



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ORTA DERECELİ KORONER ARTER
LEZYONLARININ DOBUTAMİN STRES
EKO KARDİYO GRAFİDE STRAİN DEĞERLERİ VE
STRES SONRASI KALP TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI
PROTEİN SEVİYELERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. BEKİR ÇALAPKORUR

KAYSERİ – 2012



T.C.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ORTA DERECELİ KORONER ARTER
LEZYONLARININ DOBUTAMİN STRES
EKOKARDİYOĞRAFİDE STRAİN DEĞERLERİ VE
STRES SONRASI KALP TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI
PROTEİN SEVİYELERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Danışman

Doç. Dr. İbrahim ÖZDOĞRU

Dr. BEKİR ÇALAPKORUR

KAYSERİ – 2012

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji ihtisas süresi boyunca, başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Abdurrahman OĞUZHAN ve diğer öğretim görevlileri Prof. Dr. Ali ERGİN, Prof. Dr. Namık Kemal ERYOL ve Prof. Dr. Ramazan TOPSAKAL hocalarıma bana en üst düzeyde yardımcı olmalarından ve samimiyetlerini esirgememelerinden dolayı teşekkürü bir borç bilirim.

Kardiyoloji eğitimimde ve her konuda yardımlarını esirgemeyen ağabey hocalarım Doç. Dr. Mehmet Güngör KAYA, Doç. Dr. Mehmet Tuğrul İNANÇ, Doç. Dr. Ali DOĞAN ve Doç. Dr. Nihat KALAY'a teşekkür ederim.

Tüm asistanlık ve tez süreci boyunca her zaman yanımda olan tez danışmanım ağabey hocam Doç. Dr. İbrahim ÖZDOĞRU'ya ayrıca teşekkür ederim.

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum mezun olan ve halen çalışan tüm asistan ağabeylerime ve arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük katkısı olan çok sevgili anneme ve babama teşekkür ederim.

Desteği ve sevgisini hep yanımda hissettiğim çok sevgili eşim Merve'ye ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Bekir ÇALAPKORUR

2012, KAYSERİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR	iv
TABLolar LİSTESİ	vii
ŞEKİLLER LİSTESİ	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.KARARLI ANJİNA PEKTORİS	4
2.1.1 Kararlı Anjina Pektoris'te Kullanılan İnvaziv olmayan Testler	5
2.2.STRES EKOKARDİYOĞRAFI	6
2.2.1 Dobutamin Stres Ekokardiyografi.....	7
2.2.2.Dobutamin Stres Ekokardiyografinin Patofizyolojik Prensibi.....	7
2.3.STRAIN VE STRAIN RATE GÖRÜNTÜLEME.....	8
2.3.1 Strain Görüntüleme Aksları	9
2.3.2.İskemi Gösterilmesinde Strain Görüntüleme	11
2.4.DOBUTAMİN STRES EKOKARDİYOĞRAFİDE STRAIN DEĞERLERİ....	12
2.5.FRAKSİYONE AKIM RESERVİ	15
2.5.1.Miyokardiyal, Koroner Ve Kollateral Akım Rezervi.....	18
2.5.2.Far'ın Ölçüm Tekniği.....	18

2.5.3.Far'ın Klinik Kullanım Alanları.....	19
2.6.KALP YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN.....	20
2.6.1 Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein'nin Akut Koroner Sendromlardaki Yeri.....	21
2.6.2 Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinin Diğer Hastalıklardaki Rolü.....	22
3.GEREÇ VE YÖNTEM	23
3.1.KORONER ANJİOGRAFİ.....	24
3.2.FRAKSİYONE AKIM REZERVİ ÖLÇÜMÜ	25
3.3.DOBUTAMİN STRES EKOKARDİYOĞRAFİ:	25
3.4.STRAİN EKOKARDİYOĞRAFİ.....	26
3.5.KALP TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN ÖLÇÜMÜ	26
3.6.İSTATİSTİKSEL ANALİZ	27
4.BULGULAR	28
5.TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR	48
7. KAYNAKLAR	50
ONAY SAYFASI	64

KISALTMALAR

AHA	: Amerikan kalp cemiyeti
AKS	: Akut koroner sendrom
Ao	: Aorta
AVK	: Aort kapak kapanması
AVA	: Aort kapak açılması
BNP	: Beyin natriüertik peptid
D	: Aradaki mesafe
DSE	: Dobutamin stres ekokardiyografi
EKG	: Elektrokardiyogram
FAR	: Fraksiyone akım rezervi
FAR_{myo}	: Fraksiyonel miyokardiyal akım rezervi
FAR_{kor}	: Fraksiyonel koroner arter akım rezervi
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
İKH	: İskemik kalp hastalıkları
İMA	: İskemik modifiye albumin
KABG	: Koroner arter by-pass greft
KAG	: Koroner anjiyografi
KAP	: Kararlı anjina pektoris
KYABP	: Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein
L	: Mevcut uzunluk
Lo	: Başlangıçtaki uzunluk

LAD	: Sol ön inen koroner arter
LCX	: Sol sirküfileks koroner arter
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MI	: Miyokard infarktüsü
MVK	: Mitral kapak kapanması
MVA	: Mitral kapak açılması
Pa	: Ortalama arteriyel basınç
Pd	: Darlık distalindeki koroner basınç
PE	: Pulmoner emboli
PKG	: Perkütan koroner girişim
Pv	: Santral venöz basınç
Q	: Miyokardiyal yatağa gelen toplam akım
Qc	: Ve kollateralde gelen akım
Qs	: Darlık bulunan arterden gelen akım
R	: Miyokardiyal direnç
RA	: Sağ atrium
Rc	: Kollateral direnci
RCA	: Sağ koroner arter
Rs	: Akıma bağı darlık direnci
SR	: Strain rate
SSS	: Sistol sonu strain
tbos	: Kısalmanın başlangıcı
teos	: Kısalmanın bitiş zamanı
Va	: A noktasındaki hız
Vb	: B noktasındaki hız
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

ϵ_{et} : Ejeksiyon sırasındaki strain

ϵ_{max} : Maksimum strain

ϵ_{pik} : Pik strain

ϵ_{sis} : Sistolik strain

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1: Semptomlara göre ağrı karakterinin sınıflaması.....	5
Tablo 2: Yaş, cinsiyet ve ağrı karakterine göre test öncesi İKH bulunma riski	6
Tablo 3: DSE’de iskemi, sersem miyokard, trans mural olan ve olmayan infarktın strain, strain rate ve post sistolik kısalma değerleri	15
Tablo 4: Hastaların demografik, biyokimyasal ve anjiyografik özellikleri	29
Tablo 5: Hastaların KAG, FAR ve DSE özellikleri.....	30
Tablo 6: DSE’deki doku Doppler değerleri	31
Tablo 7: DSE safhalarına ve segmentlere göre strain değerleri	32
Tablo 8: DSE safhalarına ve segmentlere göre SR değerleri	33
Tablo 9: DSE safhalarına ve segmentlere göre SSS indeks değerleri.....	35
Tablo 10: Başlangıç ve DSE sonrası 4. saat KYABP ve değişim değerleri.....	36
Tablo 11: Kritikliği tahmin etmede SR, SSS indeks ve KYABP değişim değerleri..	38

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil-1: Strain ölçümünün temel prensibi	8
Şekil-2: Strain rate ölçümünün temel prensibi.....	9
Şekil-3: Strain görüntüleme aksları	10
Şekil-4: SSS indeks'nin hesaplanması	11
Şekil-5: Normal ve patolojik strain değerleri	13
Şekil-6: Normal ve iskemik segmentte dobutamin stresi ile SR değrlerindeki değişiklik.	14
Şekil-7: Koroner mikrodolaşım	17
Şekil-8: FARmyo ve FARkor hesaplanması	18
Şekil-9: Kardiyak nekroz belirteçlerinin salınım dinamikleri	24
Şekil-10: Segmentlere göre strain değerlerin istirahat ve yüksek doz dobutamin ile değişimi	32
Şekil-11: Segmentlere göre SR değerlerin istirahat ve yüksek doz dobutamin ile değişimi	34
Şekil-12: Yüksek doz dobutamin ile SSS gelişen segment sayıları.....	35
Şekil-13: Yüksek doz dobutamin safhasında her üç segment için ortalama SR değerleri ile FAR değerleri arasındaki kolerasyon.....	37
Şekil-14: Yüksek doz dobutamin safhasında her üç segment için ortalama SSS indeks değerleri ile FAR değerleri arasındaki kolerasyon.....	37
Şekil-15: SR,SSS indeks ve KYABP değişiminin kritikliği tahminde ROC eğrisi ...	39

ORTA DERECELİ KORONER ARTER LEZYONLARININ DOBUTAMİN STRES EKOKARDİYOĞRAFİDE STRAİN DEĞERLERİ VE STRES SONRASI KALP TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN SEVİYELERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: İnvazif olmayan testler koroner arter hastalığı tanısında, prognoz tayininde ve revaskülarizasyon öncesi iskemi saptanmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Non-invazif testler içerisinde dobutamin stres ekokardiyografi düşük maliyetli, tekrarlanabilir ve iskemi lokalizasyonunu belirlemesi açısından öne çıkmaktadır. Ancak dobutamin stres ekokardiyografi'nin görsel değerlendirmesi subjektif ve deneyim bağımlıdır. Ayrıca tek ve orta dereceli koroner arter lezyonlarında dobutamin stres ekokardiyografi'nin duyarlılığı azalmaktadır. Doku Doppler bazlı strain ve strain rate görüntülemenin dobutamin stres ekokardiyografi'de kullanımı, dobutamin stres ekokardiyografi değerlendirmesini daha objektif kılmaktadır. Ayrıca dobutamin stres ekokardiyografi'nin duyarlılığını artırdığı yönünde çalışmalar mevcuttur. İskemi belirteçlerinin non-invaziv testlerle kombinasyonu yoğun olarak araştırılmaktadır. İskemi belirteçleri içerisinde kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein , iskemiyle hassas ve hızlı şekilde yükselmesi ile ön plana çıkmaktadır. Bu çalışmada kararlı angina pectoris nedeniyle koroner anjiyo yapılan, tek koroner damarında orta dereceli lezyon (%40-70) tespit edilen, fraksiyone akım rezervi ölçümü planlanan hastalara dobutamin stres ekokardiyografi yapılmıştır. Dobutamin stres ekokardiyografi'de strain ve strain rate değerlerine bakılmıştır. Dobutamin stres ekokardiyografi öncesi ve dört saat sonrasında kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein bakılmıştır. Çalışmamızda dobutamin stres ekokardiyografi'de strain değerlerinin ve kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein seviyelerinin fraksiyone akım rezervi ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

Gereç ve yöntem: 31 hasta çalışmaya alınmıştır. Koroner anjiyografi sonrası tek damarında orta dereceli lezyonu bulunan ve fraksiyone akım rezervi kararı verilen

hastalara dobutamin stres ekokardiyografi yapılmıştır. Dobutamin stres ekokardiyografi'de hedef kalp hızı (220-hasta yaşı)x0,85 olarak hesaplanmıştır. 10 mcg/kg/dk. dozunda dobutamin infüzyonuna başlanmış, 40 mcg/kg/dk dozuna ulaşıncaya kadar her 3 dakikada bir doz ikiye katlanmıştır. Gerekirse 0,5 mg. atropin uygulanmış ve hedef kalp hızına ulaşıncaya kadar tekrar edilmiştir. İstirahat, düşük doz ve yüksek doz görüntüleri kayıt edilmiştir. Suçlu segmentlerde strain, strain rate, sistol sonu strain ve sistol sonu strain indeks değerleri hesaplanmıştır. Fraksiyone akım rezervi değeri 0,80 ve üzeri olan lezyonlar kritik olmayan, 0,80 altı olan lezyonlar kritik kabul edilmiştir. Dobutamin stres ekokardiyografi öncesinde ve dört saat sonrasında kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein çalışılmak üzere kan örnekleri alınmıştır.

Bulgular: Fraksiyone akım rezervi değerlerine göre 16 hasta kritik, 15 hasta kritik olmayan lezyonlara sahipti. Doku Doppler değerlerinde iki grup arasında fark izlenmedi. Bazal ve apikal segmentlerde, dobutamin stresi ile kritik grupta anlamlı olarak strain değerleri daha azdı (p:0,020, p:0,006, p:0,004, p:0,047, sırasıyla). Strain rate değerleri, kritik grupta dobutamin stresi ile düşük doz bazal segment hariç tüm segmentlerde, daha yüksek bulunmuştur(p:0,020, p:0,001, p:0,001, p:0,001, p:0,001, sırasıyla). Sistol sonu strain indekste kritik grupta dobutamin stresi anlamlı olarak artma izlendi (p:0,002, p:0,001, p:0,001, p:0,005, p:0,007, p:0,030, sırasıyla). Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein değerlerinde dobutamin stres ekokardiyografi sonrası anlamsız olarak, kritik grupta artma, kritik olmayan grupta azalma izlenmiştir (p:0,510, p:0,138, sırasıyla). Bazal, orta ve apikal segmentler için hesaplanan ortalama strain rate ve sistol sonu strain indeks eşik değerleri, kritikliği %81 duyarlılıkla ve %80 özgüllükle tahmin etmektedir.

Sonuç: Dobutamin stres ekokardiyografi'de strain ve strain rate kullanılması orta dereceli koroner lezyonların değerlendirilmesinde uygun ve güvenilir olduğu bulunmuştur. Dobutamin stres ekokardiyografi sonrası kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein değerleri ise ümit vericidir. Ancak özellikle daha yaygın koroner arter hastalığı bulunan hastalarda araştırılması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Dobutamin stres ekokardiyorafi, Strain ekokardiyografi, Fraksiyoen ekim rezervi, Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein, orta dereceli koroner arter lezyon.

ASSESSMENT OF INTERMEDIATE CORONARY ARTERY LESIONS WITH STRAIN IMAGING AND HEART TYPE FATTY ACID BINDING PROTEIN LEVELS IN DOBUTAMINE STRESS ECHOCARDIOGRAPHY

ABSTRACT

Aim: Non-invasive tests are frequently used in the diagnosis, predicting prognosis and the detection of ischemia before revascularization for coronary artery disease. Dobutamine stress echocardiography is a valuable test because of low-cost, reproducible, and determination of the localization of ischemia. However, visual assessment of dobutamine stress echocardiography is subjective and dependent on experience. The diagnostic sensitivity of dobutamine stress echocardiography in single vessel intermediate lesions is low. Tissue Doppler-based strain and strain rate in dobutamine stress echocardiography makes more objective assessment of dobutamine stress echocardiography. Also there are studies to increase the diagnostic sensitivity of dobutamine stress echocardiography. The combination of ischemia and non-invasive tests are extensively studied. Heart-type fatty acid-binding protein is a valuable marker because of being sensitive and rapid marker for ischemia. We performed dobutamine stress echocardiography to stable angina pectoris patients with single, intermediate lesions which were found in coronary angiography. Also fractional flow reserve performed to patients. We measured strain and strain rate. Also we studied fatty acid-binding protein before and four hours after dobutamine stress echocardiography.

Material and method: 31 patients who planned fractional flow reserve after coronary angiogram, were recruited in this study. Target heart rate was calculated from $(220 - \text{age}) \times 0,85$ equation. Dobutamine infusion was started at a dose of 10 mcg / kg / min. and dose was doubled until it reaches a dose of 40 mcg / kg / min. every three minutes. If necessary, 0,5 mg. atropin applied and repeated until to reach to target dose. Rest, low and high dose dobutamine stages were recorded. Strain, SR, post systolic strain and post systolic strain index were measured at culprit segments.

Coronary lesions which had fractional flow reserve value 0.80 or upper than 0.80, were accepted non-critical. Coronary lesions which had fractional flow reserve value under than 0.80, were accepted critical Blood samples were obtained at before and four hours after dobutamine stress echocardiography for studing fatty acid binding protein.

Results: According to fractional flow reserve, 16 patients had critical lesions, 15 patients had non-critical lesions. Tissue Doppler values were not different between the two groups at baseline and stress stages. In basal and apical segments, strain values were significantly low in the critical group with dobutamine stress ($p=0.020$, $p=0.006$, $p=0.004$, $p=0.047$). Strain rate values were significantly low in the critical group in all segments except basal segment of low-dose dobutamine stress with dobutamine stress ($p=0.020$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$, $p=0.001$). Post systolic strain index significantly increased in the critical group more than non-critical group with dobutamine stress ($p=0,002$, $p=0,001$, $p=0,001$, $p=0,005$, $p=0,007$, $p=0,030$, respectively). Baseline fatty acid binding protein levels were similar in both two groups ($p=0,510$, $p=0,138$, respectively). Four hour after dobutamine stress echocardiography, fatty acid binding protein levels were not significantly different in both groups. Strain rate and post systolic strain index threshold values were determined to predict to critical lesions. The threshold levels predicted to criticism with 81% sensitive and 80% specificity.

Conclusion: The use of strain and train rate in dobutamine stress echocardiography is feasible and reliable method for assessment of intermediate coronary artery lesions. Fatty acid binding protein levels after dobutamine stress echocardiography is promising. However, further studies need especially in patients with extended coronary artery disease for use of fatty acid binding protein in dobutamine stress echocardiography.

Key Words: Dobutamine stress echocardiography, strain echocardiography, Fractional flow reserve, heart type fatty acid binding protein, intermediate coronary artery lesion.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

İskemik kalp hastalıkları (İKH) ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (1). İKH akut ve kronik olarak ikiye ayrılmaktadır. Kronik iskemik kalp hastalığı kararlı anjina pektoris (KAP) olarak adlandırılan tek bir sendromu içermektedir (2). Bu hastalıkta erken tanı ve uygun tedavi, kişiyi ölüm ve kalıcı maluliyetten korumaktadır (3).

