten sonra ise %75'e karşılık % 87,5 olarak bulunmuştur. Negatif tahmin değeri KYABP için 3. saatte % 100 olarak saptanmıştır (35). Kleine ve arkadaşlarının çalışmasında ise akut MI tanılı 22 hastanın semptom başlangıcından itibaren 30 dakika ile 3.5 saat arasında alınan kan örneklerinin % 80'inde KYABP düzeyi yüksek bulunmuştur (36). Benzer bir hasta grubunda yapılmış olan başka bir çalışmada 0-6 saatlerde CK, CK-MB ve Troponinlerin duyarlılığı % 65'in altında bulunmuştur (5). KYABP ile yapılan başka bir çalışmada ise 11 akut MI hastasında idrarda KYABP düzeyi incelenmiştir. Bu hasta grubunda semptom başlangıcından itibaren 5-10 saatte alınan idrar ve kan örneklerinde KYABP belirgin olarak yüksek saptanmış ve plazma ile benzer kinetiklerde azaldıkları gözlenmiştir (18). Bu bulgular ile KYABP ile Mİ tanısının diğer belirteçlerden daha hızlı olarak dışlanabileceği söylenebilir (36-40).

Kararsız anjina ve ST yükselmesiz Mİ hastalarında da KYABP nin klinik kullanımı farklı çalışmalarda değerlendirilmiştir. Kathrukha ve arkadaşlarının çalışmasında kararsız anjina kliniği ile başvuran 31 hastanın cTnI ve KYABP düzeyleri incelenmiştir. Bu çalışmada başvuru anında cTnI düzeyi hastaların % 13'ünde, KYABP düzeyi % 54'ünde yüksek olarak saptanmış, 6. saatte bakılan düzeylerde cTnI % 58'inde, KYABP % 52'sinde yüksek bulunmuştur (41). Bu bulgu KYABP'nin minör miyokard hasarını erken dönemde gösterebileceği şeklinde yorumlansa da, günümüzde kardiyak enzimlerin salınmasına neden olan iskemik eşik tam olarak belirlenmediği için net olarak miyokard hasarı olduğu

söylenemez. Ancak KYABP'nin yüksek bulunması daha ciddi bir iskemik olayın kanıtı olarak yorumlanabilir.

2)Mİ sonrası infarkt boyutunun belirlenmesi: KYABP miyositlerin sitoplazmasında yoğun olarak bulunduğu için akut Mİ sonrası miyokard hasarı ile orantılı olarak plazmaya geçer. Kısa tepe yapma zamanı nedeniyle miyokard hasarının boyutunun erken dönemde saptanmasında kullanılabilir. Bu düşüncüyü desteklemek amacıyla Wodzig ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 20 akut Mİ hastasının KYABP, Miyogloblin, CK-MB ve Hidroksibütirat dehidrogenaz (HBDH) düzeyleri seri kan tetkikleri ile incelenmiştir. Bu çalışmada KYABP ile saptanan miyokard hasarı diğer belirteçler ile saptananlar ile uyumlu bulunmuştur. Ancak böbrek fonksiyonu bozuk olan hasta grubunda infarkt boyutu daha büyük olarak izlenmiştir (42). Bu nedenle KYABP'nin sadece normal böbrek fonksiyonu olan bireylerde infarkt boyutunun belirlenmesi amacıyla kullanılabileceği söylenebilir.

3)Reperfüzyonun erken belirteci: Abe ve arkadaşlarının çalışmasında trombolitik tedaviden 30 dakika sonra KYABP düzeyinin bazal değerlere göre > 1.5 kat artışı reperfüzyonu % 100 doğrulukla saptayabilmiştir (43). Ishii ve arkadaşlarının çalışmasında ise reperfüzyon kriteri olarak KYABP'nin başlangıç değerlerine göre $> 1,8$ kat artışı alınmıştır. Bu çalışmada KYABP artışı tedavi başlangıcından itibaren 15. dakikada % 93, 30. dakikada % 98, 60. dakikada % 100 doğrulukla reperfüzyonu göstermiştir (44). Benzeri bir çok çalışma ile KYABP'nin MI sonrası başarılı reperfüzyonu erken dönemde gösterdiği bulgusu desteklenmiştir (45,46).

4)Reinfarktüsün saptanması: Reinfarktüs akut Mİ'nün sık gözlenen bir komplikasyonudur. İnfarktla ilişkili arterin yeniden tıkanmasına veya başka bir damarın tıkanmasına bağlı olarak gelişebilir. Reinfarktüs kötü prognoza neden olduğu için dikkatle

izlenmelidir ve daha ileri farmakolojik veya girişimsel tedavilere çoğunlukla gerek duyulmaktadır. Reinfarktüsün saptanmasında en kesin yöntem koroner anjiyografi olsa da kardiyak belirteçler tanıda kullanılabilmektedir. KYABP diğer bir çok kardiyak belirtece göre kısa plazma ömrüne sahip olduğu için erken dönemlerde görülen reinfarktüsün saptanmasında daha duyarlıdır (47).

5)Kardiyak cerrahi sonrası miyokard hasarının erken dönemde belirlenmesi:

Bazı çalışmalarda koroner arter bypass cerrahisi sonrası postoperatif erken dönemde miyokardiyal doku kaybı boyutunun KYABP ölçümü ile saptanabildiği gösterilmiştir. Hayashida ve arkadaşlarının çalışmasında KABG operasyonu yapılan 10 hastada operasyon sonrası seri kan tetkikleri ile KYABP, CK-MB ve cTnT düzeyleri ölçülmüştür. Aort klempinin kaldırılmasını takiben periferik kanda KYABP 1.4, CK-MB 2.5, cTnT 6.6 saat sonra tepe yapmıştır (48). Hasegawa ve arkadaşlarının çalışmasında ise pediatrik kardiyak cerrahi sonrası KYABP düzeyi ile postoperatif parametreler arasında ilişki saptanmıştır (49).

6)Prognostik değeri: Akut koroner sendromlarda kardiyak belirteçlerin yüksekliği ile prognoz arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. KYABP'nin akut koroner sendromlardaki prognostik değerini inceleyen çalışmalarda, KYABP düzeyi ile kardiyak olay ve ölüm sıklığı ilişkili bulunmuştur (50,51). Başka bir çalışmada ise konjestif kalp yetmezliği hastalarında artmış plazma KYABP düzeyleri artmış kardiyak olaylarla ilişkili bulunmuştur (52).

E-STRES EKOKARDİYOĞRAFI:

1930 yılında Tennat ve Wiggers koroner arter dolaşımı ile miyokardiyal kasılma arasındaki ilişkiyi gözlediler. Bu gözlemden yola çıkılarak kardiyovasküler stres ile uyarılan

geçici miyokard iskemisi sonucu ortaya çıkan duvar hareket bozukluğunun ekokardiyografi ile incelenmesi fikri ortaya çıkmıştır. İlk olarak 1979 yılında Mason ve arkadaşları yatarak bisiklet egzersiz testi sonrası stenotik koroner arter tarafından beslenen segmentlerde M-mode ekokardiyografi ile duvar hareket bozukluğu oluştuğunu gözlediler. Aynı yıl Wann ve arkadaşları iki boyutlu ekokardiyografi ile aynı bulguları saptadılar ve revaskülarizasyon sonrası bu bulguların düzeldiğini gözlediler (53). Ancak o yıllarda yapılan çalışmalar görüntü kalitesinde yetersizlik ve video bant analizi gibi teknik yetersizlikler nedeniyle yavaş ilerlemiştir. 1980 sonrası ekokardiyografik görüntüleme tekniklerinde ilerleme ve sayısal görüntü arşivleme gibi olanaklarla hızlı ilerlemeler kaydedilmiştir.

Kan akımını engelleyen bir lezyon olmadığında fizyolojik stres kalp hızında, kasılmasında ve koroner kan akımında artışa neden olmaktadır. Sistolik duvar kalınlığı, endokardiyal hareket ve global kontraktilitede artışa neden olarak sistol sonu hacminde azalma gözlenir. Ancak bir koroner darlık bulunması durumunda stres sonrası artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı, yeterli sunum artışı ile karşılanamayacağından bir süre sonra duvar hareket bozukluğu oluşur. Duvar hareket bozukluğunun ciddiyeti kan akımındaki değişim miktarına, perfüzyon defektinin boyutuna, kollateral kan akımına, sol ventrikül basıncı ve gerilimine ve iskeminin süresine bağlı olarak değişir. Stres sonlandırıldığında, birkaç dakika içerisinde miyokard oksijen ihtiyacı azalır, iskemi sonlanır ve kısa sürede duvar hareketleri normale döner. Geçirilmiş miyokard infarktüsü gibi başlangıçta bölgesel duvar hareket bozukluğu olan olgularda var olan bozukluğun ciddiyetinde artış iskemi bulgusu olarak kabul edilmektedir (53).

Stres ekokardiyografide egzersiz ve egzersiz olmayan stres faktörleri kullanılmaktadır. Egzersiz stresler koşu bandı, yatarak bisiklet, ayakta bisiklet, yumruk yapma

veya merdiven çıkma şeklinde olabilir. Koşu bandı dışındaki diğer egzersiz türlerinde stres sırasında devamlı görüntü alınabilmektedir. Egzersiz olmayan stres çoğunlukla dobutamin, dipiridamol, adenozin, ergonovin veya bunların kombinasyonu gibi farmakolojik ajanlarla yapılmaktadır. Bunların yanında hızlı atriyal pacing, soğuk uygulama, mental stres ve hiperventilasyon gibi farmakolojik olmayan yöntemler de kullanılabilir.