Akut ve kronik iskemik kalp hastalığında medikal tedavi ile birlikte koroner arter by-pass greft operasyonu (KABG) ve perkütan koroner girişim (PKG) ile yapılan revaskülarizasyon hem semptomatik rahatlama hem de mortaliteyi azaltmak için modern tedavi yoludur (4). Revaskülarizasyonda amaç epikardiyal koroner arterin kendisi değil miyokard iskemisidir (5). KAP'ta epikardiyal koroner arterin anatomik darlık derecesi ile fonksiyonel etkisi arasında tutarsızlık sık görülmektedir (6). Fonksiyonel olarak kritik darlık taşımayan lezyonların revaskülarize edilmesi tekrar revaskülarizasyonda ve miyokard infarktüsünde artma ile ilişkilidir (3). Bu sebepten dolayı revaskülarizasyon öncesi lezyonların iskemi oluşturup oluşturmadığı fonksiyonel testler ile değerlendirilmelidir. İskemi araştırmak için kullanılan testler invaziv ve non-invaziv olarak ikiye ayrılabilir. Non-invaziv testler stres elektrokardiyogram (EKG), stres ekokardiyografi ve miyokard sintigrafisini içermektedir. İnvaziv test olarak fraksiyone akım rezervi (FAR) kullanılmaktadır. Non-invaziv testler genellikle daha az maliyetli ve tekrarlanabilir olmasına rağmen duyarlılıkları ve özgüllükleri FAR kadar değildir. FAR orta dereceli lezyonların fonksiyonel olarak değerlendirilmesinde altın standart bir yöntemdir (7).

Non-invaziv testler içinde stres ekokardiyografi tanıda, risk sınıflandırmasında ve iskeminin lokalizasyonu belirlemede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olması, düşük maliyetli ve radyasyon maruziyeti olmaması ile ön plana çıkmaktadır (8). Stres ekokardiyografi egzersiz, farmakolojik ajan uygulaması ve transözefagial atriyal pil ile taşikardi oluşturma yöntemleri ile yapılabilmektedir. Farmakolojik ajanlardan en sık kullanılanı dobutamindir (9). Dobutamin stres ekokardiyografi (DSE) ilerde gelişebilecek istenmeyen kardiyak olaylar için mükemmel bir negatif bir prediktif değere sahiptir (10). DSE'nin görsel yorumlanması halen subjektif olduğu için, bu testi gerçekleştirenlerin deneyim seviyesi testin özgüllüğünü ve duyarlılığını doğrudan etkilemektedir (11). Stres ekokardiyografinin kantitatif değerlendirilmesi ve duyarlılık-özgüllüğünün artırılması için strain değerleri uygulamaya girmiştir (12).

Stres testleri uygulamasından önce ve belli süre sonra ölçülen iskemik modifiye albumin (IMA), beyin natriüertik peptid (BNP) ve kardiyak troponin I gibi kardiyak iskemiye gösteren belirteçler kullanılarak stres testlerinin duyarlılığı artırılacağı yönünde çalışmalar vardır (13,14,15,16,17). Son yıllarda kardiyak iskemiye erken ve hassas göstermede en umut vaat eden belirteçten biri olan kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein(KYABP) ön plana çıkmaktadır (18). KYABP miyositlerin sitoplazmasında serbest olarak bulunan, miyosit içerisinde yağ asitlerinin taşınmasını sağlayan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir (19). Kalbin enerji ihtiyacının büyük bir kısmı yağ asitlerinden sağlandığı için kalp kası hücresi sitoplazmasında bol miktarda bulunmaktadır ve hafif miyokard hasarında bile yükseldiği gösterilmiştir (20,21). Bu özelliklerinden dolayı KYABP'nin, akut koroner sendrom tanısında diğer belirteçlere göre yüksek duyarlılığa sahip olduğu bulunmuştur (21). İskemi sonrası 4-6. saatte en yüksek seviyeye ulaştığı çalışmalarda gösterilmiştir (22). Stres testlerinden sonra artıp artmadığı ise halen tartışmalıdır ve araştırma konusudur (23,24,25).

Çalışmamızda DSE'de strain ve strain rate (SR) değerleri, stres öncesi ve 4 saat sonrasında KYABP değerleri araştırılmıştır. Bu sayede DSE'nin daha objektif uygulanması, duyarlılığının ve özgüllüğün artırılacağı hipotezlenmektedir. Bu çalışmada KAP tanısı ile koroner anjiyografi (KAG) yapılan, tek koroner damarında orta dereceli lezyon saptanan ve FAR planlanan hastalardaki FAR değerleri ile

DSE'deki strain ve SR değerlerinin, DSE öncesi ve 4 saat sonrasındaki KYABP değerlerinin ilişkisi araştırılmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

İskemik kalp hastalığı tüm dünyada ve ülkemizde ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. 2004 yılında tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklar 17 milyon ölüme ve 151 milyon maluliyete bağlı sene kaybına yol açmıştır (2). İKH ise bu ölümlerin %75'inden, maluliyete bağlı sene kaybının %81'inden sorumludur. İKH'ya ait ülkemizdeki durumu yansıtan en kapsamlı veriler TEKHARF çalışmasına dayanmaktadır. Bu çalışmaya göre ülkemiz erişkin yaş grubunda İKH prevalansı % 8'dir (26). 2000 yılında 170 bini nonfatal olmak üzere, 260 bin yeni koroner hadise olduğu tahmin edilmektedir (26). Bu yüzden İKH'nın gelişmesini engellemek ve uygun şekilde tedavi etmek bir halk sağlığı sorunudur.

İskemik kalp hastalığı klinik olarak çok farklı şekillerde ortaya çıkmaktadır. Kronik anjina, kararsız anjina, Prinzmetal (varyant) anjina, mikrovasküler anjina ve miyokard infarktüsünde ağrı genellikle bulunmakla birlikte, asemptomatik (sessiz) miyokard iskemisi, kalp yetmezliği, aritmiler ve ani kardiyak ölüme ise ağrı genellikle bulunmaz (27).

2.1.KARARLI ANJİNA PEKTORİS

Kararlı anjina pektoris, tipik olarak efor veya duygusal stresle ortaya çıkan ve istirahat ya da nitrogliserinle geçen, göğüs, çene, omuz, sırt ya da kollarda ağrı hissedilen bir klinik sendromdur. En sık nedeni aterosklerotik KAH'tır. Toplumda

sık olarak görülmekte ve bir halk sağlığı sorunu olmaktadır (28). Framingham kalp çalışmasına göre 40 yaşın üzerinde semptomatik İKH gelişme riski erkekler için %49, bayanlar için %32 bulunmuştur (29) .

2.1.1 Kararlı Anjina Pektoris'te Kullanılan İnvaziv olmayan Testler

Angina tanısı ve değerlendirilmesi, klinik değerlendirmeyi, laboratuvar testleri ve kardiyak incelemeleri içerir. Tanıda en önemli yeri iyi bir anamnez almaktadır. Hastanın anamnezine göre ağrı karakteri tipik, atipik ve kardiyak olmayan olarak üç sınıfa ayrılmaktadır (3) (Tablo 1). Hastaların tanısı ve değerlendirmesinde kullanılacak test için yaş, cinsiyet ve ağrı karakterine göre oluşturulmuş test öncesi İKH bulunma ihtimali tablosu kullanılarak seçim yapılmaktadır (Tablo 2). İnvazif olmayan testler, test öncesi pozitiflik ihtimali orta dereceli (%20-80) olan grupta en değerlidir (30). Egsersiz EKG, stres miyokard perfüzyon görüntülemesi ve stres ekokardiyografi görüntülemesi invazif olmayan testler içerisinde en sık kullanılanlarıdır (31).

Tablo 1: Semptomlara göre ağrı karakterinin sınıflaması

<p>Tipik Angina: 1- Karakteristik nitelik ve süredeki substernal göğüs ağrısı 2- Efor ya da emosyonel stresle açığa çıkması 3- Dinlenme ya da nitrogliserin ile geçmesi</p> <p>Atipik angina: Yukarıdaki özelliklerin ikisini karşılar.</p> <p>Kalp dışı göğüs ağrısı: Tipik angina özelliklerinin birini karşılar ya da hiçbirini karşılamaz.</p>

Düşük maliyetli ve kolay erişebilirliği nedeniyle tanı ve prognozu değerlendirmek için egzersiz EKG kullanılmaktadır (30). Egsersiz EKG ortalama duyarlılığı %68 ve ortalama özgüllüğü %77'dir (32). Ancak egzersiz yapamayan, EKG'de iskemik değişiklikleri yorumlanamayacak (Sol dal bloğu, Wolf-Parkinson-White, vb..) hastalarda yapılması kontraendikedir. Ayrıca etkilenen segment hakkında bilgi vermemesi testin zayıf yönlerinden biridir (33).

Tablo 2: Yaş, cinsiyet ve ağrı karakterine göre test öncesi İKH bulunma riski

Yaş	Kardiyak olmayan göğüs ağrısı		Atipik göğüs ağrısı		Tipik göğüs ağrısı	
	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

Stres(egzersiz veya farmakolojik) ile kombine edilmiş görüntüleme tetkikleri (ekokardiyografi, perfüzyon sintigrafisi, manyetik rönans görüntüleme) egzersiz EKG'ye göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir (34,35). Bu tetkikler egzersiz EKG yapamayan, iskemik değişikliklerin EKG'de izlenemeyeceği, egzersiz EKG testi şüpheli olan veya revaskularizasyon için iskemi araştırılan hastalarda tercih edilmektedir (3). Bu görüntüleme tetkikleri içerisinde maliyet düşüklüğü, güvenilirliği ve uzun dönemde prognoz için üstün bilgi vermesi nedeniyle stres ekokardiyografi ön plana çıkmaktadır (36).

2.2. STRES EKOKARDİYOĞRAFI

Stres ekokardiyografi, istirahatte saptanmayan patolojilerin saptanması için stres öncesi ve sonrası duvar hareketlerini, miyokard perfüzyonunu, basınç gradientlerini, pulmoner arter basıncını, kapak yetmezliklerini ve dolun basıncını karşılaştırmaya olanak veren son derece faydalı bir tetkiktir (37). Dijital ortamda görüntülerin kayıt edilmesi, sonrasında görüntüler üzerinde farklı tekniklerle karşılaştırılma imkanı vermesi işlemin artı özelliklerindedir (38).

2.2.1 Dobutamin Stres Ekokardiyografi

Stres ekokardiyografi egzersiz, farmakolojik ajanlar ve transözefagial atriyal piltaşikardi kullanılarak yapılmaktadır. Farmakolojik ajanlar dobutamin, dipiridamol ve adenosini içermektedir (39). Dobutamin, stres ekokardiyografide en sık kullanılan farmakolojik ajandır (40). Dobutamin baskın β_1 reseptör stimülasyonu ile sempatomimetik bir ajandır. β_1 -reseptörleri üzerindeki etkisi β_2 -reseptörlerinden daha belirgindir. α -1 reseptörler üzerindeki etkisi önemsizdir. β_1 reseptör stimülasyonu kalpte pozitif inotropik, kronotropik ve dromotropik etkilere neden olmaktadır. Periferik arterler ve bronşial sistem, dilatasyon ile reaksiyona girer. İlacın yarılanma ömrü plazmada 2 dakikadır (41).

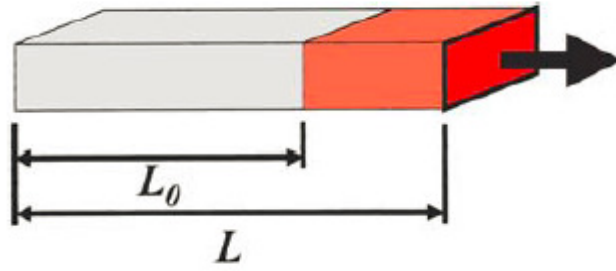
2.2.2 Dobutamin Stres Ekokardiyografinin Patofizyolojik Prensibi

Miyokardın oksijen ve metabolik ihtiyacı koroner kan akımı ile sağlanır. Dobutamin infüzyonu ile kalp hızı ve kasılması artar. Yüksek dobutamin dozlarında periferik vazodilatasyonun da görülmesi kalp yükünü artırır. Böylece normal koroner artere sahip insanlarda miyokardiyal hiperemi olur. Eğer koroner arterde ciddi darlık mevcutsa koroner kan akımı azalır. Koroner kan akımındaki azalma miyokard iskemisine sebep olur ve sonuç olarak oksijen ve metabolit yoksunluğu oluşur. Dinlenme koşullar altında, bazal koroner arter akımı ancak stenoz seviyesi ciddi hale gelene kadar normal koroner kan akım normal seviyede sürdürülebilir (42). Stres altında koroner kan akımı oksijen ve metabolit ihtiyacını karşılamak amacıyla fizyolojik olarak artar. Koroner arterlerin koroner kan akımını artırma yeteneği ciddi daralmış koroner arterlerde azalmıştır. Miyokardiyal iskemiye bağlı miyokarda gelişen patofizyolojik sürece 'iskemik çağlayan' denir (43). Öncelikle perfüzyon hetorejnetisi oluşur. Daha sonra metabolik değişim, diyastolik disfonksiyon, sistolik birlikteliğin bozulması, EKG değişiklikler ve anjina pektoralis takip eder. (44).

Klasik olarak stres ekokardiyografinin amacı duvar hareket bozukluklarının tespitidir. Ancak iskemi sırasında bölgesel miyokarda gözle görülebilir değişikliklerden daha önce ortaya çıkan anormallikler olmaktadır. Son yıllarda miyokardın bölgesel deformasyon miktarı ve hızını gösteren strain ve SR kullanıma girmesi, gözle görülebilir değişiklikler olmadan bölgesel miyokardın değerlendirilmesine imkan sağlamaktadır (45).

2.3.STRAIN VE STRAIN RATE GÖRÜNTÜLEME

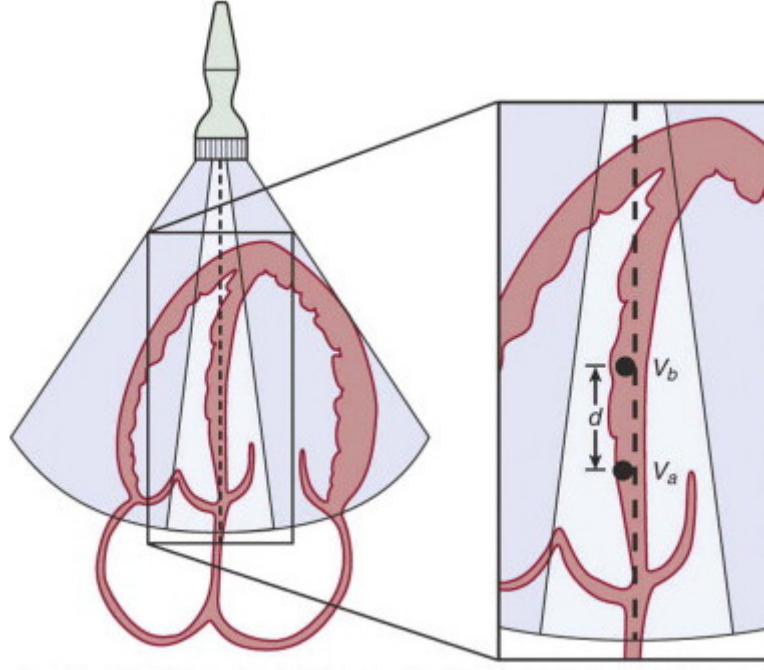
Doku Doppler görüntülemesi, doku ve diğer yapıların hareketini tespit edebilmek için Doppler hızı ve frekansının kan için kullanılan Doppler hızı ve frekanslarından daha aşağıya ayarlanması ile elde edilir (46). Strain Türkçe’de gerilme olarak adlandırılabilir. Fiziksel terim olarak elastik bir cisime uygulanan kuvvet neticesinde cisim boyutundaki değişiklik miktarının göstergesi olarak kullanılır ve ϵ ile kısaltılır (47). Bir başka deyişle strain kontraksiyon ve gevşeme müddetince olan uzunluk değişiminin yüzdesidir ve yüzde ile ifade edilir (48) (şekil 1).



$$\epsilon = \frac{L - L_0}{L_0}$$

Şekil-1: Strain ölçümünün temel prensibi (**L:** Mevcut uzunluk, **L₀:** Başlangıçtaki uzunluk, **ϵ :** Strain)

SR ise bu değişiklik miktarının birim zamanda oluşan miktarına denir. SR, iki noktadaki hızların bu noktaların mesafelerine oranıdır (şekil 2). Birimi genellikle $\text{cm/sn/cm (s}^{-1}\text{)}$ ’dir ve ‘ ϵ ’ ile kısaltılır (47).



$$\text{Strain rate} = (V_a - V_b)/d$$

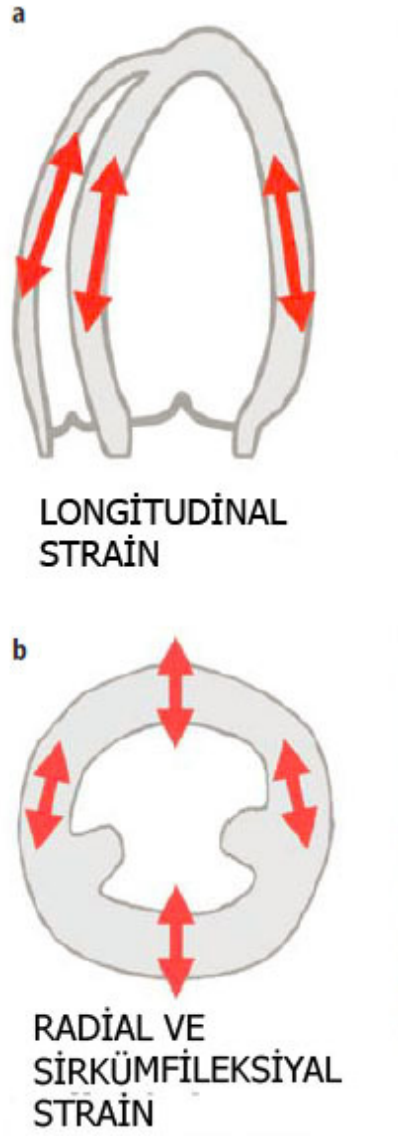
Şekil-2: Strain rate ölçümünün temel prensibi (**Va**: a noktasının hızı, **Vb**: b noktasının hızı, **d**: mesafe)

Doku Doppler bazlı strain ve SR değerleri doku Doppler verilerinin yer değiştirme ve zamana göre üretilen eğrilerinden hesaplanır. Doku Doppler görüntülemesinde aktif kasılan ve pasif çekilen bölgeler birbirinden ayırt edilemez ve birbirine benzer renk haritasında gösterilirler. Strain görüntülemesinde ise pasif olarak çekilen bölgelerde cisim boyutunda değişiklik olmadığı için strain oluşmaz iken aktif kasılan yerde yer değiştirme olduğu için strain değeri değişir. Böylelikle strain görüntüleme miyokardın bölgesel işlevi hakkında dış faktörlerin dışında bilgi verir (49).

2.3.1 Strain Görüntüleme Aksları

Kardiyoloji literatüründe strain görüntüleme longitudinal (apeksten bazale), radial (endokarddan epikarda) ve sirkumfleksiye olmak üzere üç şekilde tariflenmiştir (şekil 3). Longitudinal strain apikal görüntülerden (örneğin apikal dört boşluk görüntüdeki septum gibi) elde edilir. Sistolik kısalma nedeniyle negatif strain ve SR değerleri elde edilir. Radial strain miyokard kalınlaşması boyunca (örneğin

parasternal kesitlerde posterior duvar gibi) göstermektedir. Sirkumfileksiyal strain kısa aks görüntülerde sadece lateral ve septum duvarları için kullanılır. Klinik kullanımını sınırlıdır (50).



Şekil-3: Strain görüntüleme aksları

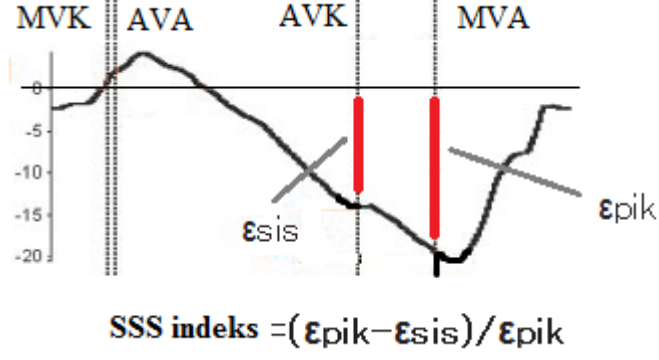
Strain görüntüleme klinik olarak en sık şu durumlarda kullanılmaktadır (51):

1. İskemik miyokardı göstermede
2. Miyokardın canlılığını ve skar dokusunu göstermede

3. Çeşitli myokard hastalıklarının gösterilmesinde ve ayırıcı tanısında (restriktif kardiyomyopati, amiloidozis, hipertrofik kardiyomyopati, Friedreich kardiyomyopatisinde, vb.)
4. Kardiyak dissenkroni tanısında ve resenkrenizasyon tedavisinde

2.3.2 İskemi Gösterilmesinde Strain Görüntüleme

Strain görüntülemesinde iske mi sıklıkla, miyokard infarktüsü sonrası, PKG sırasında koroner arterin balon ile tıkanması sonucu oluşan iske mi ve DSE'de oluşan iskemide çalışılmıştır (52). İske mi oluşması ile strain ve SR değerlerinde azalma olduğu gösterilmiştir (53). Normalde negatif olan SR değeri longitudinal kısalma yerine uzama olması yada sistolik sıçrama neticesinde pozitifleşebilmektedir (54). Normalde miyokardın tüm segmentleri aort kapak açılması ile kısalmaya başlarlar ve aort kapak kapanması ile sistolik kasılma sonlanır. İske mi durumunda peak kasılma zamanı uzar. Strain görüntülemesinde bu durum peak sistolik strain'nin gecikmesi ve aort kapak kapandıktan sonrada sistolik kısalmanın devam etmesi şeklinde görülebilir. Bu duruma sistol sonrası sistolik kısalma veya sistol sonu strain (SSS) denmektedir (55). Kukulski ve arkadaşları SSS için kantitatif bir değ er olan SSS indeks hesaplamışlardır (şekil 4). SSS indeks strain görüntülemesinde iske minin en iyi belirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir (56). SSS indeks'in iske miyi belirlemedeki duyarlılığı %95, özgüllüğü %89 olarak bulunmuştur (56). İske mi neticesinde oluşan strain ve SR değ iş iklikleri doku Doppler ve görsel olarak duvar hareket bozukluğu ortaya çıkmasından daha önce tespit edilebilmektedir (57). Ayrıca strain ve SR değ erleri kantitatif değ erler sunarak görsel değ erlendirmedeki sübjektiflik sorununu gidermektedir (58).



Şekil-4: SSS indeks'nin hesaplanması (MVK: Mitral kapak kapanması, MVA: Mitral kapak açılması, AVK: Aort kapak kapanması, AVA: Aort kapak açılması, ε_{sis}:Sistolik strain, ε_{pik}: pik strain, SSS indeks: Sistol sonu strain indeks)

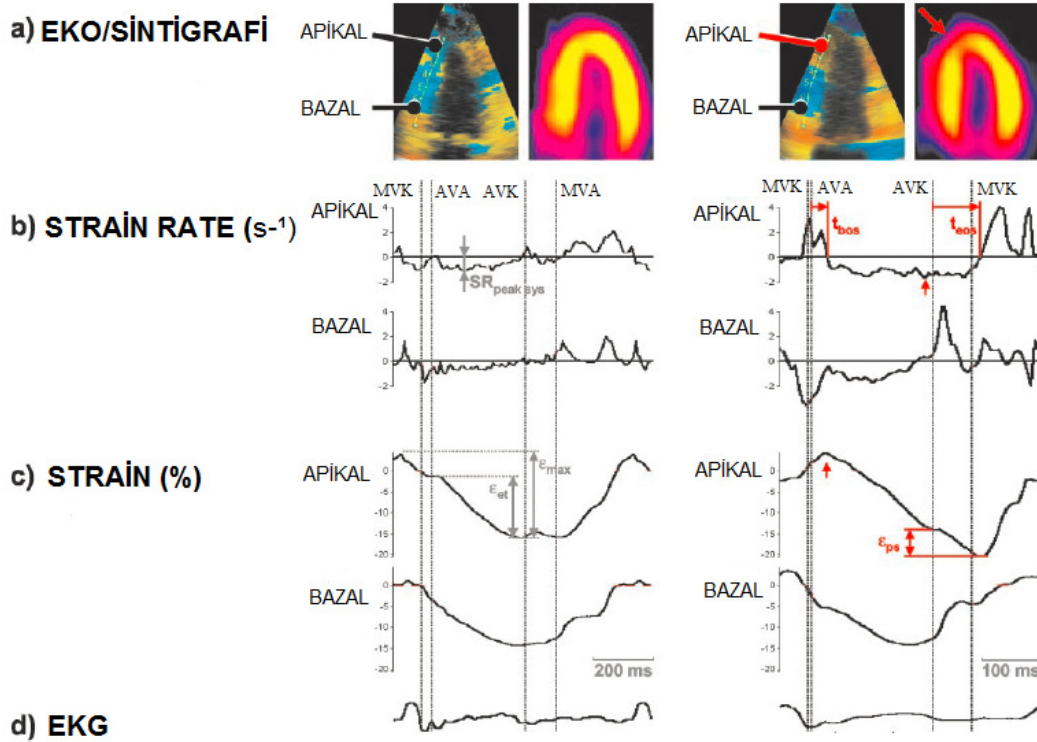
Strain ve SRgörüntülemenin bazı dezavantajları mevcuttur (58). Sonografik dalgaların sadece bir yönde ilerlediği için tek yönlü strain değerleri ölçülür. Ancak miyokard hareketi çok yönlüdür. Tek yönlü hareketin diğer yönler içinde belirleyici olduğu savunulabilir ancak bu henüz kanıtlanmamıştır. Bir diğer kısıtlayıcı faktör açı değişiklikleridir. Strain ve SR değerleri sonografik dalgaların açılarından etkilenmektedir. Karşılaştırılan miyokard segmentlerin farklı açılarla değerlendirilmesi, karşılaştırma hatalarına yol açabilmektedir. SR değerlerinin küçük farklar ile karşılaştırıldığından parazitler ölçüm değerlerini etkileyebilmektedir. Bir kaç siklus alınması parazitlerin azaltılması için faydalıdır. Ayrıca strain ölçümleri operatörden operatöre %15'lik bir fark oluşturabilmektedir (58).

2.4. DOBUTAMİN STRES EKOKARDİYOĞRAFİDE STRAİN DEĞERLERİ

Stres ekokardiyografide görsel değerlendirme yüksek düzeyde operatöre bağlıdır. Operatör tecrübesi ve görüntü kalitesi testin güvenilirliğini doğrudan etkilemektedir. Bu yüzden operatörden operatöre sonuçlar değişmektedir (59). Stres ekokardiyografide görsel olarak radyal kalınlaşma ve hareketler değerlendirilmektedir (60). Fakat iskemik değişiklikler ilk olarak uzun eksende fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır (61). Strain değerleri hem radyal hem longitudinal eksende miyokardı değerlendirme imkânı oluşturduğu için stres

ekokardiyografinin kullanımını ve tekrarlanabilirliğini artırmaktadır (62). Bu yüzden stres ekokardiyografide strain kullanımı testin duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmaktadır (63). Egsersiz bandı ve bisiklet egzersizi ile yapılan stres ekokardiyografi yüksek gürültü düzeyi nedeniyle strain değerleri kullanımını zor kılmaktadır (51). Bu yüzden strain ekokardiyografi kullanımı genellikle DSE'ye uygulanmaktadır. Normal insanların dobutamin stres ekokardiyografide SR değerleri artarken strain değerleri bifazik bir grafik çizer. Düşük dopamin dozlarında atım hacmindeki artış nedeniyle strain artarken, yüksek dopamin dozlarında atım hacmindeki azalma nedeniyle strain azalmaktadır (63).

Akut iskemik miyokarda normal miyokarda beklenen SR değerlerindeki artış olmaz. Strain değerleri azalır. Sistol sonu sistolik kısalma artar. Bu değişiklikler akut iskemi için tipiktir (şekil 5 ve 6). Yapılan çalışmalarda akut iskemi için post sistolik kısalmanın oluşmasının yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu bulunmuştur (52).



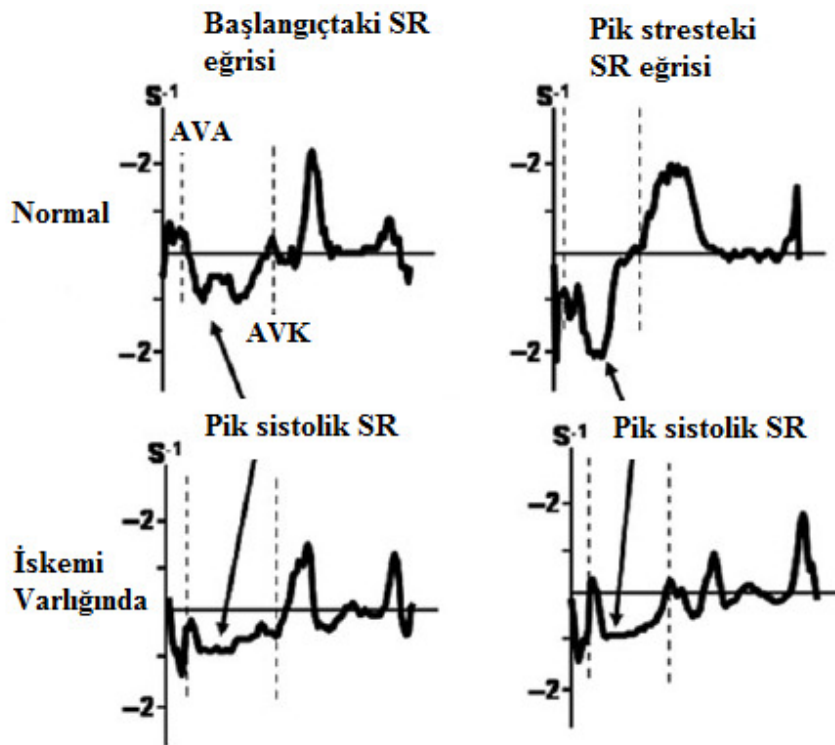
Şekil 5: Normal ve patolojik strain değerleri

a) Solda normal myokarda ait bir strain ve strain rate görüntülemesi, sağda ise apikalde sintigrafi ile iskemi bulunan miyokardın strain ve SR görüntülemesi,

b) İskemik bölgede kısalma başlama ve bitiş zamanı uzamakta ve SR değeri azalmaktadır,

c) İskeminin olduğu bölgede sistolik sıçrama ve belirgin post sistolik kısalma dikkat çekmektedir,

d) EKG (MVK: Mitral kapak kapanması, MVA: Mitral kapak açılması, AVK: Aort kapak kapanması, AVA: Aort kapak açılması, SRpeaksys: Pik sistolik strain rate, ϵ_{ps} :Sistol sonu strain, ϵ_{max} : Maksimum strain, ϵ_{et} :Ejeksiyon sırasındaki strain, t_{eos} :kısalmanın bitiş zamanı, t_{bos} :kısalmanın başlangıcı)



Şekil-6: Normal ve iskemik segmentte dobutamin stres ile SR değerlerindeki değişiklik. (SR: strain rate, AVK: Aort kapak kapanması, AVA: Aort kapak açılması)

İskemik, enfarktüs geçirmiş yada sersemlemiş (sersem) miyokardların strain değerleri ve stres indüklemesi ile strain değerleri birçok çalışmada araştırılmıştır.

Sonuç olarak bölgesel perfüzyon defekti ve endokardiyal fibrosis miktarına göre strain ve SR değerleri azalmaktadır (64). Buna göre trans, transmural olmayan ve sersem miyokardın dobutamin stres ekokardiyografideki strain değerleri tablo 3’de özetlenmiştir.

Tablo 3: DSE’de iskemi, sersem miyokard, transmural olan ve olmayan enfarktın strain, strain rate ve post sistolik kısalma değerleri

	Strain Rate		Strain		Sistol sonrası strain indeks	
	İstirahat	Dobutamin	İstirahat	Dobutamin	İstirahat	Dobutamin
İskemik	Azalır	Kötüleşir	Azalır	Kötüleşir	Artar	Daha fazla artar
Sersem	Azalır	Düzelir	Azalır	Düzelir	Artar	Azalır
Transmural olmayan	Azalır	Bifazik	Azalır	Değişiklik yok	Artar	Daha fazla artar
Transmural enfarkt	Çok azalır	Değişiklik yok	Çok azalır	Değişiklik yok	Artar	Değişiklik yok

2.5. FRAKSİYONE AKIM REZERVİ

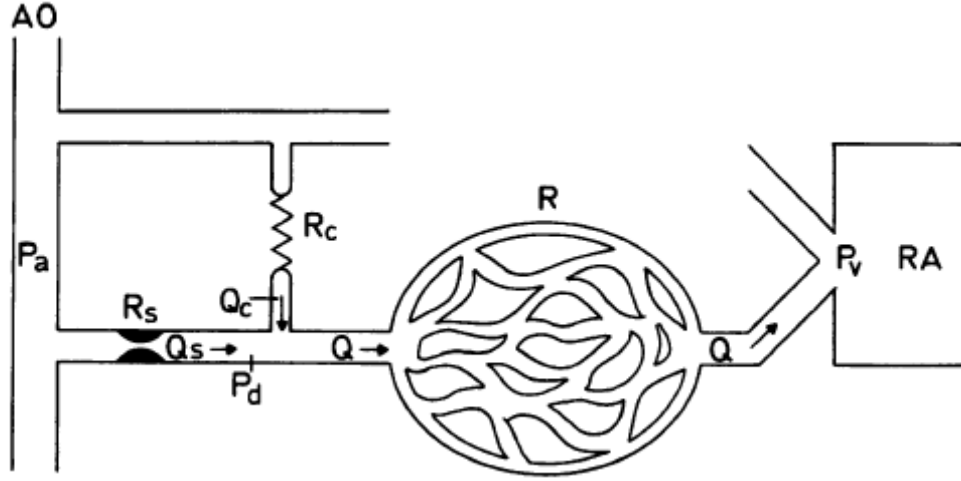
Son yıllarda koroner anjiyografide koroner lezyonların görsel değerlendirilmesi ile lezyonun ciddiyetinin olduğundan fazla veya eksik hesaplanabileceğinin ortaya çıkması ile koroner arter darlıkları hakkında fizyolojik ve fonksiyonel bilgi veren FAR yöntemi popüler olmuştur (65,66).

FAR yönteminden önce de koroner arter lezyonlarının ciddiyetini ölçmek için birçok yöntem denenmiştir. Ancak klasik akım indeksleri, normal değerlerinin değişiklik göstermesi ve patolojik değerlerle normal değerlerin karışması nedeniyle klinik uygulamaya girememiştir (67). FAR, Pijls tarafından ortaya konulmuş ve vazodilatasyon sırasında ölçülen distal koroner basıncın maksimum vazodilatasyon akımı ile direkt orantılı olduğu prensibine dayanmaktadır (68). FAR, koroner arterdeki stenoz sonrası koroner mikro dolaşım basıncının (distal koroner basınç - koroner venöz basıncı), stenoz olamadan basınca (aort basıncı - koroner arter venöz basıncı) oranının ölçülmesi ile elde edilen indirekt indekstir. Yaklaşım olarak

vazodilatasyonla basınç- akım ilişkisi düz ve koroner basınç azalması ile eğrilerden meydana gelen bir basınç-akım ilişkisi olduğu kabul edilmektedir. Koroner venöz basınç sıfır kabul edilmektedir. Sonuç olarak basitçe FAR, koroner arterdeki lezyon sonrası ortalama basınç ile ortalama aorta basıncının oranıdır. FAR stenoz hakkında hızlı, güvenilir ve dinlenme akımından etkilenmeden bilgi verdiği için klinik olarak koroner lezyonların işlevsel değerlendirilmesinde altın standart kabul edilmektedir (69).

FAR ölçümünün en önemli faydalarından biri prognoz için önemli bilgi vermesidir. Yapılan geniş çaplı randomize çalışmaya göre FAR ile kritik olmayan darlıklara PKG uygulanmamasının klinik sonuçları mükemmeldir (70). Bu çalışmada FAR kullanılmasının standart anjiyografik tekniklerle darlığın değerlendirmesine göre daha ucuz ve güvenli olduğu ve çok damar hastalığında kullanılan stent sayısının azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca bu çalışmada iskeminin FAR ile tespiti sonrası işlem yapılan hastalarda, FAR kullanılmadan işlem yapılan hastalara göre istenmeyen major kardiyak olaylarda ciddi anlamlı düşüş ile ilişkili bulunmuştur (%13,2'ye %18,3). Bu durum PKG'de iskemi tespiti için çok önemli olduğunu göstermektedir (70).