Stres ekokardiyografi çoğunlukla iki boyutlu ekokardiyografik görüntülemeye dayanmaktadır. Doppler ile atım hacminin hesaplanması, mitral akım hızlarının belirlenmesi, doku doppler inceleme, strain rate ekokardiyografi ek bilgiler sağlayabilmekle birlikte, yaygın klinik kullanım kazanabilmeleri için daha geniş çalışmalara gerek duyulmaktadır. Stres ekokardiyografi sırasında kontrast kullanımı ile duvar hareket bozukluğunun yanında perfüzyon defektleri de incelenebilir.

Stres ekokardiyografinin klinik kullanım alanları:

- 1- Semptomatik hastalarda miyokard iskemisinin tanısı,
- 2- Revaskülarizasyon öncesi miyokardiyal canlılığın değerlendirilmesi (DSE),
- 3-Bilinen koroner darlığın revaskülarizasyon öncesi fonksiyonel öneminin değerlendirilmesi,
- 4- Sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozuk olan düşük gradyanlı aort darlıklarının değerlendirilmesi,
- 5- Kalp transplantasyonu sonrası koroner arteriyopatinin değerlendirilmesi (DSE),
- 6- Sınırdaki mitral darlığın öneminin değerlendirilmesi,
- 7- Miyokard infarktüsü sonrası prognozun değerlendirilmesi,
- 8- Preoperatif risk değerlendirilmesi,
- 9- KOAH hastalarında egzersiz ile pulmoner basıncın ölçümü,

10- Hipertrofik kardiyomiyopatide dinamik sol ventrikül çıkış yolu obstrüksiyonunun değerlendirilmesi.

F-DOBUTAMİN STRES EKOKARDİYOĞRAFI:

Dobutamin kısa yarı ömre sahip sentetik bir katekolamindir. Yarılanma ömrü yaklaşık olarak 2 dakika olup primer olarak karaciğerde metabolize edilir. Güçlü beta 1, hafif alfa 1 ve beta 2 reseptör agonist etkisi vardır. Güçlü pozitif inotrop etkisi vardır, aynı zamanda zayıf kronotrop, hipertansif, aritmojenik ve vazodilatör etkilere sahiptir. Düşük dozda verildiğinde (10 mcg/kg/dk'ya kadar) pozitif inotrop özelliği ön plandadır ve bu dozlarda kalp yetmezliği tedavisinde kullanılır. Daha yüksek dozlarda (20-40 mcg/kg/dk) kalp hızı progresif olarak artar. Kardiyak atımdaki artış vazodilatör etkisi ile karşılandığı için kan basıncındaki artış belirgin değildir (54).

Ciddi aort darlığı, hipertrofik obstruktif kardiyomiyopati varlığı DSE için rölatif kontrendikasyonlardır. Ayrıca kararsız ventriküler aritmilerin varlığı, daha önceden dobutamine karşı reaksiyon gözlenmiş olması, akut koroner sendromlar kontrendikasyonlar arasında sayılabilir.

DSE protokolleri değişik merkezler arasında küçük farklılıklar içermektedir. Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti (ASE) tarafından 1996 yılında standardize edilmiştir (55). Test esnasında hastanın devamlı EKG ve kan basıncı monitorizasyonu gereklidir. Dobutamin infüzyonu öncesi hastanın standart ekokardiyografik görüntüleri (apikal dört boşluk, apikal iki boşluk, parasternal uzun aks, parasternal kısa aks) ve EKG'si alınıp, kan basıncı ölçümü yapılır. Hastaya 5-10 mcg/kg/dk dozunda dobutamin infüzyonu başlanır ve her üç dakikada bir dobutamin dozu 10 mcg/kg/dk arttırılır. Maksimum 40 mcg /kg/dk dozuna

ulaşıldığında yaşa göre hedef kalp hızının (220-yaş) % 85'ine ulaşamadı ise kalp hızını arttırmak için atropin kullanılabilir. Dobutamin infüzyonu devam ederken, atropin 0,25 mg'lık dozlar halinde her 60 saniyede bir, toplam doz 1mg'ı geçmeyecek şekilde istenen kalp hızına ulaşılan kadar yapılır. Her aşamanın son dakikası içerisinde kan basıncı, EKG ve ekokardiyografik görüntüler kaydedilir. Dobutamin infüzyonu kesildikten sonra toparlanma döneminde ekokardiyografik görüntüler yeniden kaydedilir. Dobutamin stres ekokardiyografiyi sonlandırma noktaları hedef hıza ulaşılması, ciddi anjina, yeni duvar hareket bozukluğu gözlenmesi, EKG de anlamlı ST çökmesi veya ST yüksekliliği oluşması, kan basıncının başlangıç değerlerinden 40 mmHg veya daha fazla düşmesi, ciddi hipertansiyon (> 240/120 mmHg), tolere edilemeyen semptom, atriyal fibrillasyon ve kısa süreli ventriküler takikardi atağı olarak sayılabilir.

DSE görüntüleri Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) 16-segment modeline göre yorumlanır (56). Günümüzde dijital görüntüleme yöntemleri sayesinde alınan tüm görüntüler aynı ekranda EKG'ye göre senkronize edilerek değerlendirilebilmektedir. Bu şekilde analizler daha güvenilir ve kolay olarak yapılabilir. Duvar hareketleri sayısal olarak her segment için ayrı ayrı değerlendirilir. Buna göre: 1 = normal, 2 = hipokinezi, 3 = akinezi, 4 = diskinezi olarak yorumlanır. Normal test tüm miyokardda aynı şekilde kontraktilitenin ve sistolik duvar kalınlığının artması, sistol sonu hacminin azalması olarak değerlendirilir. Bir veya daha fazla segmentte yeni duvar hareket bozukluğu oluşması veya var olan bozukluğun kötüleşmesi pozitif test olarak kabul edilir. İstirahatte duvar hareket bozukluğu olan olgularda düşük dozda kontraktilitenin artması, yüksek dozda ise hareket bozukluğunun artması şeklinde bifazik yanıt gözlenebilir (Tablo-I). Duvar hareketinde gecikme, sistolik duvar

kalınlığında artışın yeterli olmaması gibi, sadece deneyimli ekokardiyograflar tarafından algılanabilen bulgular da pozitif olarak kabul edilebilir.

Bazal miyokard fonksiyonu	Düşük doza yanıt	Maksimal doza yanıt	Yorum
Normal	Normal	Hiperdinamik	Normal
Normal	Normal veya azalmış	Azalmış	İskemik
Azalmış	Azalmış	Azalmış	Sabit defekt
Azalmış	Düzelmiş	Azalmış	Canlı ve iskemik (Hiberne)
Azalmış	Düzelmiş	Düzelmiş	Canlı, iskemik değil (Stunned)
Azalmış	Azalmış	Düzelmiş	Non-spesifik

Tablo-I: Dobutamin stres ekokardiyografide görülebilecek yanıtlar ve yorumları

DSE sırasında gözlenebilen diğer iskemi kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

1. Sol ventrikül diyastolik doluşunda bozukluk: Miyokard iskemisi sırasında diyastolik parametrelerde bozukluk, sistolik fonksiyon bozukluğundan önce gelişir, bu nedenle iskeminin duyarlı bir belirteci olabilir. El-Said ve arkadaşlarının çalışmasında DSE esnasında anormal diyastolik dolum paterninin duvar hareket bozukluğuna göre tek damar hastalığını göstermede daha duyarlı olduğu saptanmıştır (57). Ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

2. Sinüs düğüm deselerasyonu: Dobutamin infüzyonunun başında kalp hızında artış gözlenirken daha yüksek dozlarda ilerleyici olarak sinüs hızının azalması DSE esnasında sıklıkla gözlenebilen bir bulgudur. Perfüzyon sintigrafisi ile yapılan çalışmalarda bu bulgunun inferiyor duvar iskemisinin bir belirteci olabileceği saptanmıştır (58). Ancak sinüs düğüm

deselerasyonunun özellikle hipotansiyon ile birlikte görülmesi nöral olarak ortaya çıkan vazodepresör yanıtı bağlı olabilir.

3. Mitral yetmezliği: Düşük doz dobutaminin özellikle sol ventrikül sistolik fonksiyonu bozuk olan mitral yetmezlikleri üzerine olumlu etkileri bilinmektedir. Bu nedenle daha yüksek dozlarda iskemi varlığında mitral yetmezliğinin kötüleşeceği fikri ortaya çıkmıştır. Ancak yapılan çalışmalarda bu hipotezi destekleyen bir bulgu saptanamamıştır (59).

4. Hipotansiyon: DSE esnasında gözlenen hipotansiyonun sistemik vasküler dirençteki azalma ve kardiyak atım arasındaki dengesizliğe bağlı olduğu düşünülmüştür. Buna göre ciddi miyokardiyal iskemi ve yetersiz kontraktıl rezerv nedeniyle kardiyak atım yeteri kadar artmamakta, bunun sonucunda hipotansiyon gelişmektedir. Ancak yapılan çalışmalarda egzersiz testinin aksine DSE esnasında gözlenen hipotansiyon ile anjiyografik koroner arter hastalığı ve iskemi arasında ilişki saptanamamıştır (60,61). Diğer bir düşünce ise dobutamin ile sol ventrikül kontraktilesinde artışın aşırı olması sonucunda sol ventrikül çıkış yolunda dinamik tıkanma ortaya çıkmasıdır. Ancak test öncesi sıvı yüklenmesi bu hastalarda hipotansiyonu engellememiştir (62). Başka bir düşünce ise kontraktılitenin aşırı artması sonucu sol ventrikülde mekanoreseptörlerin devreye girmesi ile sempatik aktivite baskılanması ve parasempatik aktivitenin baskın hale gelmesidir (Bezold-Jarisch refleksi).

5. EKG değişiklikleri: DSE esnasında gözlenen ST çökmeleri yapılan çalışmalarda egzersiz esnasında gözlenen çökmelere göre koroner arter hastalığının saptanmasında daha az spesifik bulunmuştur (63,64).

Güvenilirlik:

Hastaların % 5'inde yeterli akustik pencere sağlanamamakta, % 10'unda ise hedef hıza ulaşılamamaktadır. Kardiyak olmayan yan etkiler (bulantı, titreme, anksiyete, idrar ihtiyacı, başağrısı) çoğunlukla tolere edilir ve testin sonlanmasını gerektirmez. Kardiyak olan yan etkiler anjina, hipotansiyon ve aritmilerdir. Test sırasında hastaların %20'sinde anjina görülmekle birlikte testin sonlandırılmasını gerektirecek kadar şiddetli anjina nadirdir. Aritmiler DSE sırasında sık olarak gözlenir. Hastaların % 10'unda sık atriyal ve ventriküler erken atımlar görülmektedir. % 4'ünde ise supraventriküler ve süreğen olmayan ventriküler takikardi atakları gözlenir. Ventriküler fibrilasyon ve hemodinamiyi bozan süreğen ventriküler takikardi nadir olarak görülür (54).

Sonuçların Tekrarlanabilirliği:

Aynı merkezde yapılan çalışmalarda aynı gözlemci ve farklı gözlemciler arasında iskemiye değerlendirme açısından uyumluluk sırasıyla, % 95-98 ve % 92-96 olarak bulunmuştur (54). Ancak farklı merkezler arasındaki değişikliği değerlendiren bir çalışmada 5 merkez arasında normal ve anormal test sonucu arasındaki uyumluluk % 73 saptanmıştır (65).

Duyarlılık ve özgüllük:

Toplam 2246 hastanın değerlendirildiği bir meta analizde DSE'nin KAH'nı saptamada duyarlılığı % 80, özgüllüğü % 84 ve tanısal netliği % 81 olarak saptanmıştır (54). Aynı metanalizde hasta damar sayısı arttıkça testin duyarlılığı daha yüksek olarak bulunmuştur. Testin duyarlılığını azaltan en önemli faktör beta bloker kullanımıdır. Beta bloker ilaçlar inotropik yanıtı ve maksimal kalp hızını azalttığı için yeterli iskemik yanıtı engellemektedir. Atropin bu hasta grubunda duyarlılığı arttırmak için kullanılabilir (66). Test öncesi hastalık olasılığı yüksek olan grupta testin duyarlılığı daha yüksek bulunmuştur.

Sol dal bloğu ve sol ventrikül hipertrofisi olan hasta grubunda kardiyovasküler stres testlerinin sonuçları çoğunlukla yetersiz olmaktadır. Bu hasta grubunda DSE ile yapılan çalışmalarda duyarlılık ve özgüllük diğer testlere göre daha iyi bulunmuştur (67,68). Ancak bu çalışmaların az hasta ile yapılmış olması nedeniyle daha büyük çalışmalar ile bulguların desteklenmesi gereklidir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız Gazi Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalında DSE yapılan ve çalışma kriterlerine uyan ardışık 30 hastada ileriye dönük olarak yapılmıştır. Çalışma protokolü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'nun 18/06/2007 tarih ve 225 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Kardiyoloji polikliniğinde miyokard iskemisi varlığı araştırılmak üzere DSE istenmiş olan hastalar ekokardiyografi laboratuvarında değerlendirildi ve dışlanma kriterlerini taşımayan ardışık 30 hasta çalışmaya dahil edildi. Vakalara çalışma anlatılarak bilgilendirilmiş onamları alındı. Hastaların hemogram, biyokimyasal parametreleri, kardiyak risk faktörleri, kardiyovasküler özgeçmişi, kullandığı ilaçlar ve demografik özellikleri hasta takip formlarına işlendi. Hastalardan DSE öncesi ve DSE sonrası 1. saatte 5'er cc periferik venöz kan örneği biyokimya tüplerine alındı. Örnekler 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildi ve serum numuneleri hazırlandı. Serumlar analiz dönemine kadar -80°C'de saklandı. Hasta alımı tamamlandıktan sonra serum KYABP düzeyleri solid faz ELISA (Enzyme Linked-Immuno-Sorbent Assay) yöntemi ile hazır kitler (BioCheck, Inc. Foster City, CA) kullanılarak analiz edildi.

Hastaların başlangıç ve DSE sonrası 1. saatte alınan KYABP düzeyleri arasındaki fark NACP'nin kardiyak belirteçlerin kullanımı kılavuzunda belirtildiği şekilde eğitim olarak hesaplandı (69).

$$\text{KYABP değişim eğimi} = [\text{KYABP}(1.\text{saat}) - \text{KYABP}(\text{başlangıç})]/\text{KYABP}(1.\text{saat})$$

Hastaların vücut yüzey alanı (VYA) DuBois and DuBois formülü ile hesaplandı (70).

$$\text{VYA (m}^2\text{)} = \text{Ağırlık (kg)}^{0.425} \times \text{Boy (m)}^{0.725} \times 0.007184$$

Glomerüler filtrasyon hızları (GFH) MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) çalışması formülü ile hesaplandı. Hasta kadın ise sonuç 0.742 ile çarpıldı (71).

$$\text{GFH(ml/dk)} = 186 \times \text{Serum Kreatinin(mg/dl)}^{-1.154} \times \text{Yaş}^{-0.203}$$

Dışlanma Kriterleri:

1. Ekokardiyografik görüntünün yetersiz oluşu
2. Serum kreatinin düzeyinin > 1,5mg/dl olması
3. 75 yaş ve üzerinde olmak
4. Akut koroner sendrom varlığı
5. Dekompanse kalp yetmezliği varlığı
6. Ejeksiyon fraksiyonunun % 45'in altında olması
7. Ciddi valvüler kalp hastalığı
8. Hipertrofik kardiyomiyopati varlığı
9. Önemli aritmi varlığı (atriyal fibrillasyon, kontrolsüz ventriküler aritmiler)
10. Dobutamin verilmesinde kontrendikasyon varlığı (duyarlılık öyküsü)

Dobutamin Stres Ekokardiyografi:

Tüm ekokardiyografik incelemeler General Electric Vivid 7 ekokardiyografi cihazı ile 1.5 - 4.5 MHz frekansı ile çalışan prob kullanılarak yapıldı. Dobutamin (Dobutabag[®], Eczacıbaşı-Baxter) infüzyon pompası ile intravenöz olarak periferik bir vene verildi. Test sırasında otomatik kan basıncı ölçüm cihazı ile sürekli kan basıncı ölçümü yapıldı ve 3 kanal sürekli EKG monitorizasyonu uygulandı. Dobutamin infüzyonu öncesi standart transtorasik ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Hastanın DSE başlangıcında ve her dozda apikal 4

boşluk, apikal 2 boşluk, parasternal uzun ve kısa aks orta segment görüntüleri 2 kardiyak siklusu içerecek şekilde alınarak kaydedildi. Dobutamin infüzyonuna 10 mcg/kg/dk dozunda başlandı. Dobutamine hiperkinetik yanıt gözlendikten sonra, 40 mcg/kg/dk'yı geçmeyecek şekilde her 3 dakikada bir doz 10 mcg/kg/dk arttırıldı. Hedeflenen kalp hızına ulaşamadığı takdirde dobutamin infüzyonu devam ederken hastaya toplam doz 1 mg'ı geçmeyecek şekilde bir dakikalık aralarla 0,25 mg atropin iv verildi. Dobutamin infüzyonu kesildikten 90 saniye sonra toparlanma dönemi görüntüleri alınarak kaydedildi. Test, hedef hıza ulaşıldığında, tolere edilemeyen semptom geliştiğinde, ciddi aritmi oluştuğunda (atriyal fibrilasyon, ventriküler takikardi), yeni gelişen duvar hareket bozukluğu gözlendiğinde, semptomatik hipotansiyon geliştiğinde veya ciddi kan basıncı yüksekliği gözlendiğinde ($> 240/120$ mmHg) sonlandırıldı. Testin pozitif olarak kabul edilme kriteri yeni duvar hareket bozukluğu gelişmesi veya var olan duvar hareket bozukluğunun kötüleşmesi olarak alındı. Test sonunda sayısal olarak kaydedilmiş görüntüler EKO cihazında bulunan yazılım aracılığıyla senkronize olarak aynı pencerede değerlendirildi. Duvar hareketleri ASE tarafından belirlenmiş olan 16 segment için ayrı ayrı değerlendirilerek derecelendirildi (1 = normal, 2 = hipokinezi, 3 = akinezi, 4 = diskinezi). Tüm segmentlerin skorlarının toplamı segment sayısına bölünerek test başlangıcı ve test sonu duvar hareket performans indeksleri (DHPI) hesaplandı.

İstatistiksel Değerlendirme:

Devamlı değişkenler ortalama $\pm$ SS olarak verildi; kategorik değişkenler yüzde olarak belirtildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Devamlı değişkenlerden normal dağılanlar için “independent t-test”, normal dağılmayanlar için “Mann–Whitney U testi”, kategorik değişkenler için ise “ χ^2 testi”

kullanıldı. Grup içinde KYABP değişimi “paired-samples t-test” ile değerlendirildi. Anlamalı tüm testler iki-uçlu idi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak tanımlandı. İstatistiksel hesaplamalar için SPSS istatistik yazılımı (SPSS for windows 15.0, Inc., Chicago, IL, USA) kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 43-71 (ortalama 54.9 ± 9.6 yıl) arasında değişen, 16'sı erkek (% 53), 14'ü kadın (% 47) olmak üzere toplam 30 vaka alındı. Vakalardan 8'inin (% 26) daha önceden tanı almış koroner arter hastalığı mevcuttu. Vakaların 9'una (% 30) efor anjinası, 8'ine (% 27) efor dispnesi , 9'una (% 30) atipik göğüs ağrısı, 4'üne (% 13) ise çoklu kardiyovasküler risk faktörleri nedeniyle DSE yapıldı. Vakalar DSE sonucu pozitif ($n = 8$) ve negatif ($n = 22$) olmak üzere iki gruba ayrıldı. DSE pozitif olan vakalar yaşa göre belirlenen hedef kalp hızının ortalama $\% 79.5 \pm 14.4$ 'üne ulaşırken, DSE negatif olan grupta bu değer ortalama $\% 84.7 \pm 8.4$ olarak gözlemlendi ($p = 0.223$). DSE sırasında 16 (% 53) vakaya istenilen kalp hızına ulaşamadığı için atropin verildi. Her iki grup arasında atropin gereksinimi sıklığı açısından farklılık saptanmadı ($p = 0.544$). DSE pozitif olan grupta 7 (% 87) vakada göğüs ağrısı oluşurken, diğer grupta ise sadece 3 (% 14) hastada göğüs ağrısı gözlemlendi ($p < 0.001$).