FAR her ne kadar birçok durumda güvenilir olsa da FAR'ın bazı kısıtlamaları vardır. FAR sadece epikardiyal koroner arterdeki darlık ciddiyetini tespit edebilir, dirençli damarlarda mikrovasküler akım rezervini tahmin edemez. Her ne kadar basit olsa da, eğer tam vazodilatasyon uygulanamazsa lezyon olduğun daha az kritik bulunabilir. Düşük koroner arter basınçlarında ve yoğun koroner kollateral varlığı gibi durumlarda diastolik basınç-akım ilişkisinin eğrilerden meydana geldiği ihmal edilir ve venöz koroner basınç sıfır alınır, lezyon ciddiyeti olduğundan daha az tespit edilebilir. Son olarak lezyonun diffuz olması, telin ucunun küçük yan dalda olması ya da başka bir ciddi darlık oluşturan lezyonun bulunması da FAR lezyonun olduğundan daha ciddi bulunabilir (69,71).



Şekil-7: Koroner mikrodolaşım (**Ao:** aorta, **Pa:** ortalama arteriyel basınç, **Q:** miyokardiyal yatağa gelen toplam kan, **Qs:** darlık bulunan arterden gelen kan, **Qc:** kollateralden gelen kan, **Pd:** darlık distalindeki koroner basınç, **R:** miyokardiyal direnç, **Rc:** kollateral direnci, **Rs:** akıma bağlı darlık direnci, **Pv:** santral venöz basınç, **RA:**sağ atrium)

Yukardaki şekilde koroner mikrodolaşım şematize edilmiştir (şekil 7). Maksimum vazodilatasyon intrakoroner papaverin yada adenozin verilmesi ile sağlanmaktadır. Bu şemada miyokardiyal direnç (**R**) ve kollateral direnci (**Rc**) minimal ve sabittir. Akıma bağlı darlık direnci (**Rs**) maksimal ve sabittir. **Rs** PKG gibi işlemlerle değişebilir. Ortalama arteriyel basınç (**Pa**), santral venöz basınç (**Pv**) ve darlık distalindeki koroner basınç (**Pd**) olağan yollardan tanımlanırken, koroner wedge basıncı (**Pw**) koroner arter oklude iken ölçülen darlığın distalindeki akım olarak tanımlanmaktadır. Miyokardiyal yatağa gelen toplam akım (**Q**), darlık bulunan arterden gelen akım(**Qs**) ve kollateralde gelen akım (**Qc**) toplamına eşittir. Eğer herhangi bir darlık yoksa **Q** ve **Qc** sırasıyla Q^N ve Q^{Ns} olarak adlandırmakta ve birbirine eşit kabul edilmektedir. Yani normal damarlarda Q^N ve Q^{Ns} birbirine eşit kabul edilmektedir (68).

FAR, basitçe maksimum vazodilatasyon sırasındaki stenoz bulunan damardaki akım ile stenoz bulunmadığı farz edilen durumdaki akımın oranı olarak tanımlanmaktadır. **FAR**, **Qs** ve **Q** ile kıyaslanırsa, fraksiyonel koroner arter akım rezervi (**FARkor**) ve

fraksiyonel miyokardiyal akım rezervi (FAR myo) sırasıyla Q_s/Q^N s ve Q/Q^N olarak tanımlanmaktadır (72).

Yukardaki koroner dolaşım şeması kullanılarak Q , Q_s ve Q_c açıklanabilir. FARkor ve FARmyo maksimum vazodilatasyon sırasında aşağıda verilen denklemler sayesinde hesaplanmaktadır (şekil 8). P_v , sağ kalp yetmezliği olmayan hastalarda düşük olduğu için ihmal edilebilir. Sonuç olarak FARmyo= P_d/P_a formülünden elde edilebilir (68).

$$\text{FAR}_{\text{myo}} = \frac{Q}{Q^N} = \frac{(P_d - P_v)/R}{(P_a - P_v)/R} = \frac{P_d - P_v}{P_a - P_v} = \frac{P_d}{P_a}$$
$$\text{FAR}_{\text{kor}} = \frac{Q - Q_c}{Q^N} = \frac{P_d - P_w}{P_a - P_w}$$

Şekil-8: FARmyo ve FARkor hesaplanması (**Pd**: darlık distalindeki koroner basınç, **Pa**: ortalama arteriyel basınç, **Pv**: santral venöz basınç, **Pw**: koroner wedge basıncı, **Q**: Miyokardiyal yatağa gelen toplam akım, **Qc**: kollateralde gelen akım, **Q^N**: Normal damarda miyokardiyal yatağa gelen toplam akım.)

2.5.1 Miyokardiyal, Koroner Ve Kollateral Akım Rezervi

Miyokardiyal akım rezervi maksimum vazodilatasyon sırasında antegrad ve kollateral akımın katkısını yansıtır. Koroner akım rezervi ise sadece antegrad akımı yansıtır. Miyokardiyal ve koroner akım rezervi farkı kollateral akım katkısını yansıtır. Günümüzde sıklıkla pratik olarak FAR, FARmyo yerine kullanılmaktadır (73).

2.5.2 Far'ın Ölçüm Tekniği

Günümüzde FAR uygun araçların kullanıma girmesi ile en ufak risk ve işlemdeki az uzama ile uygulanmaktadır. Fraksiyone akım rezervi için gerekli olanlar sadece basınç ölçümü yapabilen 0,014 inçlik klavuz telin stenozu geçmesi ve maksimum hipereminin sağlanmasıdır. Maksimum hiperemi 12-20 μcg adenozin

uygulanmaktadır. Koroner arter içinde tel manipulasyonu yapıldığı için genellikle 5000 IU heparin le antikoagulyasyon sağlanmalıdır. Güncel kullanımda olan basınç klavuz telleri balon veya diğer cihazlarla koroner girişime imkan tanımaktadır. Basınç ölçümü yapabilen tel koroner arter ostiumuna yerleştirilmiş 7F veya 8F yan deliği olmayan klavuz kateterin içinden ilerletilir. Kateterin ucuna kadar ilerlenir ve koroner damarın ostiumuna yakın bir yerde, hem kateterden, hem de basınç telinden alınan basınç kayıtlarının aynı değerde olmasına özen gösterilir. Sonra tel ile lezyon geçilir ve bu sırada telin radyopak kısmının lezyonu bütünüyle geçmiş olmasından emin olunmalıdır. Bazal basınç kayıtlarının alınmasından sonra hiperemik ajan intrakoroner veya intravenöz olarak verilir. Ortalama aort basıncı klavuz kateterden, ortalama distal basınç da basınç telinin ucundan ölçülür. FAR cihazı ortalama distal basıncın, ortalama aort basıncına oranından FAR değerini direk olarak verir (69).

2.5.3 Far'ın Klinik Kullanım Alanları

Anjiyografik olarak darlıkların değerlendirilmesi yüksek düzeyde subjektif olmasından ötürü darlık derecesi hakkında objektif ve güvenilir bilgi veren FAR ölçümü son yıllarda sıklıkla kullanılmaya başlanmıştır (74). FAR değeri 0.80 üzeri olduğunda PKG yada KABG'nin ertelenmesinin klinik sonuçları mükemmeldir (6,75). Bu yüzden fonksiyonel bilgiler eksik olduğunda özellikle orta dereceli koroner arter lezyonlarında FAR ölçümü yapılması endikedir (73). Koroner anjiyografi endikasyonları klavuzlarda iyi tanımlanmış olsa da günlük pratikte koroner anjiyografi hastaların sadece az bir kısmı revaskularizasyon öncesi fonksiyonel testlerle değerlendirilmektedir (5). Fonksiyonel testler yapılmış olsa bile bu testlerin sensivite ve spesifitesinin %100 olmaması ve çok damar hastalığında spesifik bölgeyi değerlendirmede kısıtlı derecede yardımcı olması sebebiyle birçok revaskularizasyon işlemi anjiyografik değerlendirme neticesinde yapılmaktadır (76).

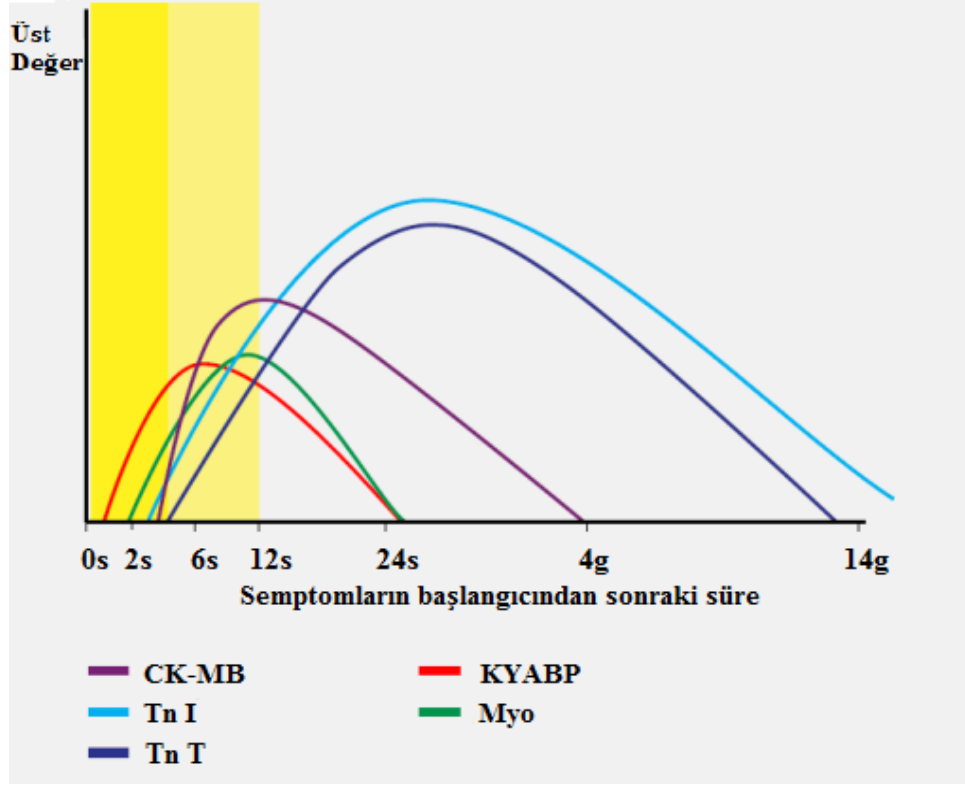
Klinik olarak iki alanda FAR uygulama alanı bulmuştur: 1) koroner arterde orta dereceli lezyon(%40-70) bulunması. 2) klinik ile anjiyografik bulguları arasında uyumsuzluk olması durumlarında endikedir (77).

Klinik kullanımda revaskularizasyon yapılması ya da ertelenmesi için FAR klavuzluğu kullanılması, iki büyük randomize çalışma ile kanıtlanmıştır. DEFER çalışmasında 325 tek damar KAH sahibi hasta, FAR değeri kritik olanlara PKG uygulaması üzerine medikal tedavi verilmesi ve FAR değerleri kritik olmayanlara

sadece medikal tedavi verilmesi ile randomize edilmiştir. 12-24 ay süre ile takip edilmiştir. İki grup arasında klinik sonlanımda farklılık izlenmemiştir (78). Dahası, 5 yıllık izlemde PKG ertelenen grubun istenmeyen olay gelişme riski daha az bulunmuştur (79). FAME çalışmasında ise çok damar KAH'a sahip hastalarda FAR'ın karar verme metodu olarak kullanılmasını araştırmıştır. 1005 çoklu KAH'a sahip hasta rutin PKG uygulaması ve FAR klavuzluğunda PKG uygulamasına randomize edilmiştir. 1 yılın sonunda istenmeyen olay görülme sıklığı FAR klavuzluğunda PKG uygulanan grupta daha düşük bulunmuştur (%13,2 karşı %18,3 , p=0.02) (70).

2.6. KALP YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (KYABP) 1988 yılında kalp hasarı tespiti için tanısal bir belirleyici olarak bulunmuştur (19). KYABP hücre membranından mitokondriye oksidasyon için yağ asidi transferi yapan 15 kDA'lık küçük bir sitoplazmik proteindir. Kalp kasına myoglobin'den 20 kat daha spesifiktir. Kalp kasına göre iskelet kasında ve beyinde çok daha az bulunur (80,81,82). Sitoplazmik yerleşimli olmasından dolayı hızlı şekilde kanda tespit edilebilir. Kalp kasındaki iskemik periyoddan 30 dakika sonra kanda tespit edilebilir. Normal değeri kanda çok düşüktür. Kandaki yükselmesi myoglobulinden daha hızlıdır. Miyokardial hücre hasarını takiben 1 saat içinde serumda yükseldiği, 4-6 saat içinde pik değerlere ulaştığı ve 24-30 saat içerisinde normale döndüğü bildirilmiştir (83) (şekil 9).



Şekil 9: Kardiyak nekroz belirteçlerinin salınım dinamikleri (**CK-MB:** Kreatinin kinaz MB, **Tn I:** Troponin I, **Tn T:** Troponin T, **KYABP:** Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein, **Myo:** Miyoglobulin).

2.6.1 Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein'nin Akut Koroner Sendromlardaki Yeri

Akut koroner sendrom'un (AKS) erken teşhisinde diğer kardiyak iskemi belirleyicilerine göre daha sensitif olduğu bulunmuştur. Troponin ile kombinasyonu AKS teşhisinde yalnız troponine göre %20 daha sensitiftir (84). Troponin I ve KYABP kombinasyonu AKS'yi dışlamak için en efektif test bulunmuştur. Başvurudan sonraki 0-3 saat aralığında troponin I ve KYABP kombinasyonunun negatif prediktif değeri %94 bulunmuştur (85).

Göğüs ağrısı ile başvuran orta riskli hastalarda risk tahmini içinde kullanılabileceği ortaya konulmuştur. KYABP yükselmesi bir yıllık miyokard infarktüsü (MI) geçirme ve ölüm riskini önemli şekilde öngörmektedir. Ayrıca Troponin I ile KYABP negatif olması 6 aylık izlemde %0 mortalite oranı ile ilişkili bulunmuştur (86). Aynı zamanda troponin negatif KYABP seviyeleri 6,48 ng/l'den yüksek olan hastalarda

istenmeyen olay riski serum kreatininden ve hasta yaşımdan bağımsız olarak artmıştır (87). Bu veriler ışığında KYABP değerleri AKS'de tanıda ve prognozu göstermek için güvenilir bir belirleyici olduğunu kanıtlamaktadır

2.6.2 Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinin Diğer Hastalıklardaki Rolü

KYABP kalbin etkilendiği başka durumlarda da çalışılmıştır. Pulmoner emolide (PE) istenmeyen olay riskini öngörmeye troponin T'ye ve NT-pro-BNP'ye üstün bulunmuştur (88). Başlangıçta normal KYABP sahip PE hastalarında hiçbiri 30 günlük takipte mortal seyretmemiştir (89). Bir çalışmada aort diseksiyonunda da KYABP düzeylerinin yükselebileceği bildirilmiştir ve KYABP ykseklieği bulunup bulunmaması ile diseksiyonun uzunluğu arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (90). Ayrıca yeni tanı alan hipertansif hastalarda kontrol grubuna göre KYABP düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (91). Doksorubusin kemoterapisi alan lenfomalı hastalarda kemoterapi sonrası KYABP düzeyleri yükselmesi altı siklus kemoterapi sonrası ejeksiyon fraksiyonunda düşme ile ilişkilendirilmiş ve kemoterapiye bağlı miyokard hasarının erken belirteci olabileceği bildirilmiştir (92).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya, Ocak 2011 ile Ocak 2012 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri (E.R.Ü.T.F.H.) Kardiyoloji Kliniği'nde KAP tanısı konulup KAG yapılmış sadece bir major koroner arterinde görsel olarak orta dereceli (%40-70) darlık tespit edilen ve FAR yapılma kararı alınan 31 hasta alınmıştır. KAG yapılan FAR yapılma kararı verilen hastalara DSE yapılmıştır. Hastaların biyokimyasal parametreleri, kardiyak risk faktörleri, kardiyovasküler özgeçmişi, kullandığı ilaçlar ve demografik özellikleri hasta takip formlarına işlendi. Hastalardan DSE öncesi ve DSE sonrası 4. saatte 8'er cc periferik venöz kan örneği biyokimya tüplerine alındı. Örnekler 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildi ve serum numuneleri hazırlandı. Serumlar analiz dönemine kadar -70°C'de saklandı.

Aşağıdaki özellikleri bulunan hastalar ilgili durumun çalışma güvenliğini veya parametrelerini etkilemesi ve çalışılacak olan biyokimyasal belirteçlerin kandaki seviyelerinin etkilemesi nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

Dışlama kriterleri:

- Son altı hafta içinde akut koroner sendrom gelişmiş olanlar
- Birden fazla orta veya ciddi dereceli koroner arterde lezyonu olan hastalar
- Perikardit ve miyokardit

- Önemli sol ventrikül hipertrofisi olanlar (duvar kalınlığı 1,5 cm üzeri olanlar)
- Orta ve ciddi derecede mitral ve aort kapak hastalığı olanlar
- Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (EF<%45) olanlar
- Böbrek ve karaciğer yetersizliği olan hastalar
- Ciddi akciğer hastalığı, ciddi anemi
- Malignite
- Periferik Arter Hastalığı
- Bilinen iskelet kası hastalığı olan veya son bir hafta içinde ağır egzersiz yapmış olanlar
- DSE için kontrendikasyonu olan hastalar

Çalışmaya alınan tüm hastaların anamnezleri alındı, fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların yaş, cinsiyet, boy ve kiloları, aterosklerotik risk faktörleri, glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, AST, ALT, açlık lipid değerleri (total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL) değerleri kaydedildi. Hastaların ilaç anamnezleri alındı, test günü ve öncesinde beta bloker, uzun etkili nitrat gibi antiiskemik ilaç alımları kaydedildi. Çalışmanın Helsinki Deklerasyonuna ve etik kurallara uygunluğu, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (karar no: 2011/17). Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı onamları alındı.