Vakaların klinik ve demografik özellikleri Tablo-II de özetlenmiştir. DSE pozitif olan hasta grubunda anlamlı olarak daha ileri yaş saptandı (63.0 ± 8.7 'e karşılık 51.9 ± 8.2 yıl, $p = 0.009$). Hiperlipidemi sıklığı ($p = 0.024$) ve buna bağlı olarak statin kullanımı ($p = 0.013$) DSE pozitif olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Aspirin kullanım sıklığı DSE pozitif olan grupta daha yüksek olarak saptandı ($p=0.040$). Diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin sıklığında ve ilaç kullanımında bir farklılık saptanmadı. Tanı konmuş KAH öyküsü sıklığı DSE pozitif olan grupta daha fazla olma eğiliminde olsa da, her iki grup arasındaki fark anlamlı saptanmadı ($p = 0.081$). Geçirilmiş Mİ ($p = 0.019$) ve KABG ($p = 0.003$) operasyonu öyküsü olan hastaların sıklığı DSE pozitif olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı , ancak geçirilmiş PKG sıklığında gruplar arasında bir farklılık bulunamadı ($p = 0.065$).

Grupların ortalama hemoglobin, kreatinin, glomerüler filtrasyon hızları , HDL ve LDL kolesterol düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. DSE pozitif olan grubun ortalama EF’u daha düşük olma eğiliminde olmakla birlikte gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Başlangıç duvar hareket performans indeksleri arasında farklılık saptanmadı (1.087 ± 0.117 ’ye karşılık 1.028 ± 0.133 , $p = 0.279$). DSE sonu DHPI’leri DSE pozitif olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu (1.242 ± 0.122 ’ye karşılık 1.026 ± 0.107 , $p < 0.001$) (Tablo-III).

DSE pozitif olan grubun tamamında KYABP düzeyleri başlangıç değerlerine göre artış gösterdi, DSE negatif olan grupta ise 14 (% 64) vakada artış gözlemlendi. DSE sonucu ile KYABP düzeyinde artış olması arasında zayıf bir ilişki saptandı ($p = 0.046$). Her iki grupta da tüm vakaların başlangıç ve birinci saat KYABP düzeyleri normal sınırlarda (< 6 ng/dl) saptandı. Başlangıç ortalama KYABP düzeylerinde gruplar arasında farklılık saptanmadı (1.66 ± 1.18 ’e karşılık 1.61 ± 0.77 , $p = 0.884$), ancak birinci saat düzeyleri DSE pozitif olan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (2.65 ± 1.34 ’e karşılık 1.85 ± 0.76 , $p = 0.048$). Hastaların KYABP değişim eğimi DSE sonucuna göre karşılaştırıldığında, eğim DSE pozitif olan grupta anlamlı olarak daha yüksek saptandı (0.447 ± 0.324 ’e karşılık 0.091 ± 0.352 , $p = 0.019$) (Tablo-III). Grupların başlangıç ve 1.saat KYABP değerleri grup içerisindeki değişim açısından ayrı ayrı değerlendirildi. DSE negatif olan grupta KYABP düzeyi 1. saatte başlangıca göre artmış olsa da bu artış istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (1.61 ± 0.77 ’ye karşılık 1.85 ± 0.76 , $p = 0.066$). DSE pozitif grupta ise 1. saat KYABP düzeylerinin başlangıca göre anlamlı olarak arttığı saptandı (1.66 ± 1.18 ’e karşılık 2.65 ± 1.34 , $p = 0.004$) (Şekil).

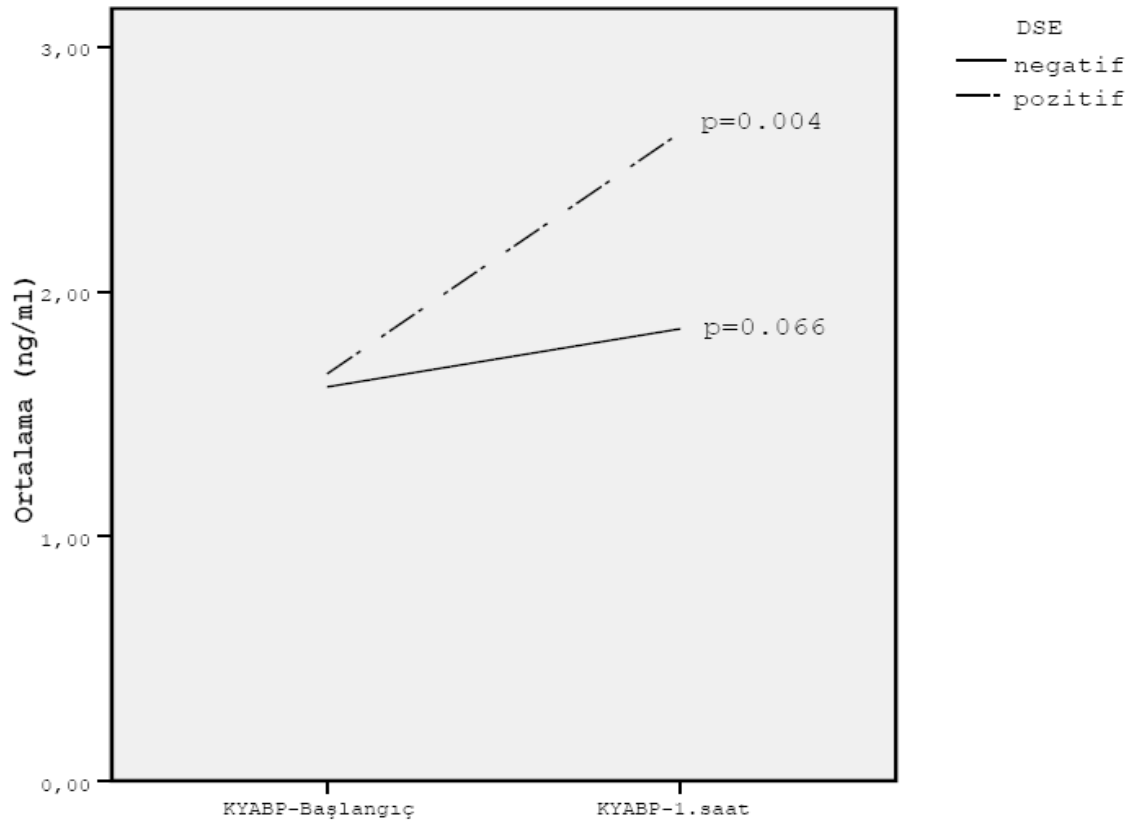
	DSE pozitif (n=8)	DSE negatif (n=22)	P Değeri
Yaş (yıl)	63.0±8.7	51.9±8.2	0.009*
Erkek Cinsiyet	5(%62)	11(%50)	0.544
Vücut Yüzey Alanı (m²)	1.83±0.18	1.86±0.21	0.673
KV risk faktörleri			
Hipertansiyon	7(%87)	14(%64)	0.207
Diabetes Mellitus	1 (%12)	7 (%32)	0.290
Hiperlipidemi	7 (%87)	9(%41)	0.024*
Sigara Kullanımı	3 (%37)	4(%18)	0.269
Ailede KAH öyküsü	3(%37)	3(%14)	0.148
KAH öyküsü	4 (%50)	4(%18)	0.081
Mİ öyküsü	3(%37)	1(%5)	0.019*
PKG öyküsü	3(%37)	2(%9)	0.065
KABG operasyonu	4(%50)	1(%5)	0.003*
Kullandığı ilaçlar			
Aspirin	7(%87)	10 (%45)	0.040*
Beta Bloker	3(%37)	7(%32)	0.770
ADEi/ARB	7 (%87)	11 (%50)	0.064
Statin	7(%87)	8(%36)	0.013*
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	58.7±9.2	64.4±5.2	0.134
Laboratuvar değerleri			
Hemogloblin (g/dl)	14,1±1.0	13,8±1.6	0.548
BUN (mg/dl)	16.7±5.7	13.4±4.1	0.082
Kreatinin (mg/dl)	1.02±0.25	0.89±0.20	0.128
GFH (ml/dk)	76.1±2.76	88.5±26.7	0.275
LDL kolesterol (mg/dl)	118±36	119±40	0.992
HDL kolesterol (mg/dl)	43.2±8.6	45.9±8.5	0.455

Tablo-II: Vakaların DSE sonuçlarına göre klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	DSE pozitif (n=8)	DSE negatif (n=22)	P değeri
Atropin Kullanımı	5 (%62)	11 (%50)	0.544
Göğüs Ağrısı	7 (%87)	3 (%14)	<0.001*
Başlangıç DHPİ	1.087±0.117	1.028±0.133	0,279
Bitiş DHPİ	1.242±0.122	1.026±0.107	<0.001*
KYABP -Başlangıç (ng/ml)	1.66±1.18	1.61±0.77	0.884
KYABP -1.saat (ng/ml)	2.65±1.34	1.85±0.76	0.048*
KYABP değişim eğimi	0.447±0.324	0.091±0.352	0.019*

Tablo-III: Vakaların DSE sonuçlarına göre KYABP düzeyleri ve DSE bulgularının karşılaştırılması

Şekil: DSE sonucuna göre vakaların ortalama KYABP değeri değişimi



TARTIŞMA

Bu çalışmada DSE ile uyarılmış geçici miyokard iskemisi ile serum KYABP düzeyi değişimi ilk kez incelendi. Vakaların hiçbirinde serum KYABP düzeyi normal bireyler için belirlenen sınırların üzerine çıkmadı. Her ikisi de kabul edilen normal aralık içerisinde kalmakla birlikte, DSE pozitif olan grubun KYABP düzeylerinin başlangıç değerlerine göre anlamlı olarak artış göstermesine rağmen, DSE negatif olan grupta bu bulgu gözlenmedi. KYABP düzeyindeki değişim eğim olarak değerlendirildiğinde benzer şekilde DSE pozitif olan grupta değişim anlamlı olarak daha yüksek olarak saptandı. Kullanılan iskemi modelinde, miyokard iskemisi ile serum KYABP düzeylerinin, tanımlanmış normal aralıklar içerisinde kalmakla birlikte, istatistiksel olarak anlamlı biçimde arttığı gözlemlendi.

Egzersiz ile KYABP düzeyinin arttığı bilinmektedir. Bunun sebebi egzersiz sırasında iskelet adelesinden salınan KYABP'dir. Egzersiz sırasında oluşabilecek miyokard hasarını saptamak amacıyla miyogloblin/KYABP oranı kullanılmaktadır (72). Çalışmamızda stres yöntemi olarak DSE'nin kullanılması egzersiz sırasında salınabilecek iskelet kası kökenli KYABP artışını dışlamıştır. Bu nedenle dobutamin stresi altında oluşan iskemik hastalarda gösterilen KYABP artışının miyokard kökenli olduğu söylenebilir.

Çalışmamızda DSE pozitif olan hasta grubu daha ileri yaştadır. KYABP düzeyinin yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Ancak bu artışın sebebinin yaşla birlikte böbrek fonksiyonların azalma olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda her iki grubun GFH'larında farklılık saptanmamıştır. Ayrıca her iki grubun başlangıç KYABP düzeyleri arasında da fark yoktur. Bu nedenle DSE pozitif olan gruptaki KYABP artışının ileri yaşa bağlanamayacağı söylenebilir.

Kardiyak belirteçlerin miyokardiyal dokudan salınımının her zaman miyosit nekrozunu gösterip göstermediği, nekroz olmadan iskemi ile bu belirteçlerin salınabilirliği günümüzde halen tartışma konusudur. Bu konu hakkında pek çok klinik çalışma yapılmasına rağmen sonuçlar çelişkilidir. Ishikawa ve arkadaşlarının çalışmasında deneysel olarak geçici koroner arter okluzyonu sağlanan 14 köpeğin 12'sinde miyokardiyal dokuda mikroskopik olarak nekroz olmadan belirgin iskemi bulgusu saptanmış, ancak CK artışı gözlenmemiştir. CK artışı gözlenen 2 köpekte mikroskopik nekroz bulgusu saptanmıştır (73). Heyndricx ve arkadaşlarının çalışmasında Ishikawa'nın çalışmasının tersi bulgular gözlenmiştir. Bu çalışmada 6 babunun koroner arterleri bağlanarak geçici miyokard iskemisi oluşturulmuş ve iskemi süresince bölgesel duvar hareketlerinin bozulduğu EKO ile gözlenmiştir. Postmortem analizlerde histolojik olarak miyokard nekrozu saptanmamasına rağmen ortalama serum CK ve CK-MB düzeylerinin anlamlı olarak arttığı saptanmıştır (74). Bizim çalışmamızda her ne kadar miyosit nekrozunu göstermeye yönelik bir teknik kullanılmamışsa da, DSE ile iskemik olan grupta gözlenen küçük ancak anlamlı KYABP artışı nekroz ile değil, sadece iskemi ile açıklanabilir. Bu bulgu, nekroz olmaksızın sadece iskemi ile miyokard hasar belirteçlerinin seruma geçebileceği tezini destekler niteliktedir.

Suleiman ve arkadaşları çalışan kalpte KABG operasyonu yapılan 5 hastada geçici miyokard iskemisi ile cTnT'nin ilişkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada hastaların sol ön inen koroner arterleri klemplenerek üçer dakikalık iki iskemik periyoda maruz bırakılmışlardır. İskemi öncesinde ve reperfüzyon sonrası 3. dakikada radial arter ve koroner sinüsten kan örnekleri alınmıştır. Koroner sinüsten alınan örneklerde cTnT nin belirgin olarak arttığı saptanmıştır, ancak radial arterden alınan örneklerde belirgin artış saptanmamıştır (75). Bu nedenle infarktüse neden olmadığı düşünülen kısa süreli geçici miyokard iskemisi ile

miyokardiyal dokudan kardiyak belirteçlerin salınabildiği ancak periferik kanda bunun dilüsyona uğraması nedeniyle saptanamadığı söylenebilir.

DSE sırasında oluşan miyokard iskemisi ile kardiyak belirteçlerin artışını inceleyen çalışmalarda da çelişkili sonuçlar gözlenmektedir. Beckman ve arkadaşlarının çalışmasında bilinen ciddi KAH ve istirahatte duvar hareket bozukluğu olan 20 hastaya DSE uygulanmış, test öncesi ve sonrası 7 saat her saatbaşında CK, myoglobin ve cTnI bakılmıştır. Bu çalışmada 14 hastada canlı miyokard dokusu saptanmasına rağmen, hiçbir hastada kardiyak belirteçler MI için belirlenen sınırların üzerine çıkmamıştır (76). Meluzin ve arkadaşlarının çalışmasında bilinen ciddi KAH olan 27 bireye DSE yapılmıştır. Bu hastalarda testten 20 saat sonra bakılan serum cTnT değerleri tüm hastalarda negatif saptanmıştır (8). Ancak bu çalışmada başlangıç ve takip değerlerine bakılmamış ve hassas ölçüm yapmayan hızlı cTnT testleri kullanılmıştır. Bu nedenle minör miyokard hasarını belirlemekte yetersiz kalmıştır. Bu eksikliklerin giderildiği bir çalışma Pastor ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 31'inde bilinen KAH olan 63 hastaya DSE yapılmış ve test sonrasında seri cTnT takibi yapılmıştır. DSE pozitif olan hasta grubunda cTnT düzeylerinde anlamlı olarak artış saptanmış, 6 hastada ise miyokard infarktüsü sınırı olarak tanımlanan 0.1 ng/ml'nin üzerine çıkmıştır. Bu artışın tepe yapma zamanı 3-6 saat olarak saptanmış ve 24. saatte başlangıç değerlerine yaklaştığı gözlenmiştir (7). Meluzin ve arkadaşlarının çalışmasında cTnT'nin hiçbir hastada yükselmiş olarak saptanmamasının sebebinin DSE sonrasında örneklerin daha geç saatlerde alınması ve daha düşük titrelerdeki cTnI yüksekliğinin incelenmemiş olması olduğu düşünülebilir.

Bizim çalışmamızın bulguları Pastor ve arkadaşlarının çalışması ile uyumludur. Ancak çalışmamızın hasta grubu bu çalışmanın hasta grubuna göre daha düşük risk profiline

ve iskemi skoruna sahipti. Bu nedenle hiçbir hastada KYABP normal değerlerin üzerine çıkmamış olabilir .Çalışmamızda hastalarda DSE sonrası tek bir KYABP düzeyi bakılması nedeniyle, takipte oluşabilecek daha yüksek bir düzey saptanamamış olabilir. Ancak DSE sonrası KYABP düzeyi ile ilgili benzer bir çalışma olmadığı için, hayvan deneyleri ve AMI sonrası reperfüzyon gibi diğer iskemi reperfüzyon modellerini inceleyen çalışmalardan elde edilen bilgiler ışığında iskeminin sonlanmasından yaklaşık 1 saat sonra KYABP nin tepe yapması beklenmektedir (27,44-46). Sıçanlarda yapılan bir çalışmada koroner arterlerin bağlanması ile ortaya çıkarılan iskeminin sonlandırılmasından 15 dakika sonra serum KYABP düzeylerinin tepe yaptığı gözlenmiştir (27). İnsanlardaki KYABP'nin salınma kinetiği konusundaki bilgiler akut MI hastalarının başarılı reperfüzyonu sonrasında yapılan takiplerden elde edilebilmektedir. Ishii ve arkadaşlarının çalışmasında intrakoroner tromboliz veya primer perkutan koroner girişim ile başarılı olarak reperfüzyon sağlanan akut MI hastalarında KYABP nin reperfüzyondan 60 dakika sonra tepe yaptığı gözlenmiştir (44). Lemos ve arkadaşlarının çalışmasında ise trombolitik tedavi verilen akut MI hastaları incelenmiş, KYABP'nin trombolitik tedaviden 90 dakika sonra tepe yaptığı gözlenmiştir (46). Kliniğimizde Özdemir ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise primer perkutan koroner girişim ile başarılı olarak reperfüzyon sağlanan 24 akut MI hastasının KYABP ve miyogloblin salınma kinetikleri incelenmiştir. Bu çalışmada reperfüzyondan 15 dakika sonra alınan serum örneklerinde KYABP nin tepe yaptığı gözlenmiştir (77). Bu bulgular ışığında çalışmamızda DSE sonrası 1. saatte bakılan tek bir KYABP düzeyi yeterli görülmüştür.

DSE dışında egzersiz stres testi ile kardiyak belirteçlerin değişimini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Piechota ve arkadaşlarının çalışmasında 41 hastaya egzersiz stres testi öncesi ve sonrasında iskemi ile modifiye olmuş albumin (IMA) düzeyi bakılmıştır. Tüm hasta

grubunda egzersiz sonrası IMA düzeylerinde azalma görülmüş ve testin pozitifliği ile arasında ilişki saptanmamıştır (78). Bu çalışmada serum albumin konsantrasyonunda stres ile değişiklik saptandığı için IMA düzeyindeki değişim ve iskemi arasında ilişki açısından yorum yapılamayacağı belirtilmektedir.