3.1. KORONER ANJİOGRAFİ

Tüm hastalara femoral arter giriş yolu kullanılarak, judkins tekniği ile standard pozisyonlarda seçici koroner anjiyografi yapıldı. Philips Integris 5000 cihazı (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) ve iopromide (Ultravist 370, Shering, AG, Berlin, Almanya) opak madde olarak kullanıldı. Koroner anjiyografi işlemi sonrası koroner lezyonların anjiyografik analizleri iki girişimsel uzman kardiyolog tarafından yapıldı. Tüm olgulara ait koroner arter darlığının % değerleri görsel olarak değerlendirildi. % 40-70 darlık oluşturan lezyonlar orta dereceli lezyonlar olarak kabul edildi (2). FAR uygulama kararı klinisyen tarafından verilmiştir.

3.2. FRAKSİYONE AKIM REZERVİ ÖLÇÜMÜ

RADI Medical Systems analiz makinesi ve basınç telleri çalışmada kullanılmıştır. Tüm hastalara FAR işlemi öncesi 5000 ünite fraksiyone olmayan heparin yapılmıştır. 7F klavuz kateter ile koroner ostiuma yerleştildikten sonra 0,014 inçlik basınç teli ile koroner ostiumuna kadar ilerlendi. Klavuz kateterin ve basınç telinin basınçları eşitlendikten sonra tel ile lezyonlar geçildi ve basınç telinin sensörü en az lezyondan 10 mm distale yerleştirildi. Bazal ölçümler alındı. Sonrasında maksimum hiperemiyi sağlamak için 90-120 mcq adenozin uygulaması yapıldı. FAR değeri lezyon distalindeki ortalama basıncın klavuz kateter içindeki ortalama basıncı oranı olarak alındı. 0,80 ve üzeri değerler kritik olmayan lezyonlar, 0,80 altı değerler kritik lezyonlar olarak kabul edildi.

3.3. DOBUTAMİN STRES EKOKARDİYOĞRAFI

Tüm ekokardiyografik incelemeler General Electric Vivid 7 ekokardiyografi cihazı (GE Vingmed Ultrasound AS N-3190 Horten, Norway) ile 2.5 MHz frekansı ile çalışan prob kullanılarak yapıldı. Dobutamin (Dobutabag®, Eczacıbaşı-Baxter) infüzyon pompası ile intravenöz olarak periferik bir vane verildi. Test sırasında otomatik kan basıncı ölçüm cihazı ile sürekli kan basıncı ölçümü yapıldı ve üç kanal sürekli EKG monitorizasyonu uygulandı. Dobutamin infüzyonu öncesi standart transtorasik ekokardiyografik değerlendirme yapıldı. Hastanın DSE başlangıcında ve her dozda apikal dört boşluk, apikal iki boşluk, parasternal uzun ve kısa aks orta segment görüntüleri üç kardiyak siklusu içerecek şekilde alınarak kaydedildi. Dobutamin infüzyonuna 10 mcg/kg/dk dozunda başlandı. Dobutamine hiperkinetik yanıt gözlemlendikten sonra, 40 mcg/kg/dk'yı geçmeyecek şekilde her üç dakikada bir doz 10 mcg/kg/dk arttırıldı. Bazal, 20 mcg/kg/dk dozunda ve maksimum kalp hızına ulaşıldığında görüntüler kayıt edildi. Hedeflenen kalp hızına ulaşamadığı takdirde dobutamin infüzyonu devam ederken hastaya toplam doz 1 mg'ı geçmeyecek şekilde bir dakikalık aralarla 0,50 mg atropin iv verildi. Test, hedef hıza ulaşıldığında, tolere edilemeyen semptom geliştiğinde, ciddi aritmi oluştuğunda (atriyal fibrilasyon, ventriküler takikardi), yeni gelişen duvar hareket bozukluğu gözlemlendiğinde, semptomatik hipotansiyon geliştiğinde veya ciddi kan basıncı yüksekliği gözlemlendiğinde (> 240/120 mmHg) sonlandırıldı. 20 mcg/kg/dk dozunda alınan

görüntüler düşük doz görüntüler olarak, maksimum kalp hızına ulaşıldığındaki dozda alınan görüntüler ise yüksek doz görüntüler olarak isimlendirildi. Test sonunda sayısal olarak kaydedilmiş görüntüler EKO cihazında bulunan yazılım aracılığıyla senkronize olarak aynı pencerede değerlendirildi.

3.4. STRAIN EKOKARDİYOĞRAFI

Longitudinal strain ve SR ölçümleri renkli doku Doppler hızlarından hesaplanmıştır. Doku Doppler için renk skalası ≤ 20 ve harmonik 2 görüntüleme ayarlandı. Hesaplama aralığı 8 mm alınmıştır. Renkle kodlanmış SR eğrileri her duvar (septal, anteroseptal, anterior, lateral, posterior ve inferior) için yapılmıştır. Strain ve SR eğrileri her duvarın bazal, orta ve apikal kısmının orta kesminden elde edilmiştir. Değerler sinyal gürültüsünü en aza indirmek için 3 kalp döngüsünün ortalaması olarak ve ekspiryumun sonunda alınmıştır. Aort ve mitral kapak açılım (AVA ve MVA) ve kapanım (AVK ve MVK) zamanları eko kayıtlarından elde edilmiştir.

Ölçümler SR için pik değerleri, sistolik strain değerleri için ejeksiyon sırasındaki maximum strain değeri, SSS mitral erken dolunun neden olduğu miyokardiyal uzamanın bölgesel oluşumu ile AVK arasındaki maksimum strain değerleri alınmıştır. SSS indeks, SSS ile sistolik strain arasındaki farkın maksimum strain değerine oranı alınmıştır (şekil 6).

Amerikan kalp cemiyeti'nin (AHA) önerisine göre LAD sorumlu damar olan hastalarda apikal iki boşluk görüntülerden anterior duvar ölçümleri, LCX sorumlu damar olan hastalarda apikal dört boşluk görüntülerden lateral duvar ölçümleri ve RCA sorumlu damar olan hastalarda apikal iki boşluk görüntülerden inferior duvar ölçümleri analize alındı (93).

3.5. KYABP ÖLÇÜMÜ

KYABP ölçümü için DSE'den hemen önce ve DSE yapıldıktan 4 saat sonra örnekler alındı. Örnekler santifuruj edildikten sonra serum kısmı -70°C buzdolabında saklandı. KYABP analizi için KYABP ELISA kiti (Adipo Bioscience Santa Clara, USA, human heart type fatty acid binding protein(HFABP/FABP3) elisa kit) kullanıldı.

3.6. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Bu çalışmada istatistiksel analizleri yapmak için “SPSS 17.0 İstatistik Paket Programı” kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılığı değerlendirmek için verilerin parametrik olup olmamasına göre uygun olan Mann U Whitney veya student t test uygulanmıştır. Katagorik değişkenlerin analizi için Fisher’s exact testi uygulanmıştır. Bağımlı değişkenler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi. Ekokardiyografik veriler ile krtiklik, FAR değerleri ve hasta özellikleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için tek yölü ANOVA ve ki kare testi uygulanmıştır. Bu değerler arasındaki korelasyon için Pearson ve Spearman kolerasyon analizleri kullanıldı. Tanısal test karakteristikleri güvenlik aralığı %95 kabul edilerek bilgisayardan elde edilmiştir. FAR değeri 0,80 altı olanların kritik kabul edilen ROC eğrileri kullanılarak pik stres sırasında üç segmentin ortalama SR ve sistol sonu strain index değerleri için duyarlılık ve özgüllük değerleri bulunmuştur. Tüm testler için iki taraflı p değerlerinin 0,05 olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Yılmaz-Mehmet Öztaşkın Kalp Hastanesinde KAP tanısı ile KAG yapılmış alınma kriterlerine uygun 31 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastaların tek epikardiyal koroner arterinde orta dereceli lezyon saptanmış ve FAR yapılma kararı verilmiştir. FAR değeri 0,80 altında olan 16 hasta kritik gruba, FAR değeri 0,80 ve üzerinde olan 15 hasta ise kritik olmayan gruba dahil edilmiştir. Hastaların yaş ortalaması kritik grupta $58,8 \pm 11,8$ kritik olmayan grupta ise $57,8 \pm 8,9$ 'dir ($p=0,791$). Kritik grupta 11 erkek, 5 kadın, kritik olmayan grupta ise 11 erkek 4 bayan hasta vardır ($p=0,546$). KAH için risk faktörleri açısından, kritik gruptaki hastaların 12'sinde hipertansiyon, 8'inde DM, 8'inde sigara içimi öyküsü, 4'ünde KAH için aile öyküsü bulunmaktaydı (tablo 4). KAH risk faktörleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktur (tablo 4).

Tablo 4: Hastaların demografik, biyokimyasal ve anjiyografik özellikleri

	Kritik olan grup (n=16)	Kritik olmayan grup (n=15)	p
Yaş	58.8 ±11.8	57.8 ± 8.9	0,791
Erkek cinsiyet (n,%)	11 (%73.3)	11 (%71.0)	0.546
Hipertansiyon (n,%)	12 (%75.0)	10 (%66.7)	0.454
Diabetes mellitus (n,%)	8 (%50.0)	5 (%38.5)	0.283
Sigara (n,%)	8 (%50.0)	10(%66.7)	0.473
Aile öyküsü (n,%)	4 (%30.8)	9 (%69.2)	0.096
VKİ (kg/m ²)	28.5 ± 4.1	27.7 ± 4.1	0.604
Kreatinin (mg/dl)	1.0 ± 0.2	1.1 ± 0.2	0.314
Total kolesterol (mg/dl)	190.0 ± 37.2	201.8 ± 38.4	0.392
LDL(mg/dl)	126.1 ± 33.0	108.3 ± 23.4	0.093
HDL(mg/dl)	36.6 ± 4.9	36.8 ± 5.3	0.923
Glukoz(mg/dl)	115.8 ± 28.6	110.4 ± 36.6	0.645
Ejeksiyon fraksiyonu %	59.2 ± 4.8	59.8 ± 7.3	0.809
LAD (n,%)	11 (%68.7)	9 (%60.0)	0,293
LCX (n,%)	3 (%18.7)	1 (% 6,6)	
RCA (n,%)	2 (% 12.5)	5 (% 33.3)	

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, **LDL:** Düşük dansiteli lipoprotein, **HDL:** Yüksek dansiteli lipoprotein, **LAD:** Sol ön inen koroner arter, **LCX:** Sol sirkümfleks koroner arter, **RCA:** Sağ koroner arter

Kritik grupta vücut kitle indeksi (VKİ) 28,5 ± 4,1, kritik olmayan grupta ise 27,7 ± 4,1 olarak bulunmuştur (tablo 4). Kritik olan ve olmayan grup arasında glukoz, kreatinin, total kolesterol, LDL ve HDL arasında anlamlı fark yoktu (115,8 ±28,6 karşı 110,4 ± 36,6, 1,0 ± 0,2 karşı 1,1 ± 0,2, 190,0 ± 37,2 karşı 201,8 ± 38,4, 126,1 ± 33,0 karşı 108,3 ± 23,4, 36,6 ± 4,9 karşı 36,8 ± 5,3, p=0,645, p=0,314, p=0,392, p=

0,093, p=0,923, sırasıyla) (tablo 4) . Hastaların ejeksiyon fraksiyonları arasında anlamlı fark yoktu (%59,2 ± 4,8, %59,8 ± 7,3, p=0,809) (tablo 4) .

Kritik grubun ortalama FAR değeri 0,74 ± 0,03 , kritik olmayan grubun ortalama FAR değeri 0,87 ± 0,04 olarak bulunmuştur (p=0,001). KAG lezyonların görsel derecelenmesinde her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi (% 53,7 ±7,6, karşı %51,6 ± 9,7, p=0,512). Kritik olan grupta 9 hastada, olmayan grupta 2 hastada DSE sırasında angina tarifledi (p=0,013). Gruplar arasında DSE'deki hedef kalp hızları, ulaşılan kalp hızları, bazal ve maksimum kan basınçları arasında anlamlı fark yoktu (tablo 5).

Tablo 5: Hastaların KAG, FAR ve DSE özellikleri

	Kritik olan grup (n=16)	Kritik olmayan grup (n=15)	P
FAR	0.74 ± 0.03	0.87 ± 0.04	0.001
Görsel Derece %	53.7 ± 7.6	51.6 ± 9.7	0.512
Angina gelişen hasta (n,%)	9 (%56,2)	2 (%13,3)	0.013
Hedef kalp hızı	136.5 ± 7.5	137 ± 10.1	0.794
Ulaşılan kalp hızı	131.7 ± 8.4	133.0 ± 9.2	0.682
Bazal sistolik kan basıncı (mmHg)	133.0 ± 10.7	129.7 ± 12.2	0.427
Bazal diastolik kan basıncı (mmHg)	81.6 ± 6.2	82.8 ± 9.7	0.674
Max. Sistolik kan basıncı(mmHg)	169.6 ± 18.9	164.6 ± 18.2	0.453
Max. Diastolik kan basıncı(mmHg)	88.9 ± 14.3	92.4 ± 12.0	0.474
Beta bloker kullanımı sayısı (n,%)	8 (%50.0)	9 (%60.0)	0.722
Atropin ihtiyacı sayısı (n,%)	4 (%25.0)	3(%20)	0.920

İstirahatte doku Doppler değerleri gruplar arasında anlamlı farklı değildi. Dobutamin infüzyonu ile doku Doppler değerlerinde artma izlendi. İstirahat düşük ve yüksek dozlarda gruplar arasında doku Doppler değerlerinde anlamlı farklılık izlenmedi (tablo 6).

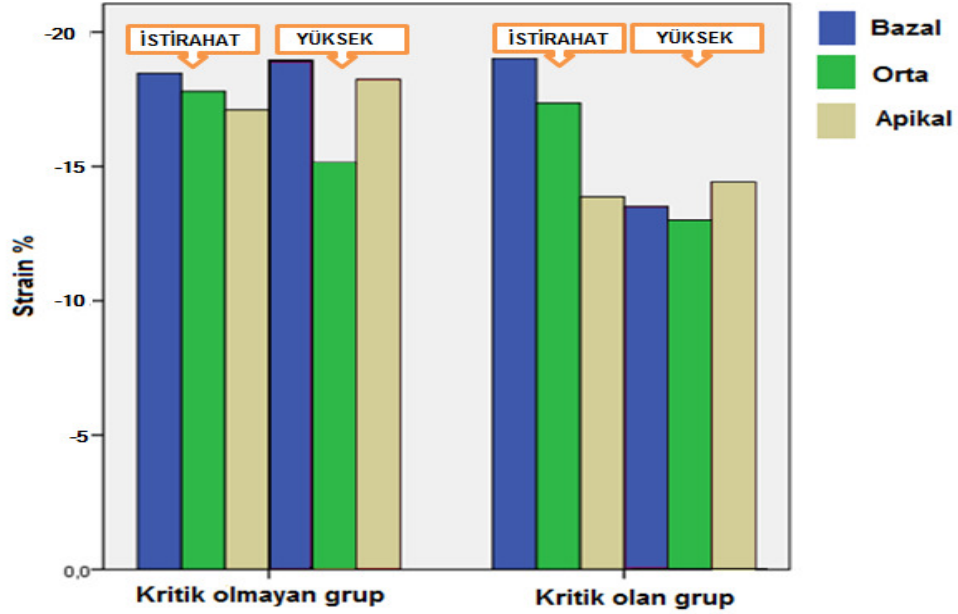
Tablo 6: DSE'deki doku Doppler değerleri

Doku Doppler Değerleri		Kritik olan grup (n=16)	Kritik olmayan grup (n=15)	P
Segment	Dobutamin Dozu			
Bazal	İstirahat	4.5 ± 1.1	5.4 ± 2.2	0.137
	Düşük Doz	6.8 ± 2.9	8.3 ± 2.9	0.211
	Yüksek doz	9.2 ± 3.1	9.6 ± 4.5	0.746
Orta	İstirahat	2.6 ± 1.0	3.2 ± 1.5	0.187
	Düşük Doz	4.4 ± 2.2	4.4 ± 2.0	0.054
	Yüksek doz	6.1 ± 2.5	8.0 ± 3.3	0.083
Apikal	İstirahat	1.0 ± 0.9	1.4 ± 1.1	0.368
	Düşük Doz	2.25 ± 2.1	2.4 ± 1.1	0.809
	Yüksek doz	3.6 ± 2.1	3.4 ± 1.4	0.846

İstirahatte bazal, orta ve apikal segmentler için strain değeri arasında gruplar arasında farklılık izlenmedi ($p=0,708$, $p=0,860$, $p=296$, sırasıyla). Düşük dozda kritik grupta strain azalırken, kritik olmayan grupta strain artmıştır. Düşük dozda, bazal ve apikal segmentlerde strain değerleri arasında anlamlı farklılık izlendi ($p=0,020$, $p=0,004$, sırasıyla). Yüksek dozda bazal ve apikal segmentlerde kritik ve kritik olmayan gruplar arasında anlamlı farklılık izlendi ($p=0,006$, $p=0,047$, sırasıyla) (tablo 7). Segmentlere göre istirahat ve yüksek doz dobutamin sırasındaki strain değerleri değişimi şekil 10'da görülmektedir.