Schulz ve arkadaşlarının çalışmasında KAH şüphesi olan 47 hastanın bisiklet egzersiz testi öncesi ve sonrası 3. saatte cTnT, KYABP ve GFBB düzeyleri incelenmiştir. Bu çalışmada egzersiz testinde iskemi varlığı ile kardiyak belirteçlerin düzeyindeki değişim arasında ilişki saptanmamıştır. Daha sonra koroner anjiyografi yapılan hastalar incelendiğinde benzer şekilde kritik darlık yaratan lezyon varlığı ile belirteçlerin değişimi arasında ilişki saptanamamıştır (79). Bu çalışmada KYABP düzeyinde artış saptanmamış olmasının sebebi 3. saatteki düzeyine bakılmış olması olabilir. Daha önceden belirtildiği gibi stres sonrası 1. saatte KYABP düzeyinin tepe yapması beklenmektedir ve düşük titrelerde artış beklendiği için 3. saatte KYABP düzeyinin başlangıç düzeylerine düşmesi beklenebilir.

Asmaig ve arkadaşların çalışmasında ise akut koroner sendrom şüphesi olan 24 hastaya egzersiz testi yapılmıştır. Hastalardan test öncesi ve sonrası 1, 2, 4, 8 ve 24. saatlerde alınan periferik venöz kan örneklerinde CK, CK-MB, cTnI ve cTnT düzeyleri incelenmiştir. Egzersiz testinde iskemi saptanan hastaların 2. saatinde alınan örneklerinde CK-MB düzeyi anlamlı olarak daha yüksek saptanmış, ancak diğer belirteçlerde benzer bir artış gözlenmemiştir. Bu çalışmada CK artışı olmadığı için CK-MB artışının miyokard kökenli olduğu düşünülmüştür. cTnI ve cTnT kitlerinin duyarlılığı düşük olduğu için daha küçük konsantrasyonlarda olabilecek bir artış saptanamamıştır (80).

Eryol ve arkadaşlarının çalışmasında ise kararlı anjina pectoris nedeniyle egzersiz stres testi uygulanan 100 hastaya başlangıç, 6 ve 24. saatlerde cTnT düzeyleri bakılmıştır ve

sonrasında koroner anjiyografi yapılmıştır. Toplam 4 hastada cTnT pozitifliği saptanmış ve bu hastaların hepsinde anjiyografik olarak ciddi KAH izlenmiştir. Bu 4 hastadan sadece 2 tanesinde egzersiz stres testi pozitif olarak saptanmıştır. Ancak cTnT pozitifliği anjiyografik üç damar hastalığı varlığı ile ilişkili saptanmıştır (81).

Çalışmamızın bulguları stres testlerinin pozitifliği ile kardiyak nekroz belirteçlerinin artışı arasında ilişki saptanan diğer çalışmalar ile uyumludur. Çalışmamızda KYABP düzeyi artışının miyosit nekrozu sonucu veya nekroz olmadan sadece iskemi ile ortaya çıktığı net olarak söylenememektedir. Nekroz oluşumu kesin olarak sadece patolojik incelemeler ile gösterilebildiği için çalışmamızda nekrozu net olarak gösterebilecek bir tetkik kullanılamamıştır. Ancak stres testi esnasında olduğu gibi kısa süreli miyokard iskemisi ile miyosit nekrozu oluşması beklenmemektedir. Bu nedenle DSE pozitif olan hasta grubundaki KYABP protein düzeyi artışının nekroz olmadan iskemi sonucu ortaya çıktığı söylenebilir. Hücre nekrozu olmadan iskemi sonucu kardiyak belirteçlerin salınabilirliğini belirleyecek çalışmalar canlı insan olgularında yapılamayacağı için ancak hayvan deneyleri veya insan kalp hücre kültürleri ile yapılacak olan çalışmalar sonucu net olarak ortaya konulabilir.

DSE'nin önemli KAH saptamada duyarlılığı % 80 civarındadır. Koroner arter hastalarının % 20'sinde yanlış negatif sonuç vermektedir. Bu nedenle DSE esnasında kardiyak belirteçlerde artış saptanması testin duyarlılığına katkıda bulunabilir. Nitekim Pastor ve arkadaşlarının çalışmasında daha sonradan koroner anjiyografi yapılan hastalar test sonuçları ile değerlendirildiğinde sadece DSE nin duyarlılığı % 76 olarak saptanmıştır. Hastalar cTnT ve/veya DSE pozitif olarak yeniden gruplanıp değerlendirildiğinde, duyarlılık % 86'ya yükselmiştir (7).

Stres ekokardiyografide DHPI'nin 1.4'ün üzerinde olması veya EF'nin % 50'nin altına düşmesi kötü prognozla ilişkili bulunmuştur (82). DSE sırasında kardiyak belirteçlerin artışı benzer şekilde yaygın iskemiye gösterebilir. Bu nedenle daha yoğun girişimsel ve medikal tedavi uygulanacak hastaların seçiminde kullanılabilir. Kardiyovasküler stres ile kardiyak belirteçlerin düzeyini inceleyen pek çok çalışmada çelişkili sonuçlar alınmaktadır. Ayrıca bütün bu çalışmalar küçük hasta gruplarıyla yapılmış ve çeşitli metodolojik yetersizlikler içermektedirler. Bu nedenle daha geniş bir hasta grubunda yapılacak olan klinik çalışmalar bu konuda daha net bilgiler sağlayabilir.

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı az hasta ile yapılmış olmasıdır. Daha büyük bir hasta popülasyonu ile yapılacak olan bir çalışmada daha güvenilir sonuçlar saptanabilecektir. Yaygın iskemi olasılığı yüksek olan daha büyük bir popülasyonda yapılacak olan bir çalışmada daha büyük KYABP düzeyi artışı sağlanabilir.

Çalışmamızda hastaların koroner anjiyografi bilgilerinin olmaması nedeniyle sonuçların klinik uygulanabilirliği değerlendirilememiştir. Koroner anjiyografi bilgileri ile yapılacak olan bir çalışma sonuçların klinik uygulanabilirliği konusunda daha kesin bilgiler verecektir.

SONUÇ

DSE’de iskemi saptanan hastalarda DSE sonrası KYABP düzeyleri başlangıç düzeylere göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, ancak normal kabul edilen sınırlar içerisinde kalmıştır. Bu bulgu, nekroz olmaksızın, sadece iskemi ile miyokardiyal belirteçlerin serum düzeylerinin artabileceği tezini destekler niteliktedir. Ancak metodolojik olarak miyokard nekrozunu ekarte edebilecek herhangi bir yöntem kullanılmamış olduğundan bu sonuca kesin olarak varmak mümkün olmamıştır.

ÖZET

Amaç: Kalp yağ asidi bağlayıcı protein (KYABP) molekül ağırlığı düşük olan ve kardiyomiyositler ile iskelet adelesinde intrasitoplazmik alanda yoğun olarak bulunan bir proteindir. Stres sırasında oluşan geçici miyokard iskemisinde plazma KYABP seviyelerinde artma beklenebilir. Çalışmanın amacı Dobutamin Stres Ekokardiyografi (DSE) ile gösterilen miyokard iskemisinin serum KYABP düzeylerine etkisini değerlendirmektir.

Yöntemler: Kararlı koroner arter hastalığı kliniği olan ve miyokard iskemisi açısından değerlendirilmek üzere DSE istenen ardışık 30 olgu (yaş ortalaması 54.9 ± 9.6 yıl , %53 erkek) çalışmaya alındı. Testten hemen önce ve testin sonlanmasının 1. saatinde alınan venöz kan örneklerinde KYABP düzeyleri ölçüldü. ve hastalar DSE pozitif (iskemik) ve DSE negatif (iskemik değil) olarak iki gruba ayrılarak değerlendirildi. İki grubun karşılık gelen bazal ve 1. saat HFABP değerleri karşılaştırıldı. İskeminin HFABP seviyeleri etkisini değerlendirmek için, her grubun bazal ve 1. saat değerleri kendi içinde karşılaştırıldı.

Bulgular: DSE olguların 8'inde (% 27) pozitif, 22'sinde (% 73) negatif idi. DSE pozitif olan grup daha yaşlı idi ve geçirilmiş MI ve KABG operasyonu sıklığı daha yüksekti. Diğer demografik özellikler ve laboratuvar bulgularında iki grup arasında farklılık saptanmadı. Her iki grubun başlangıç KYABP düzeyleri benzerdi (1.66 ± 1.18 'e karşılık 1.61 ± 0.77 , $p = 0.884$). DSE den bir saat sonra alınan örneklerde KYABP düzeyleri DSE pozitif grupta anlamlı olarak yüksek saptandı (2.65 ± 1.34 'e karşılık 1.85 ± 0.76 , $p = 0.048$). Grupların başlangıç ve birinci saat KYABP düzeyleri kendi içlerinde değerlendirildiğinde DSE pozitif grupta 1. saatte anlamlı bir artış saptanırken (1.66 ± 1.18 'e karşılık 2.65 ± 1.34 , $p = 0.004$), DSE negatif grupta anlamlı bir artış saptanmadı (1.61 ± 0.77 'e karşılık 1.85 ± 0.76 , $p = 0.066$).

Sonuç: Kararlı koroner arter hastalığı kliniği olan olgularda, DSE’de gösterilen iskemi varlığında 1 saat içerisinde serum KYABP düzeylerinde anlamlı artma saptanırken, benzer bulguya iskemi olmayan grupta rastlanmadı.

SUMMARY

Background: Heart fatty acid binding protein (HFABP) is a low-molecular weight protein which is abundant in the intracytoplasmic space of myocytes and skeletal muscle. Its serum levels may be expected to increase in myocardial ischemia. The aim of this study was to evaluate the effect of myocardial ischemia induced by dobutamine stress echocardiography (DSE) on serum HFABP levels.

Methods: Thirty consecutive patients (mean age 54.9 ± 9.6 years, 53 % male) with stable clinical coronary syndromes, who were ordered a DSE examination for the evaluation of myocardial ischemia made up the study population. Levels of HFABP were measured on venous blood samples obtained immediately before and 1 hour after completion of DSE. The patients were grouped into two as DSE positive (ischemia positive) and DSE negative (ischemia negative). The corresponding basal and 1-hour levels of HFABP were compared between the two groups. The effect of ischemia on HFABP levels were evaluated by comparing the basal and 1-hour levels of HFABP in each group by using within-group statistics.

Results: DSE was positive in 8 (27 %) and, negative in 22 (73 %) patients. The clinical characteristics and laboratory findings of the two groups were similar except for a significantly higher age and a significantly more frequent history of myocardial infarction and coronary artery by-pass surgery in the DSE positive group. The basal HFABP levels were similar in the two groups (1.66 ± 1.18 vs. 1.61 ± 0.77 , $p = 0.884$). The 1-hour HFABP level was significantly higher in the DSE positive group as compared to the DSE negative group (2.65 ± 1.34 vs. 1.85 ± 0.76 , $p = 0.048$). When the basal and 1-hour levels of HFABP were

grouped within each group, the 1-hour HFABP rose significantly in the DSE positive group (1.66 ± 1.18 vs. 2.65 ± 1.34 , $p = 0.004$), where it remained unchanged in the DSE negative group (1.61 ± 0.77 vs. 1.85 ± 0.76 , $p = 0.066$).

Conclusion: Serum HFABP levels rose significantly at 1 hour in the presence of ischemia brought out by DSE in patients with stable clinical coronary syndromes. No such increase was evident in the absence of ischemia.

KAYNAKLAR

1. World health report 2002:Reducing risks, promoting healthy life. Dünya Sağlık Örgütü, Geneva, 2002.
2. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, Ceyhan K, Eryonucu B, Sansoy V. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. Türk Kardiyol Dern Arş. 2001; 29:8-19
3. Piper HM, Schwartz P, Spahr R, Hütter JF, Spieckermann PG. Early enzyme release from myocardial cells is not due to irreversible cell damage. J Mol Cell Cardiol. 1984;16(4):385-388
4. Chmurzyńska A. The multigene family of fatty acid-binding proteins (FABPs): function, structure and polymorphism. J Appl Genet. 2006;47(1):39-48.
5. Chan CP, Sanderson JE, Glatz JF, Cheng WS, Hempel A, Renneberg R. A superior early myocardial infarction marker. Human heart-type fatty acid-binding protein. Z Kardiol. 2004;93(5):388-397
6. Sorichter S, Mair J, Koller A, Pelsers MM, Puschendorf B, Glatz JF. Early assessment of exercise induced skeletal muscle injury using plasma fatty acid binding protein. Br J Sports Med. 1998 ;32(2):121-124
7. Pastor G, San Román JA, González-Sagrado M, Vega JL, Arranz ML, Serrador AM, Epureanu V, Palomino RT, Sanz O, Tejedor P, Fernández-Avilés F. Dobutamine stress echocardiography and troponin T as a marker of myocardial injury. Rev Esp Cardiol. 2002;55(5):469-473

8. Meluzín J, Toman J, Groch L, Hornáček I, Sitar J, Fischerová B, Kára T. Can dobutamine echocardiography induce myocardial damage in patients with dysfunctional but viable myocardium supplied by a severely stenotic coronary artery? *Int J Cardiol.* 1997;61(2):175-181
9. Glatz JF, van Bilsen M, Paulussen RJ, Veerkamp JH, van der Vusse GJ, Reneman RS. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta.* 1988;961(1):148-152
10. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E: Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular Medicine. 7th Edition, (Elsevier Inc. Philadelphia, ABD). 2005.s:1122-1126
11. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GV. 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
12. Mair J. Tissue release of cardiac markers: from physiology to clinical applications. *Clin Chem Lab Med.* 1999; 37 (11/12):1077-1084
13. Sommers HM, Jennings RB. Experimental acute myocardial infarction. Histologic and histochemical studies of early myocardial infarcts induced by temporary or permanent occlusion of a coronary artery. *Lab Invest* 1964;13:149–154
14. Rajappa M , Sharma A. Biomarkers of Cardiac Injury: An Update. *Angiology.* 2005; 56: 677-691
15. Myocardial infarction redefined—a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000; 21:1502-1513

16. Krause EG, Rabitzsch G, Noll F, Mair J, Pushendorf B. Glycogen phosphorylase isoenzyme BB in diagnosis of myocardial ischaemic injury and infarction. *Mol Cell Biochem* 1996;160/161:289-295
17. Di Lisa F, De Tullio R, Salamino F, Barbato R, Melloni E, Siliprandi N, Schiaffino S, Pontremoli S. Specific degradation of troponin T and I by μ -calpain and its modulation with substrate phosphorylation. *Biochem J* 1995;308:57-61
18. Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K, Kawamura K. Serum and urinary human heart fatty acid binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem*. 1991;24:195-201
19. Klocke FJ, Copley DB, Krawczyk JA, Reichlin M. Rapid renal clearance of immune reactive canine plasma myoglobin. *Circulation*. 1982;65:1522-1528
20. Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res*. 2002;91:281
21. Bass NM. The cellular fatty acid binding proteins: Aspects of structure, regulation and function. *Int Rev Cytol*. 1988;111:143-184
22. Young AC, Scapin G, Kromminga A, Patel SB, Veerkamp JC, Sacchettini JC. Structural studies on human muscle fatty acid binding protein at 1.4 Å resolution: binding interaction with three C18 fatty acids. *Structure*. 1994;2:523-534
23. Peeters RA, Veerkamp JH, Demel RA. Are fatty acid binding proteins involved in fatty acid transfer? *Biochim Biophys Acta*. 1989;88:51-58
24. Glatz JF, Van Der Vusse GJ. Nomenclature of fatty acid binding proteins. *Mol Cell Biochem*. 1990;98:231-235
25. Gandemer G, Durand G, Pascal G. Relative contributions of main tissues and organs to body fatty acid synthesis in the rat. *Lipid*. 1983;18:223-228

26. Miller HI, Yum KY, Durham BC Myocardial free fatty acid in unanesthetized dogs at rest and during exercise. *Am J Physiol.* 1971;220:589-596
27. Knowlton AA, Apstein CS, Saouf R, Brevhter P. Leakage of heart fatty acid binding protein with ischemia and reperfusion in the rat. *J Moll Cell Cardiol.* 1989;21:577-583
28. Crisman TS, Claffey KB, Saouaf R, Hanspal J, Brecher P. Measurement of rat heart fatty acid binding protein by ELISA. Tissue distribution, developmental changes and subcellular distribution. *J Moll Cell Cardiol.* 1987;19:423-431
29. Sohmiya K, Tanaka T, Tsuji R, Yoshimoto K, Nakayama Y, Hirota Y, Kawamura K, Matsunaga Y, Nishimura S, Miyazaki H. Plasma and urinary heart type fatty acid binding protein in coronary occlusion and reperfusion induced myocardial injury model. *J Mol Cell cardiol.* 1993; 25(12):1413-1426
30. Wodzig KW, Kragten JA, Modrzejewski W, Górski J, van Dieijen-Visser MP, Glatz JF, Hermens WT. Thrombolytic therapy does not change release ratios of enzymatic and non-enzymatic myocardial marker proteins. *Clin Chim Acta.* 1998;272:209-223
31. Van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig WH, Hermens WT, Kragten HA, Maessen JG, Punt CD, Van Dieijen MP, Van der Vusse GJ, Glatz JF. Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of plasma ratio of myoglobin over fatty acid binding protein. *Circulation.* 1995;92:2848-2854
32. Wodzig KW, Pelsers MM, Van Der Vusse GJ, Roos W, Glatz JF. One-step enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) for plasma fatty acid binding protein. *Ann Clin Biochem.* 1997;34:263-268
33. Pelsers MAL, Chapelle JP, Knapen M, Vermeer C, Muijtjens AMM, Hermens WT, Glatz JFC. Influence of age and sex and day to day and within day biological variation on

- plasma concentrations of fatty acid binding protein and myoglobin in healthy subjects. *Clin Chem.* 1999;3:441-443
34. Pelsers MAL, Hermens WT, Glatz JFC. Fatty acid binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta.* 2005;352:15-35
 35. Seino Y, Tomita Y, Takano T, Ohbayashi K. Tokyo Rapid-Test Office Cardiologists (Tokyo-ROC) Study. Office cardiologists cooperative study on whole blood rapid panel tests in patients with suspicious acute myocardial infarction: comparison between heart-type fatty acid-binding protein and troponin T tests. *Circ J* 2004;68:144–148.
 36. Kleine AH, Glatz JF, Van Nieuwenhoven FA, Van der Vusse GJ. Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem.* 1992;116:155–162.
 37. Seino Y, Ogata K, Takano T, Ishii J, Hishida H, Morita H, Takeshita H, Takagi Y, Sugiyama H, Tanaka T, Kitaura Y. Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: Comparison with rapid troponin T and myoglobin tests. *Am J Med.* 2003;115:185–190
 38. Ishii J, Wang J, Naruse H, Taga S, Kinoshita M, Kurokawa H, Iwase M, Kondo T, Nomura M, Nagamura Y, Watanabe Y, Hishida H, Tanaka T, Kawamura K. Serum concentrations of myoglobin vs human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 1997;43(8):1372–1378
 39. Nagahara D, Nakata T, Hashimoto A, Takahashi T, Kyuma M, Hase M, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Early Positive Biomarker in Relation to Myocardial Necrosis and Impaired Fatty Acid Metabolism in Patients Presenting With Acute Chest Pain at an Emergency Room. *Circ J.* 2006; 70: 419 – 425