Tablo 7: DSE safhalarına ve segmentlere göre strain değerleri

Strain %		Kritik olan grup (n=16)	Kritik olmayan grup (n=15)	P
Segment	Dobutamin Dozu			
Bazal	İstirahat	-18.8 ± 5.1	-18.1 ± 4.7	0.708
	Düşük Doz	-14.0 ± 6.2	-19.7 ± 6.6	0.020
	Yüksek doz	-13.0 ± 5.2	-18.6 ± 4.9	0.006
Orta	İstirahat	-17.1 ± 5.0	-17.4 ± 5.6	0.860
	Düşük Doz	-15.3 ± 7.1	-18.9 ± 5.7	0.139
	Yüksek doz	-12.3 ± 5.3	-14.8 ± 5.5	0.223
Apikal	İstirahat	-13.8 ± 7.8	-16.8 ± 7.8	0.296
	Düşük Doz	-13.2 ± 4.4	-19.2 ± 6.0	0.004
	Yüksek doz	-13.9 ± 4.3	-18.0 ± 6.2	0.047

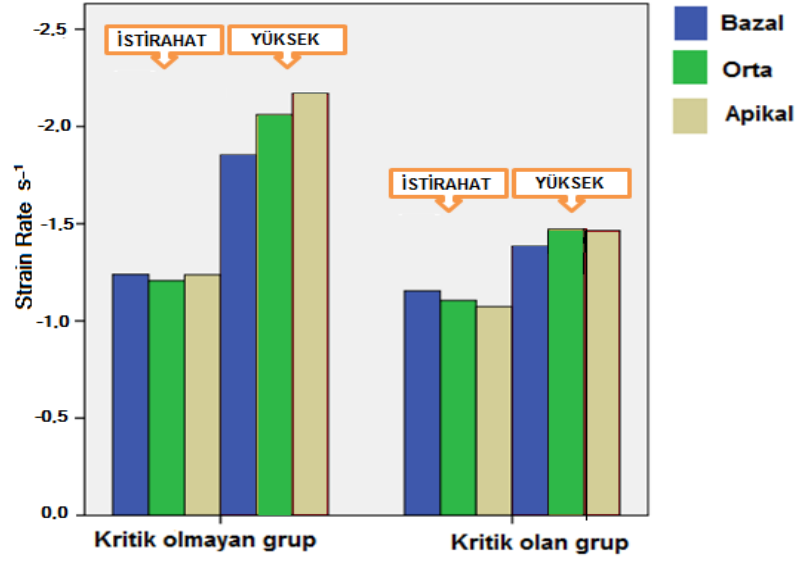


Şekil-10: Segmentlere göre strain değerlerin istirahat ve yüksek doz dobutamin ile değişimi (İstirahat: İstirahat sırasında alınan değerler, Yüksek: yüksek doz dobutamin sırasında alınan değerler)

İstirahatte SR değerleri arasında gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (tablo 8). Her iki grupta SR değerlerinde stres derecesi ile tedrici artma izlendi. Düşük dozda orta ve apikal segmentlerde, yüksek dozda bazal, orta ve apikal segmentlerde SR değerleri kritik olmayan grupta istatistiksel olarak yüksekti (tablo 8). Yüksek dozda bazal, orta ve apikal segmentlerin ortalama SR değerleri kritik olan ve olmayan gruplarda sırasıyla $-1,34 \pm 0,42 \text{ s}^{-1}$ ve $-2,02 \pm 0,38 \text{ s}^{-1}$ bulunmuştur ($p=0,001$) (Şekil 11).

Tablo 8: DSE safhalarına ve segmentlere göre SR değerleri

Strain rate s^{-1}		Kritik olan grup (n=16)	Kritik olmayan grup (n=15)	P
Segment	Dobutamin Dozu			
Bazal	İstirahat	$-1,22 \pm 0,48$	$-1,23 \pm 0,40$	0,924
	Düşük Doz	$-1,35 \pm 0,35$	$-1,51 \pm 0,35$	0,224
	Yüksek doz	$-1,38 \pm 0,40$	$-1,85 \pm 0,61$	0,020
Orta	İstirahat	$-1,11 \pm 0,44$	$-1,20 \pm 0,35$	0,507
	Düşük Doz	$-1,20 \pm 0,40$	$-1,68 \pm 0,33$	0,001
	Yüksek doz	$-1,49 \pm 0,43$	$-2,06 \pm 0,39$	0,001
Apikal	İstirahat	$-1,04 \pm 0,49$	$-1,23 \pm 0,35$	0,225
	Düşük Doz	$-1,08 \pm 0,50$	$-1,74 \pm 0,37$	0,001
	Yüksek doz	$-1,48 \pm 0,35$	$-2,17 \pm 0,44$	0,001

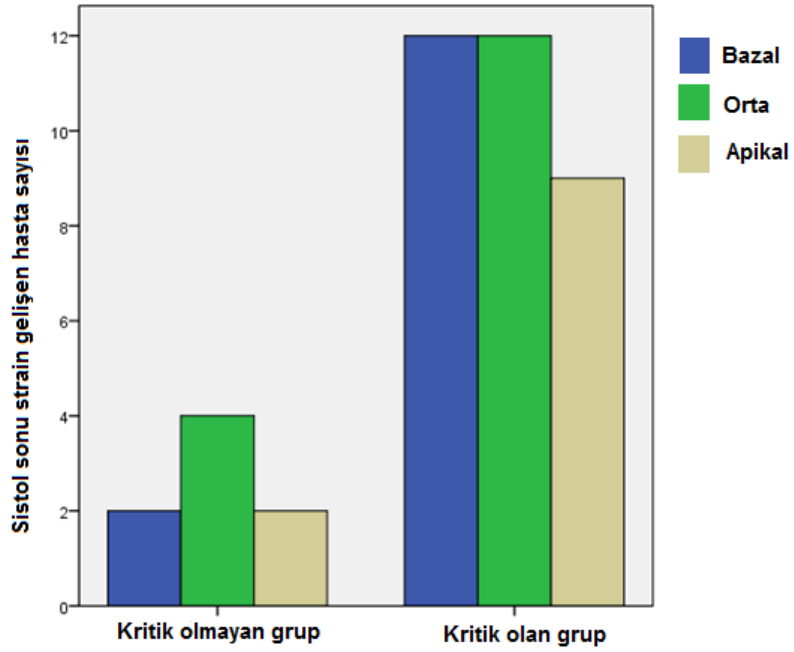


Şekil-11: Segmentlere göre SR değerlerin istirahat ve yüksek doz dobutamin ile değişimi (**İstirahat:** İstirahat sırasında alınan değerler, **Yüksek:** yüksek doz dobutamin sırasında alınan değerler)

Gruplar arasında istirahatte SSS indeks değerlerinde üç segment için anlamlı farklılık izlenmedi (tablo 9). Yüksek doz dobutamin sonrası kritik grupta toplam 34 segmentte SSS gelişirken, kritik olmayan grupta toplam 10 segmentte SSS gelişmiştir (şekil 12). Düşük ve yüksek dozda üç segment için de kritik grupta kritik olmayan gruba göre ortalama SSS indeks değerlerinde anlamlı artış izlendi (tablo 9).

Tablo 9: DSE safhalarına ve segmentlere göre SSS indeks değerleri

Sistol sonu strain index		Kritik olan grup (n=16)	Kritik olmayan grup (n=15)	P
Segment	Dobutamin			
Bazal	İstirahat	0,04 ± 0,09	0,01 ± 0,05	0,325
	Düşük Doz	0,22 ± 0,15	0,03 ± 0,11	0,002
	Yüksek doz	0,23 ± 0,18	0,02 ± 0,04	0,001
Orta	İstirahat	0,10 ± 0,17	0,03 ± 0,13	0,122
	Düşük Doz	0,17 ± 0,21	0,01 ± 0,03	0,001
	Yüksek doz	0,29 ± 0,21	0,08 ± 0,17	0,005
Apikal	İstirahat	0,03 ± 0,04	0,01 ± 0,04	0,241
	Düşük Doz	0,18 ± 0,23	0,03 ± 0,10	0,007
	Yüksek doz	0,20 ± 0,18	0,04 ± 0,12	0,030



Şekil-12: Yüksek doz dobutamin ile SSS gelişen segment sayıları

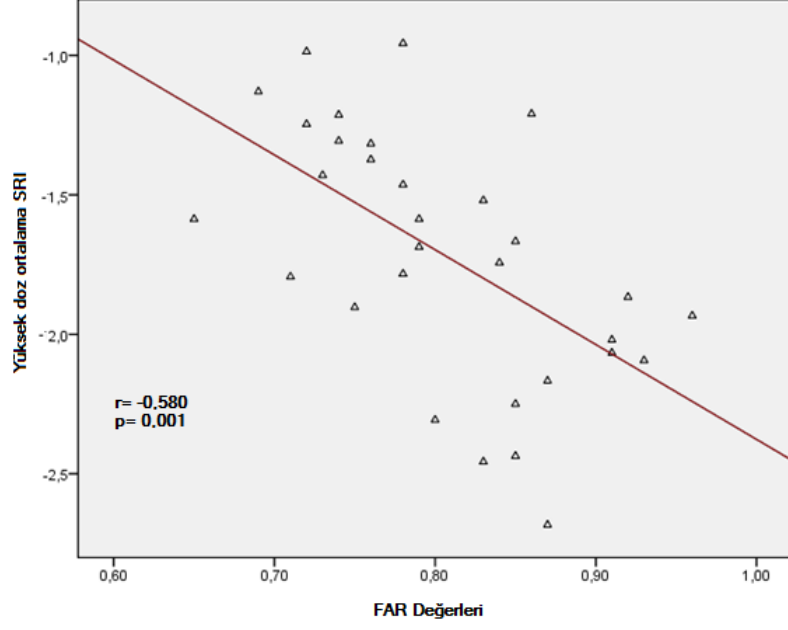
Başlangıç KYABP değerleri arasında kritik ve kritik olmayan grup arasında anlamlı farklılık yoktu (4422 ± 2828 pg/ml karşı 3777 ± 2540 pg/ml, $p=0,510$, sırasıyla). DSE sonrası 4 saatte kritik grupta KYABP değerlerinde artış gözlenirken, kritik olmayan grupta azalma izlendi ve bu değişiklikler anlamlı değildi (4422 ± 2828 karşı 4783 ± 3708 pg/ml ve 3777 ± 2540 karşı 3183 ± 1721 pg/ml, $p=0,479$ ve $p=0,097$, sırasıyla) . Bu değişiklik gruplar arasında da istatiks olarak anlamlı değildi ($p=0,138$) (tablo 10). Başlangıç ve DSE sonrası 4 saat KYABP değişimi kritik olan grupta 360 ± 1985 pg/ml iken kritik olmayan grupta -593 ± 1292 pg/ml idi. Bu fark istatiks olarak farklı değildi ($p=0,126$).

Tablo 10: Başlangıç ve DSE sonrası 4 saat KYABP ve değişim değerleri.

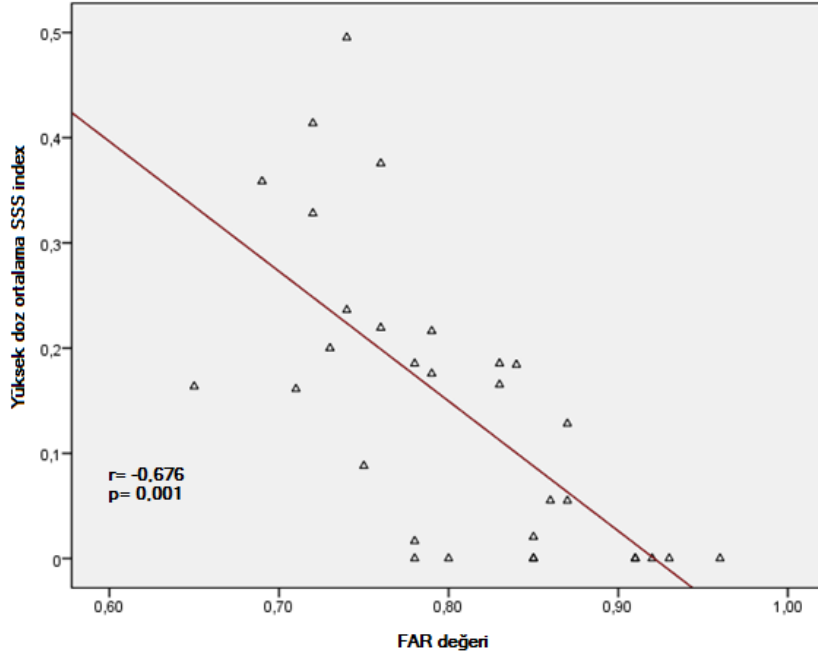
	Kritik olan grup (n=16)	Kritik olmayan grup (n=15)	p
Başlangıç KYABP (pg/ml)	4422 ± 2828	3777 ± 2540	0.510
DSE Sonrası 4. Saat (pg/ml)	4783 ± 3708	3183 ± 1721	0.138
Bazal ve 4. Saat Değişim (pg/ml)	360 ± 1985	-593 ± 1292	0.126

KYABP: Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein

Yüksek dozda bazal, orta ve apikal segmentlerin ortalama SR ve SSS indeks değerlerinin FAR değerleri ile iyi kolerasyon gösterdiği bulundu ($r=-0,580$, $r=-0,676$, $p=0,001$, $p=0,001$, sırasıyla) (Şekil 13 ve 14). DSE sonrası 4. Saat KYABP ve KYABP değişimi ile FAR değerleri arasında ise anlamlı kolerasyon izlenmedi ($r=-0,059$, $r=-0,176$, $p=0,751$, $p=0,345$, sırasıyla).



Şekil-13: Yüksek doz dobutamin safhasında her 3 segment için ortalama SR değerleri ile FAR değerleri arasındaki kolerasyon

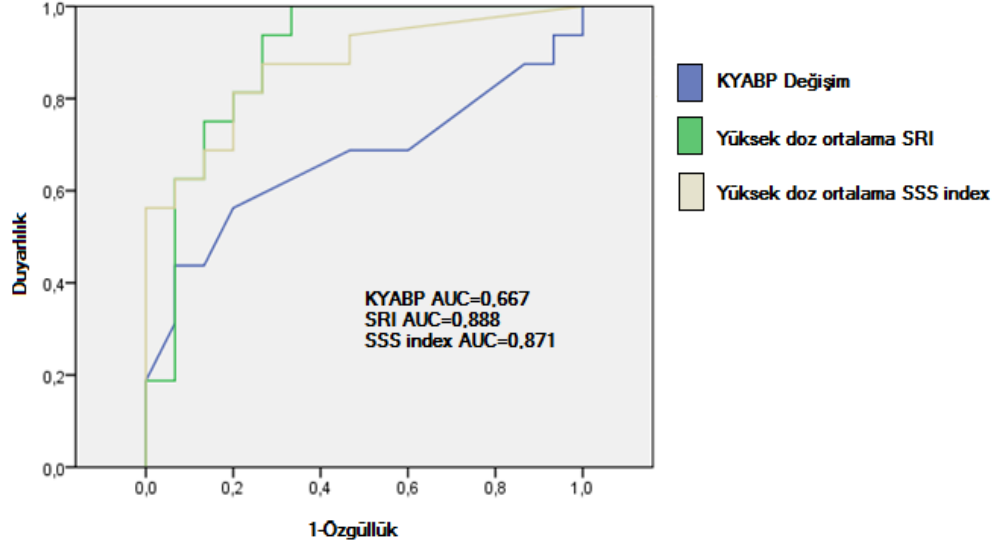


Şekil-14: Yüksek doz dobutamin safhasında her 3 segment için ortalama SSS indeks değerleri ile FAR değerleri arasındaki kolerasyon

Yüksek dozda bazal, orta ve apikal segmentlerin ortalama SR, SSS indeks ve KYABP değişim değerleri için FAR değerinin kritikliğini gösteren ROC analizi yapıldı (şekil 15). ROC eğrilerinden hesaplanan -1,71 ortalama SR kesim değeri %81 duyarlılığa ve %80 özgülüğe sahiptir. SSS indeksi için 0,14 kesim değeri %81 duyarlılığa ve %80 özgülüğe sahiptir. 320 pg/ml KYABP değişim değeri %56 duyarlılığa, %80 özgülüğe sahiptir (tablo 11). Her üç değer için ROC analizinde bulunan eğri altındaki alanlar, pozitif ve negatif öngörü değerleri tablo 11’de verilmiştir. SR ve SSS index pozitifliği, kritikliği %92 öngörürken, üç parametrenin pozitifliği, kritikliği %100 öngörmektedir.

Tablo 11: Kritikliği tahmin etmede SR, SSS index ve KYABP değişim değerleri

	Sistol sonu strain index	Strain rate ortalama	KYABP değişimi
Duyarlılık %	81	81	56
Özgülük %	80	80	80
Pozitif öngörü %	81	81	75
Negatif öngörü %	80	80	63
Eğri altındaki alan	0,871	0,888	0,667



Şekil-15: SR,SSS index ve KYABP değişiminin kritikliği tahminde ROC eğrisi (KYABP: Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein, SR: strain rate, SSS: sistol sonu strain, AUC: eğri altındaki alan)

5. TARTIŞMA

Kararlı anjina pektoris'te, medikal ve revaskularizasyon olmak üzere iki önemli tedavi seçeneği vardır (3). KAP'ta uygun medikal tedavi ile mortalite ve morbiditeyi önlemek mümkündür. KAP'ta medikal tedaviye yanıtız semptomların olması, tanıda belirsizlik olması, sol ventrikül EF'sinin azalması veya invaziv olmayan testlerde yüksek riskli hastalarda KAG uygulanmaktadır (2). KAG sonucuna göre revaskularizasyon kararı verilmektedir. Çoğu zaman revaskularizasyon kararı verilirken lezyonun fonksiyonel darlık oluşturup oluşturmadığı araştırılmamaktadır (74,94). Fonksiyonel darlık oluşturmayan koroner lezyonlara müdahale sadece medikal tedaviye göre daha kötü klinik sonuçlarla ilişkilidir (95). Bu yüzden koroner lezyonların fonksiyonel olarak değerlendirilmesi önemlidir. Koroner lezyonların fonksiyonel öneminin belirlenmesinde FAR altın standard yöntem olarak kabul edilmektedir (7). Bu çalışmada orta dereceli koroner arter lezyonların DSE'deki strain değerleri ve DSE öncesi ve sonrası KYABP ile FAR arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışmamızda FAR değerleri ile DSE'deki SRve SSS indeks değerlerin iyi kolere olduğu bulunmuştur. SSS indeks veya SR değerlerine bakılarak lezyonun kritik olduğunu %81 duyarlılıkla ve %80 özgüllükle ile tahmin edilebilmektedir. Geleijne ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış oldukları metaanalize göre DSE koroner arter hastalığını göstermede % 81 duyarlı ve %82 özgül bulunmuştur (96). Bu metaanalize çoklu ve tekli damar KAH hastaları alınmıştır. Bu metaanalizde tek damar KAH için

sensivite %72'ye düşmektedir. Ayrıca bu metaanalize katılan çalışmalarda sadece orta dereceli koroner lezyonlar değil ciddi koroner lezyonlar da bulunmaktadır. Bizim çalışmamıza katılan hastaların hepsinde tek damarında orta dereceli lezyon bulunmaktadır. Çalışmamızda bulunan sensivite ve spesifite değerleri bu metaanalizdeki tek damar KAH için verilen değerlerden daha iyi olduğu görülmektedir. Bunun sebebi metaanalizdeki çalışmaların çoğunda DSE'nin görsel değerlendirilmiş olması olabilir.