40. Koelemay MJ, Gorgels JP, Van Vlies B, Smits R, Tijssen JG, Haagen FD. Failure of new biochemical markers to exclude acute myocardial infarction at admission. *Lancet* 1993;342: 1220–2.
41. Kathrukha A, Bereznikova A, Filatov V. Improved detection of minor ischemic cardiac injury in patients with unstable angina by measurement of cTnI and fatty acid-binding protein (FABP). *Clin Chem*. 1999;45:A139
42. Wodzig KW, Kragten JA, Hermens WT, Glatz JF, Van Dieijen-Visser MP. Estimation of myocardial infarct size from plasma myoglobin or fatty acid binding protein. Influence of renal function. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1997;35(3):191-198
43. Abe S, Okino H, Lee S, et al. Human heart fatty acid binding protein. A sensitive and spesific marker of coronary reperfusion. *Circulation*. 1991;84:288-291
44. Ishii J, Nagamura Y, Nomura M, Wang J, Taga S, Kinoshita M, Kurokawa H, Iwase M, Kondo T, Watanabe Y, Hishida H, Tanaka T, Kawamura K. Early detection of successful coronary referfusion based on serum concentration of human heart type fatty acid binding protein. *Clin chim Acta*. 1997;262:13-27
45. Groot MJM, Muijtjens AMM, Simoons ML, Hermens WT ,Glatz JFC. Assessment of coronary reperfusion in patients with myocardial infarction using fatty acid binding protein concentrations in plasma. *Heart* 2001;85:278-285
46. Lemos JA , Antmana EM, Morrow DA, Llevadot J , Giugliano RP , Coulter SA, Schuhwerk KC , Arslanian S , McCabe CH, Gibson CM, Rifai N.Heart-type fatty acid binding protein as a marker of reperfusion after thrombolytic therapy. *Clinica Chimica Acta*. 2000;298:85–9

47. Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig WH, Hermens WT, Kragten HA, Maessen JG, Punt CD, Dieijen MV, Van Der Vusse GJ, Glatz JFC. Discrimination Between Myocardial and Skeletal Muscle Injury by Assessment of the Plasma Ratio of Myoglobin Over Fatty Acid-Binding Protein. *Circulation*. 1995;92:2848-2854
48. Hayashida N, Chihara S, Akasu K, Oda T, Tayama E, Kai E, et al. Plasma and urinary levels of heart fatty acid-binding protein in patients undergoing cardiac surgery. *Jpn Circ J* 2000;64:18–22.
49. Hasegawa T, Yoshimura N, Oka S, Ootaki Y, Toyoda Y, Yamaguschi M. Evaluation of heart fatty acid-binding protein as a rapid indicator for assessment of myocardial damage in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127:1697– 702.
50. Ishii J, Nakamura Y, Naruse H. Heart-type fatty acid-binding protein is a useful marker for diagnosis of acute myocardial infarction and risk stratification of cardiac mortality and cardiac events in patients with early hours of acute coronary syndrome. *Circulation* 2003;18:IV-316.
51. Erlikh A, Trifonov I, Katrukha A, Gratsianskii N. Prognostic value of serum heart fatty acid-binding protein in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome: results of follow-up for 6 months. *Circulation* 2003;18:639-648.
52. Setsuta K, Seino Y, Ogawa T, Arao M, Miyatake Y, Takano T. Use of cytosolic and myofibril markers in detection of ongoing myocardial damage in patient with chronic heart failure. *Am J Med*. 2002;113(9):717-722
53. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T: *Feigenbaum's Echocardiography* (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, ABD). 2005. s:488-489

54. Geleijnse ML, Fioretti PM, Roelandt JR. Methodology, Feasibility, Safety and Diagnostic Accuracy of Dobutamine Stress Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:595– 606
55. Stress echocardiography task force of the nomenclature and standards committee of the american society of echocardiography: Armstrong WF, Pellika PA, Ryan T, Crouse L, Zoghbi WA. Stress echocardiography: recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:97-104
56. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart A Statement for Healthcare Professionals From the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539-542
57. el-Said ES, Roelandt JR, Fioretti PM, McNeill AJ, Forster T, Boersma H, Linker DT. Abnormal left ventricular early diastolic filling during dobutamine stress Doppler echocardiography is a sensitive indicator of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:1618 –1624.
58. Miller TD, Gibbons RJ, Squires RW, Allison TG, Gau GT. Sinus node deceleration during exercise as a marker of significant narrowing of the right coronary artery. *Am J Cardiol* 1993;71:371–372.
59. Heinle KH, Tice FD, Kisslo J. Effect of dobutamine stress echocardiography on mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:122–127.

60. Marcovitz PA, Bach DS, Mathias W, Shayana V, Armstrong WF. Paradoxical hypotension during dobutamine stress echocardiography: clinical and diagnostic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1080–1086.
61. Lieberman EB, Heinle SK, Wildermann N, Waugh RA, Kisslo JA, Bashore TM. Does hypotension during dobutamine stress echocardiography correlate with anatomic or functional cardiac impairment? *Am Heart J* 1995; 129:1121–1126.
62. Weissman NJ, Nidorf SM, Weyman AE, Picard MH. Effect of hydration on cavity obliteration during dobutamine stress echocardiography. *Clin Cardiol* 1995;18:17–20.
63. Mairesse GH, Marwick TH, Vanoverschelde JL, Baudhuin T, Wijns W, Melin JA, Detry JM. How accurate is dobutamine stress electrocardiography for detection of coronary artery disease? *J Am Coll Cardiol* 1994;24:920–927.
64. Mazeika PK, Nadazdin A, Oakley CM. Dobutamine stress echocardiography for detection and assessment of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1203–1211.
65. Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, Arnese M, Fioretti P, Pingitore A, Picano E, Buck T, Erbel R, Flachskampf FA, Hanrath P. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:330–336.
66. McNeill AJ, Fioretti PM, El-Said EM, Salustri A, Forster T, Roelandt JRTC. Enhanced sensitivity for detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol* 1992;70:41–46
67. Mairesse GH, Marwick TH, Arnese M, Vanoverschelde JL, Cornel JH, Detry JM, Melin JA, Fioretti PM. Improved identification of coronary artery disease in patients with left

- bundle branch block by use of dobutamine stress echocardiography and comparison with myocardial perfusion tomography. *Am J Cardiol* 1995;76:321–325.
68. Senior R, Basu S, Handler C, Raftery EB, Lahiri A. Diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography for detection of coronary heart disease in hypertensive patients. *Eur Heart J* 1996;17:289–295.
 69. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: Recommendations for the Use of Cardiac Markers in Coronary Artery Diseases. *Clin Chem*. 1999;45(7):1104–1121
 70. DuBois D, DuBois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Intern Medicine*. 1916; 17:863-871.
 71. Levey AS, Greene T, Kusek J, Beck GJ, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine . *J Am Soc Nephrol* 2000;11: A0828
 72. Delacour H, Nervale A, Servonnet A, Pagliano B, Dehan C, Gardet V. Variations of plasma concentrations of h-FABP during a muscular exercise[Abstract]. *Ann Biol Clin* . 2007 ;65(1):27-32.
 73. Ishikawa Y, Saffitz JE, Mealman TL, Grace AM, Roberts R. Reversible myocardial ischemic injury is not associated with increased creatine kinase activity in plasma. *Clin Chem*. 1997;43(3):467-475
 74. Heyndrickx GR, Amano J, Kenna T, Fallon JT, Patrick TA, Manders WT, Rogers GG, Rosendorff C, Vatner SF. Creatine kinase release not associated with myocardial necrosis

- after short periods of coronary artery occlusion in conscious baboons. *J Am Coll Cardiol.* 1985;6(6):1299-303
75. Suleiman MS, Lucchetti V, Caputo M, Angelini GD. Short periods of regional ischaemia and reperfusion provoke release of troponin I from the human hearts. *Clin Chim Acta.*1999;284(1):25-30
76. Beckmann S, Bocksch W, Müller C, Scharl M. Does dobutamine stress echocardiography induce damage during viability diagnosis of patients with chronic regional dysfunction after myocardial infarction? *J Am Soc Echocardiogr.* 1998 Feb;11(2):181-187
77. Ozdemir M, Durakoğlugil E, Gülbahar O, Turkoglu S, Sancak B, Paşaoğlu H, Cengel A. Heart fatty acid binding protein and myoglobin after reperfusion of acute myocardial infarction. *Acta Cardiol.*2007;62(5):473-478
78. Piechota WN, Wierzbowski R, Piechota WT, Bejm J, Gielerak G.N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and ischemia modified albumin (IMA) in exercise induced ischemia in patients with stable coronary artery disease. *Pol Arch Med Wewn.* 2006 Jul;116(1):640-647
79. Schulz O,Paul-Waltera C, Lehmann M, Abraham K, Berghöfer G,Schimke I, Jaffe AS. Usefulness of Detectable Levels of Troponin, Below the 99th Percentile of the Normal Range, as a Clue to the Presence of Underlying Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2007;100:764 –769

80. Ashmaig ME, Starkey MJ, Ziada AM, Amro AA, Sobki SH, Ferns GA. Changes in serum concentrations of markers of myocardial injury following treadmill exercise testing in patients with suspected ischaemic heart disease. *Med Sci Monit.* 2001; 7(1): 54-57
81. Eryol NM, Baflar E, Özdoğru İ, Çiçek Y, Abacı A, Oğuzhan A, Topsakal R, Çetin S. Should troponin-T be assessed during exercise stress testing in patients with stable angina pectoris? *Ana Kar Der,* 2002;2: 132-137
82. Olmos LI, Dakik H, Gordon R. Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise 201Tl, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1998;98:2679–2686.