Strain ve SR ekokardiyografi miyokardın kasılma ve deformasyonu ölçmede faydası kanıtlanmış araçlardır (97). Dobutamin ile kalp iş yükünün artırılması esasına dayanan klasik DSE'de doku Doppler bazlı strain ve SR değerlerinin miyokard iskemisini ve canlılığını gösterimini kolaylaştırdığı gösterilmiştir (11,98). İskemi ve canlılığı öngörmeye strain ve SR değerleri birçok çalışmada görsel değerlendirmeye göre daha iyi sonuçlar vermiştir (99,100). Ayrıca görsel değerlendirme kişiden kişiye değişir ve yoruma açıktır (101). Strain ve SR ise daha objektif değerlendirme sağlamaktadır (102). Bizim çalışmamızda bulunan SSS indeks ve SR için bulunan özgüllük ve duyarlılık değerleri DSE'de strain ve SR uygulamasının yararlı olabileceğini ortaya koymaktadır.

Halen stress ekokardiyografi sıklıkla görsel değerlendirilmektedir. Görsel değerlendirme duvar hareketleri ve kalınlaşmasını baz almaktadır (38). Fakat insan gözü farklı iskemik bölgelerde gelişen kompleks değişiklikleri tespit etmekte yetersiz kalabilir. 90 msn'den az süren hareketler göz ile algılanamaz (103). Sistol sonu kısılma gibi iskemi belirteci olan 50-60 msn süreli duvar hareketleri görsel olarak değerlendirilemez (99). Strain eko bu gibi duvar hareketlerinin belirlenmesini sağlamaktadır (104). Görsel değerlendirme kısa aks fonksiyonlarını değerlendirilirken longitudinal strain ve SR görüntüleme uzun eksen fonksiyonlarının da değerlendirilmesini sağlamaktadır (99). Dumesnil ve arkadaşların yapmış olduğu çalışmaya göre sol ventrikül uzun eksen fonksiyon bozukluğu EF'de %40'lık azalmaya yol açarken, kısa eksen fonksiyonlarının azalması sadece %15-20 'lik bir EF azalmasına yol açmaktadır (105). Bu nedenlerden dolayı longitudinal strain ve SR değerlendirme görsel değerlendirmeye göre avantaj sağlamaktadır. Ancak doku Doppler bazlı strain değerlerinin açı bağımlı olması ve yüksek doz dobutamin sırasında gürültünün fazla olması değerlendirmede güçlükler neden olmaktadır (99).

Sonuç olarak önceki yapılmış çalışmalarda, strain ve SR görüntülemenin görsel değerlendirmeye göre benzer veya daha iyi sonuçları olduğu bulunmuştur.

Voight JU ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınlanan çalışmasında 44 KAH'dan şüphelenilen hasta çalışmaya alınmıştır (63). Miyokard perfüzyon sintigrafisinin altın standard alındığı çalışmada SR değerlerinin görsel değerlendirmeye göre KAH'ı tespit etmede duyarlılık ve özgüllüğü %81/82 'den %86/90'a çıkarttığı bulunmuştur. Bir diğer çalışmada 150 hastaya DSE yapılmıştır (106). DSE'ler görsel, doku Doppler bazlı strain ve iki boyutlu görüntü bazlı strain ile değerlendirilmiştir. Anjiografinin altın standard alındığı bu çalışmada görsel ve doku Doppler bazlı strain değerlendirme benzer sensitivite değerlerine sahipken iki boyutlu görüntü bazlı strain değerlendirme daha düşük sensitivite değerine sahip çıkmıştır (%75, %74, %69, sırasıyla). Weidemann ve arkadaşlarının yaptığı diğer çalışmada 30 tek ve çok damar KAH hastasına DSE yapılmıştır (107). Koroner lezyonlar FAR ile değerlendirilmiştir. Kritikliği göstermede SR değerlendirme görsel değerlendirmeye göre duyarlılığı %80'den 89'a, özgüllüğü %67'den 89'a yükseltmiştir. Dağdelen ve arkadaşların yapmış olduğu çalışmada FAR ile doku Doppler ve strain değerlerinin kolerasyonuna bakılmıştır (108). FAR değerleri ile SR değerleri arasında kolerasyon bulunamazken pik strain değerlerinde güçlü kolerasyon bulunmuştur. Bu çalışmaya alınan hasta sayısının az olması (n=17), SSS bakılmaması ve duyarlılık /özgüllük değerlerinin hesaplanmaması çalışmanın zayıf yönleri olarak görülmektedir. Bizim çalışmamızda SR ve SSS indeksin %81 duyarlılığa, %80 özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamıza alınan hastalar tek damar, orta dereceli koroner lezyona sahip olmalarına rağmen duyarlılık ve özgüllük değerleri önceki çalışmalarla benzerdir.

Çok damar ve yaygın KAH bulunan hastalarda DSE duyarlılığının arttığı bulunmuştur (109). Tek damar hastalarında duyarlılık %72 bulunurken çok damar hastalarında oran %87'ye çıkmaktadır (96). Gaibazzi N. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada stres ekokardiyografinin orta dereceli lezyonlarda duyarlılığını % 37 bulunmuştur (109). Ancak literatürde genel olarak KAH için belirlenen eşik darlık derecesine göre duyarlılığın değiştiği bulunamamıştır (96). Literatürde bazı çalışmalar daraltıcı KAH olarak eşik değerini %50 alırken bazı çalışmalar %70 almıştır. İki eşik değerini kullanan çalışmalar arasında duyarlılık için fark

bulunmamıştır (96). Fakat bu çalışmalarda %50 ve %70 arasında darlık bulunan hastalar tüm hastaların % 9'nu oluşturmaktadır (96). Yani literatürde orta dereceli koroner lezyonların DSE ile değerlendirilmesi yeterince çalışılmamıştır. Bizim çalışmamızda tüm hastalar tek damar ve darlık derecesi %70'in altında idi. Bu veriler ışığında çalışmamızda bulunan duyarlılık değerleri, tek damar ve orta dereceli lezyonların değerlendirilmesinde DSE'deki strain değerlerinin faydalı olduğunu göstermektedir.

Revaskülarizasyonda asıl hedef miyokard iskemisi (5). İskemi oluşturmamayan damarların revaskülarize edilmesinin sağ kalım üzerine olumsuz etkisi vardır (5). Bu durum koroner lezyonların fonksiyonel özelliğini en iyi gösteren FAR'ın kullanıldığı iki büyük randomize çalışma ile kanıtlanmıştır. Pijls NH ve arkadaşlarının 325 hastayla yapmış olduğu çalışmada FAR değeri 0,75 üzerinde olan PKG yapılan ve yapılmayan hastalar arasında 5 yıllık takipte istenmeyen kardiyak olaylarda PKG yapılmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı olmayarak daha iyi olduğu bulunmuştur (%3,3 karşı %7,9, p=0,21) (79). Yine Pijls NH ve arkadaşlarının 1005 hasta ile yapmış olduğu çalışmada çok damar hastalığına sahip hastalarda anjiyografik ve FAR klavuzluğunda revaskülarizasyonun 2 yıllık sonuçları araştırılmıştır (95). FAR klavuzluğunda revaskülarizasyon uygulanan grupta FAR değeri 0,80 üzerinde olan hastalarda PKG ertelenmiş, 0,80 altında olanlara ise ilaç kaplı stent kullanılarak PKG uygulanmıştır. Sonuç olarak FAR klavuzluğunda PKG uygulanan hastalarda istenmeyen kardiyak olay anjiyografi klavuzluğunda PKG uygulanan gruba göre %22,4'ten %17,9'a istatistiksel olarak anlamlı olmayarak düşmüştür (p=0,08). Bu sonuçlar ışığında FAR değeri kritik olmayan hastaların medikal takibi iyi prognozlidir.

Uzun dönem takipte istenmeyen kardiyak olaylar için stres ekokardiyografinin yeri iyi belirlenmiştir (110). Strain değerlerinin kullanıldığı iki çalışma ile negatif stres testi olanlarda kardiyak prognozun iyi olduğu gösterilmiştir. Mastouri R ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada 358 hastaya stress ekokardiyografi yapılmıştır (111). Hastalar ortalama 10,7 ay takip edilmiş ve istenmeyen kardiyak olay gelişen ve gelişmeyen hastaların stres ekokardiyografik özellikleri karşılaştırılmıştır. Bakılan farklı parametreler içinde anatomik M-mode ile ölçülen SR değerlerinin istenmeyen kardiyak olay gelişen hastalarda anlamlı olarak fazla

olduğu bulunmuştur. Bu çalışma stres ile SR değerlerinin yükselmesinin ilerki prognozunu iyi olacağını göstermesi açısından anlamlıdır. Bjork Ingul ve arkadaşlarının 646 DSE yapılan hastayı ortalama 5,2 yıl takip ettiği çalışmada SR, sistolik strain ve görsel değerlendirme yapılmıştır (112). Takip sonunda pik strese ölçülen SR değerinin -1,21'in üzerinde olması ileride gelişecek istenmeyen kardiyak olayların bağımsız bir belirteci olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda kritik grupta SR değerlerinin kritik olmayan gruba göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Ayrıca pik stres sırasındaki SR değerleri ve FAR değerleri arasında iyi kolerasyon bulunmuştur. FAR ve SR değerlerinin prognozu göstermede iyi birer parametre olduğu göz önünde bulundurulursa, bizim çalışmamızda bulunan stres sonrası ortalama SR değerinin -1,71'den büyük olması ileride gelişecek istenmeyen kardiyak olayların iyi bir göstergesi olabileceğini göstermektedir.

Akut iskeminin en iyi göstergesi birçok çalışmada SSS indeksi olarak bulunmuştur (58). Ani gelişen iskemide, iskemik bölgede aort kapak kapandıktan sonrasına geciken gevşeme bozukluğu gelişir. Bu duruma sistol sonu kısalma denir. Strain ekokardiyografide SSS gelişmesi olarak bulunur. SSS iskeminin erken belirteci olarak kullanılmaktadır. Kukulski ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada SSS indeksin akut iskemiye en iyi tahmin eden parametre olduğu bulunmuştur (52). PKG sırasında PKG balonu ile tam obstrüksiyon geliştikten sonra yapılan ekokardiyografide longitudinal eksende eşik değeri 0,25 SSS indeksin iskemiye %95 duyarlılıkla ve %89'luk özgüllükle tahmin etmiştir. Bizim çalışmamızda da SSS indeksin kritik grupta anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca 0,14'lük eşik değerinin kritikliği %81 duyarlı, %80 özgül olarak tahmin ettiği ortaya konulmuştur. Bizim çalışmamızın eşik değerinin ve duyarlılık/özgüllük değerlerinin düşüklüğü ise lezyonların orta dereceli olmasına bağlanabilir.

Çalışmamızda araştırılan diğer konu ise DSE sonrası KYABP seviyelerinin değişimiydi. KYABP, AKS'nin acil polikliniklerinde tanısında son derece faydalı bir belirteç olduğu birçok çalışmada kanıtlanmıştır (113,114). KYABP, miyokard hasarında duyarlı ve hızlı şekilde yükselmektedir(115). Ayrıca troponin T negatif olan AKS hastalarında yükseldiği Liyan C. ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (116). Bu çalışmada KYABP'nin duyarlı şekilde yükselmesi, nekroz olmadan iskeminin neden olduğu hücre zarı geçirgenliğinin artmasına bağlı sitoplazmada

yoğun miktarda bulunan ve küçük moleküler yapıya sahip olan KYABP'nin kana çıkmasına bağlanmıştır. Bu durum nekroz olmadan da sadece iskemi ile KYABP seviyesinin kanda yükselebileceğini hipotezlemektedir. Bu hipotezden yola çıkılarak, KAH tanısında uygulanan stres testlerinde KYABP seviyelerinin ölçümü stres testlerinin tanısal özelliğini artırabileceği çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır.

Egzersiz stres testinde KYABP seviyelerinin araştırıldığı iki çalışmada KYABP seviyelerinde artış tespit edilememiştir. Schulz O. ve arkadaşlarını stabil anginalı 47 hastaya egzersiz stres testi ve sonrasında KAG yapmıştır (23). Tüm hastalardan egzersiz stres testi öncesi, sonrası 3. ve 5. saatlerde cTnI, KYABP, glikojen fosforilaz BB izoenzimi ölçülmüştür. KAH tespit edilen 33 hasta ve normal koroner tespit edilen 14 kontrol grubu hastasında karşılaştırıldığında KYABP test sonrası değerlerde, test öncesi değerlere göre artış saptanmamıştır. Arı H. ve arkadaşlarının yapmış olduğu diğer çalışmaya 26 KAH bulunan ve 21 normal koroner artere sahip hasta alınmıştır (24). Egzersiz stres testi öncesi, testten sonra 10-15 dakikada, 1. saatte ve 3. saatte kan örnekleri alınmıştır. Her iki grupta da başlangıç ve 3. saat KYABP değerlerinde anlamlı düşme saptanmıştır. Ayrıca bu düşüş KAH grubunda normal koroner arter grubuna göre anlamlı şekilde fazla olduğu bulunmuştur. Bu durum egzersiz sonrası gelişen proteinüriye bağlanmıştır. KAH grubunda daha fazla düşüş izlenmesi ise bu gruptaki hastalarda daha fazla oksidatif stres olmasına yada daha fazla diyabetik hasta bulunmasına bağlanabileceği söylenmektedir. Her ne kadar bu çalışmalarda KYABP seviyeleri egzersiz testinin tanısal duyarlılığına katkıda bulunmadığı ortaya kalsa da, KYABP seviyeleri DSE sonrası yeterince araştırılmamıştır.

30 hastanın alındığı bir çalışmada DSE öncesi ve bir saat sonrasındaki KYABP seviyeleri karşılaştırılmıştır (25). DSE'nin pozitif olduğu 8 hastada, DSE negatif olan 22 hastaya göre anlamlı şekilde KYABP yükselmesi izlenmiştir. Fakat bu çalışmada hasta sayısının az olması, KAH tanısı için KAG yapılmaması ve KYABP pozitifliği için eşik değer oluşturulmaması çalışmayı kısıtlamaktadır. Sabatine ve arkadaşlarının yapmış olduğu iki çalışmada ise farmakolojik stres testinde NT-pro-BNP'nin ve ultra duyarlı troponin'nin KAH ciddiyeti ile kolere şekilde arttığı tespit edilmiştir (15,16). Bilgilerimize göre, bizim çalışmamız DSE'de KYABP'nin KAG ve FAR ile ilişkisinin incelendiği ilk çalışmadır. Bizim çalışmamızda KYABP

değerinde kritik grupta anlamlı olmayan yükselme, kritik olmayan grupta ise anlamlı olmayan azalma tespit edilmiştir. Bu sonuçlar egzersiz testi ile yapılan çalışmada bulunan sonuçlardan farklıdır. Bu durum dobutamin stresi ile egzersiz yapmanın farklı fizyolojik mekanizmalar oluşturmaya bağlanabilir. Dobutamin, β_1 reseptörlerine spesifik olması nedeniyle sadece kalpte iskemik durum oluşturmaktadır (41). Treadmill egzersiz testinde ise birçok kas grubu kullanılmakta ve sistemik bir yanıt oluşmaktadır. Treadmill egzersiz testi sonrası glomerüler proteinüri olduğu gösterilmiştir (117). Bu proteinüri KYABP gibi 20 kDa'dan küçük proteinlerin atılmasına neden olmaktadır. Dobutamin ile kalbe spesifik stres verilmesi egzersiz sırasında gelişen proteinürinin oluşmasını azaltabilir yada engelleyebilir. Bu yüzden DSE ile KAH bulunan hastalarda, egzersiz testine göre daha anlamlı KYABP artışı gelişmiş olabilir.

Bizim çalışmamızda KYABP seviyelerinde kritik grupta artış, kritik olmayan grupta ise azalma izlendi. Bu değişiklikler her iki grupta da anlamlı değildi. Kritik olmayan grupta gelişen azalma stres ile gelişen proteinüriye bağlanabilir. Kritik grupta anlamlılığa ulaşmayan KYABP yüksekliği lezyonların orta seviyeli olması ile ilişkili olabilir. Kliniğimizde egzersiz testi sonrası İMA ve troponin T'nin araştırıldığı iki ayrı çalışma yapılmıştır (14,17). Bu çalışmalarda yaygın KAH bulunan veya egzersiz testinde yüksek riskli olan hastalarda daha fazla troponin ve İMA artışı olmuştur. Egzersiz testi sonrası kanda iskemi belirteçlerinin yükselmesi yaygın KAH ile müspet ilişkili olduğu düşünülmektedir. KYABP seviyeleri daha yaygın KAH olan hastalarda DSE sonrası daha fazla yükseleceği düşünülebilir. Bu yüzden daha yaygın KAH hastalarının olduğu hasta popülasyonunda DSE sonrası KYABP seviyelerinin araştırılması faydalı olabilir.

Çalışmamız DSE'de strain ve SR görüntülemenin kullanılmasının orta dereceli koroner arter lezyonlarının değerlendirilmesinde uygun ve güvenilir olduğunu ortaya koymaktadır. Orta dereceli lezyonların DSE ile değerlendirilmesi FAR ile değerlendirmeye göre invaziv olmayan ve ucuz bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Günlük hayatta DSE en sık KAH tanısı için uygulanmaktadır. Bizim çalışmamızdaki hasta grubu muhtemelen KAH'da tespit edilmesi en zor grubu oluşturmaktadır. Bu durum, genel popülasyonda tıkaçıcı KAH tespiti için DSE'de strain ve SR görüntülemenin kullanılmasının daha iyi sonuçları olabileceğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda KYABP için belirlenen 320 pg/ml'lik eşik değerinin pozitif öngörü değeri %75 bulunmuştur. Ayrıca SR ve SSS indeks ile kombine edilmesi durumunda pozitif öngörü değeri %100'e ulaşmaktadır. Bu sonuçlar KYABP değerlerinin DSE'de kullanılması açısından umut vericidir. Ancak daha yaygın KAH'a sahip hastaların da olduğu daha geniş popülasyonda araştırma yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı noktası hasta sayısıdır. Daha geniş popülasyon ile yapılacak çalışmalar DSE'de strain ve SR görüntüleme hakkında daha net bilgiler verecektir. KYABP'nin DSE'deki yeri, daha geniş popülasyonda araştırılması gerekmektedir. Doku Doppler bazlı strain görüntüleme açığı değişikliklerinden etkilenmektedir (51). İki boyutlu görüntüleme bazlı strain görüntüleme bu konuda üstünlük sağlamaktadır. Orta dereceli lezyonlarda iki boyutlu görüntü bazlı strain değerlendirme ile FAR ilişkisinin araştırılması faydalı olacaktır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya alınan 31 hastadan 16'sı kritik, 15 kritik olmayan FAR değerlerine sahipti.
2. İki grup arasında bazal karakteristik özellikler açısından anlamlı farklılık yoktu.
3. İki grup arasında başlangıçta doku Doppler, strain, SR ve SSS indeks değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu.
4. Dobutamin stresi ile iki grup arasında doku Doppler değerleri arasında anlamlı farklılık yoktu.
5. Dobutamin stresi ile kritik grupta bazal ve apikal segmentlerde anlamlı olarak strain değerleri daha düşüktü.
6. Dobutamin stresi ile kritik grupta tüm segmentlerde SR değerleri anlamlı olarak daha düşüktü.
7. Dobutamin stresi ile kritik grupta tüm segmentlerde SSS indeks anlamlı olarak yüksekti.
8. KYABP değerleri iki grupta başlangıçta benzerdi.
9. SR ve SSS indeks ile FAR arasında iyi kolerasyon izlendi.
10. DSE sonrası kritik grupta KYABP artarken, kritik olmayan grupta azalma izlendi. Bu değişiklikler her iki grupta da anlamlı değildi.
11. KYABP değişim değerleri iki grup arasında anlamlı değildi.

12. -1,71 SR ve 0,14 SSS indeks eşik değerleri kritikliği %81 duyarlı %81 ve %80 özgül olarak tahmin etmektedir.

13. KYABP 320 pg/ml eşik değeri kritikliği %56 duyarlı ve % 80 özgül olarak tahmin etmektedir.

Sonuç olarak çalışmamız, orta dereceli koroner lezyonların değerlendirilmesinde DSE'deki strain görüntüleme kullanılmasının kullanışlı ve kantitatif değerler verdiğini ortaya koymaktadır. Strain değerleri yüksek duyarlılık ve özgüllük sunmaktadır. FAR ile yüksek kolerasyon sunmaktadır. Birçok hastada koroner lezyonların fonksiyonel değerlendirilmesinde, strain görüntülemenin uygulandığı DSE kullanılabilir. DSE öncesi ve sonrası KYABP değerleri ise umut vaad edicidir. Ancak bu konuda yapılacak daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM et al. Heart disease and stroke statistics—2010 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121:e46
2. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume, 9th Edition Expert Consult Premium Edition, pp. 1210-56.
3. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). *Eur Heart J.* 2006 ;27:1341-81.
4. Rihal CS, Raco DL, Gersh BJ, Yusuf S. Indications for coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention in chronic stable angina: review of the evidence and methodological considerations. *Circulation* 2003;108:2439–45.
5. Falk V, Folliguet T, Garg S, Huber K, James S, Knuuti J et al. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS); European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), Guidelines on myocardial revascularization. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010 ;38 Suppl:S1-S52
6. Botman KJ, Pijls NH, Bech JW, Aarnoudse W, Peels K, van Straten B et al. Percutaneous coronary intervention or bypass surgery in multivessel disease? A tailored approach based on coronary pressure measurement. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004;63:184–91.
7. Koolen JJ, Pijls NH. Coronary pressure never lies. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2008 Aug 1;72(2):248-56.

8. Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ et al. ACC/AHA Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Application of Echocardiography). Developed in collaboration with the American Society of Echocardiography. *Circulation* 1997;95:1686–744.
9. Roger VL, Pellikka PA, Oh JK, Miller FA, Seward JB, Tajik AJ. Stress echocardiography. Part I. Exercise echocardiography: techniques, implementation, clinical applications, and correlations. *Mayo Clin Proc.* 1995 ;70:pp 5-15
10. Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT, Cornel JH, Rambaldi R, Salustri A et al. Cardiac imaging for risk stratification with dobutamine-atropine stress testing in patients with chest pain. Echocardiography, perfusion scintigraphy, or both? *Circulation* 1997;96:137–47.
11. Pellikka PA. Stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease: progress towards quantification. *Curr Opin Cardiol* 2005; 20: 395-8.
12. Teske AJ, De Boeck BWL, Melman PG, Sieswerda GT, Doevendans PA, Cramer MJ. Echocardiographic quantification of myocardial function using tissue deformation imaging, a guide to image acquisition and analysis using tissue Doppler and speckle tracking. *Cardiovasc Ultrasound* 2007; 5: 27-46.
13. Staub D, Nusbaumer C, Zellweger MJ, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the detection of myocardial ischemia. *Am Heart J.* 2006 Jun;151:1223-30
14. Eryol NK, Başar E, Ozdoğru I, Cicek Y, Abaci A, Oğuzhan A. Should troponin-T be assessed during exercise stress testing in patients with stable angina pectoris? *Anadolu Kardiyol Derg.* 2002;2:132-7.
15. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Jarolim P, Braunwald E. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischaemia using an ultrasensitive assay: results from TIMI 35. *Eur Heart J.* 2009 ;30:162-9

16. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Omland T, Desai MY, Tanasijevic M et al. Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2004 16;44:1988-95.
17. Kalay N, Cetinkaya Y, Basar E Muhtaroglu S, Ozdogru I, Gul A et al. Use of ischemia-modified albumin in diagnosis of coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2007 ;18:633-7.
18. Dekker MS, Mosterd A, van 't Hof AW, Hoes AW. Novel biochemical markers in suspected acute coronary syndrome: systematic review and critical appraisal. *Heart.* 2010 ;96:1001-10.
19. Glatz JF, van Bilsen M, Paulussen RJ, Veerkamp J, 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;961:148– 52.
20. Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K, Nishimura S, Kawamura K. Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 1991;24:195– 201.
21. Nakata T, Hashimoto A, Hase M, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Human heart-type fatty acidbinding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology* 2003;99:96–104.
22. McMahon CG, Lamont JV, Curtin E, McConnell RI, Crockard M, Kurth MJ et al. Diagnostic accuracy of heart-type fatty acid-binding protein for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med.* 2012; 30:267-74.
23. Schulz O, Paul-Walter C, Lehmann M, Abraham K, Berghöfer G, Schimke I et al. 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;100:764-9
24. Arı H, Tokaç M, Alihanoglu Y, Kiyıcı A, Kayrak M, Arı M et al. Relationship between heart-type fatty acid-binding protein levels and coronary artery disease in exercise stress testing: an observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2011;11:685-91.

25. Akıncı S. Dobutamin stres ekokardiyografide iskemi varlığı ile stres sonrası serum kalp yağ asidi bağlayıcı protein düzeyi değişimi arasındaki ilişki. Tıpta uzmanlık tezi, <http://tez2.yok.gov.tr/>
26. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B ve ark: On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29:8-19
27. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): Developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: Endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. Circulation 2007; 116:e148.
28. Petersen S, Peto V, Rayner M, Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A et al. European Cardiovascular Disease Statistics. <http://www.heartstats.org/uploads/documents%5CPDF.pdf2005>
29. Ford ES, Capewell S. Coronary heart disease mortality among young adults in the U.S. from 1980 through 2002: Concealed leveling of mortality rates. J Am Coll Cardiol 2007; 50:2128.
30. Arena R, Myers J, Williams MA, Gulati M, Kligfield P, Balady GJ et al. Assessment of functional capacity in clinical and research settings: A scientific statement from the American Heart Association Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology and the Council on Cardiovascular Nursing. Circulation 2007; 116:329.

31. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002; 106:1883-92.
32. Gibbons RJ: Noninvasive diagnosis and prognosis assessment in chronic coronary artery disease: Stress testing with and without imaging perspective. *Circ Cardiovasc Imaging* 2008; 1:257.
33. Ashley EA, Myers J, Froelicher V. Exercise testing in clinical medicine. *Lancet* 2000;356:1592–97.
34. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J* 2003;24:789–800.
35. Oğuzhan A, Kisacik HL, Ozdemir K, Altunkeser BB, Durmaz T, Altinyay E et al. Comparison of exercise stress testing with dobutamine stress echocardiography and exercise technetium-99m isonitrile single photon emission computerized tomography for diagnosis of coronary artery disease. *Jpn Heart J.* 1997 ;38:333-44.
36. Olmos LI, Dakik H, Gordon R, Dunn JK, Verani MS, Quiñones MA et al. Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise 201Tl, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1998;98:2679–86.
37. Beleslin BD, Ostojic M, Stepanovic J, Djordjevic-Dikic A, Stojkovic S et al. Stress echocardiography in detection of myocardial ischemia. *Circulation* 1994; 90: 1168-76.
38. Picon E. Stress echocardiography. From pathophysiological toy to diagnostic tool. *Circulation* 1992;85:1604-12.
39. Myers J, Froelicher VF. Optimizing the exercise test for pharmacological investigations. *Circulation* 1990; 82:1839-46.

40. Marwick HT. Current status of stress echocardiography for diagnosis and prognostic assessment of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 1998;9:411–26.
41. Tuttle RR, Mills J. Dobutamin Development Of A New Catecholamine To Selectively increase Cardiac Contractility. *Circulation* 1975;36:185.
42. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischaemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146-9.
43. Akosah KO, Porter T, Simon R, Funai JT, Minisi AJ, Mohanty PK. Ischemia-induced regional wall motion abnormality is improved after coronary angioplasty: demonstration by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 584-9.
44. McNeill AJ, Fioretti PM, El-Said ESM, Salustri A, de Feyter PJ, Roelandt JRTC. Dobutamine stress echocardiography before and after coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1992; 69: 740-5.
45. Voigt J, Nixdorff U, Bogdan R, Exner B, Schmiedehausen K, Platsch G et al. Comparison of deformation imaging and velocity imaging for detecting regional inducible ischemia during dobutamine stress echocardiography. *Eur Heart J* 2004; 25: 1517-25.
46. Bach DS, Armstrong WF, Donovan CL, Muller DWM. Quantitative Doppler tissue imaging for assessment of regional myocardial velocities during transient ischemia and reperfusion. *Am Heart J* 1996; 132: 721-5.
47. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T, editors. *Feigenbaum's Echocardiography*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 446-7.
48. Marwick TH. Measurement of strain and strain rate by echocardiography: Ready for prime time? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1313-27.
49. Abraham TP, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Belohlavek M, Seward JB. Strain rate imaging for assessment of myocardial function: results from a clinical model of septal ablation. *Circulation*. 2002;105:1403-6.

50. Hashimoto I, Li X, Hejmadi Bhat A, Jones M, Zetts AD, Sahn DJ. Myocardial strain rate is superior method for evaluation of left ventricular subendocardial function compared with tissue Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:1574-83.
51. Nurkalem Z, Orhan A.L, Eren M. Strain ve Strain Rate Görüntüleme: Temel ve Klinik Kullanımı. *MN Kardiyoloji*.2007. p 424-31.
52. Kukulski T, Jamal F, Herbots L, D'hooge J, Bijmens B, Hatle L et al. Identification of acutely ischemic myocardium using ultrasonic strain measurements. A clinical study in patients undergoing coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:810-9.
53. Jamal F, Kukulski T, Strotmann J, Szilard M, D'hooge J, Bijmens B et al. Quantification of the spectrum of changes in regional myocardial function during acute ischemia in closed chest pigs. An ultrasound strain rate an strain study. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14:874-84.
54. Bijmens BH, Strotmann J, Weidemann F, Claus P, Jamal F, Sutherland GR. Investigating cardiac functions using Doppler myocardial imaging in the experimental setting. Velocity and deformation imaging in defining clinical ischemic substrates. In: Sutherland GR, Hatle L, Claus P, D'Hooge J, Bijmens BH, editors. *Doppler Myocardial Imaging*. Hasselt, Belgium: BSWK bvba, Scientific Consulting and Publishing; 2006.p.113-46.
55. Voigt JU, Lindenmeier G, Exner B, Regenfus M, Werner D, Reulbach U et al. Incidence and characteristics of segmental postsystolic longitudinal shortening in normal, acutely ischemic, and scarred myocardium. *J Am Soc Echocardiogr*.2003;16:415-23.
56. Citro R, Galderisi M, Guarini P, Cicala S, Mattioli D, Bianco A et al. Left bundle branch block with and without coronary artery disease: which value for a tissue Doppler-derived post-systolic motion? *Ital Heart J* 2003; 4: 706-12.

57. Armstrong G, Pasquet A, Fukamachi K, Cardon L, Olstad B, Marwick T. Use of peak systolic strain as an index of regional left ventricular function: comparison with tissue Doppler velocity during dobutamine stress and myocardial ischemia. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:731-7.
58. Özer N. İskemik kalp hastalıklı olgularda myokardiyal iskemi ve bölgesel fonksiyon bozukluğunun değerlendirilmesinde Doppler ekokardiyografinin önemi. *Anadolu Kardiyol Derg*,8:23-8.
59. Picano, E., Lattanzi, F., Orlandini, A., Marini, C. And L'Abbate, A. Stress echocardiography and the human factor: the importance of being expert. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991;17:666-9
60. Goebel B, Arnold R, Koletzki E, Ulmer HE, Eichhorn J, Borggreffe M et al. Exercise tissue Doppler echocardiography with strain rate imaging in healthy young individuals: feasibility, normal values and reproducibility. *Int J Cardiovasc Imaging*.2007; 23:149-155.
61. Voigt JU, Flachskampf FA. Strain and strain rate. New and clinically relevant echo parameters of regional myocardial function. *Z Kardiol.* 2004 ;93:249-58
62. Stoylen A, Heimdal A, Bjornstad K, Torp HG, Skjaerpe T. Strain rate imaging by ultrasound in the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13:1053-64.
63. Voigt JU, Exner B, Schmiedehausen K, Huchzermeyer C, Reulbach U, Nixdorff U et al. Strain-rate imaging during dobutamine stress echocardiography provides objective evidence of inducible ischemia. *Circulation* 2003;107:2120-6.
64. Ingul CB, Stoylen A, Slordahl SA. Recovery of stunned myocardium in acute myocardial infarction quantified by strain imaging: a clinical study. *J Am Soc Echocardiogr*.2005;18:401-10.
65. Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR, Pijls NHJ, De Bruyne B. Quantitative coronary angioplasty in predicting functional significance of stenoses in an unselected patient cohort. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:328-34.

66. Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels K, Van Der Voort PH, Bonnier HJ, Bartunek J et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703–8.
67. Donohue TJ, Kern MJ, Aguirre FV, Bach RG, Wolford T, Bell CA et al. Assessing the hemodynamic significance of coronary artery stenoses: analysis of translesional pressure flow velocity relations in patients. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:449-458.
68. Pijls NH, Van Son JA, Kirkeeide RL, De Bruyne B, Gould KL. Experimental basis of determining maximum coronary myocardial and collateral blood flow by pressure measurements for assessing functional stenosis severity before and after PTCA. *Circulation* 1993; 87:1354-67.
69. Pijls NH, De Bruyne B. *Coronary Pressure*. Second edition. Kluwer academic Publishers 2000. p. 165-86.
70. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–24.
71. Spaan JA, Piek JJ, Hoffman JJ, Siebes M. Physiological basis of clinically used coronary hemodynamic indices. *Circulation* 2006; 113:446.
72. Pijls NH, De Bruyne B. Fractional flow reserve in normal coronary arteries. In: Pijls NH, De Bruyne B, eds. *Coronary Pressure*. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1997: p.179-187.
73. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, Smith PK, Spertus JA, Masoudi FA et al. CCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary revascularization: a report by the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:530 – 53.

74. Lin GA, Dudley RA, Lucas FL, Malenka DJ, Vittinghoff E, Redberg RF. Frequency of stress testing to document ischemia prior to elective percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2008;300:1765–73.
75. Mangiacapra F, Barbato E. From SYNTAX to FAME, a paradigm shift in revascularization strategies: the key role of fractional flow reserve in guiding myocardial revascularization. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2011 ;12:538-42.
76. Pijls NH. Optimum guidance of complex PCI by coronary pressure measurement. *Heart* 2004;90:1085-93.
77. Honda Y, Fitzgerald PJ: Frontiers in intravascular imaging technologies. *Circulation* 2008; 117:2024.
78. Bech GJW, De Bruyne B, Pijls NHJ, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J et al. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation* 2001;103:2928–34.
79. Pijls NH, van Schaardenburgh P, Manoharan G, Boersma E, Bech JW, van't Veer M, et al. Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2105–11.
80. Bruins Slot MH, Reitsma JB, Rutten FH, Hoes AW, van der Heijden GJ. Heart-type fatty acid-binding protein in the early diagnosis of acute myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. 2010 ;96:1957-63.
81. Ishii J, Wang JH, Naruse H, Taga S, Kinoshita M, Kurokawa H, et al. Serum concentrations of myoglobin vs human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1997;43:1372-8.
82. Zschesche W, Kleine AH, Spitzer E, Veerkamp JH, Glatz JF. Histochemical localization of hearttype fatty acid-binding protein in human and murine tissues. *Histochem Cell Biol* 1995;103:147– 56.

- 83.** Chan CP, Sanderson JE, Glatz JF, Cheng WS, Hempel A, Renneberg R. A superior early myocardial infarction marker Human heart-type fattyacid-binding protein. *Z Kardiol* 2004;93:388-97.
- 84.** McCann CJ, Glover BM, Menown IB, Moore MJ, McEneny J, Owens CG, et al. Prognostic value of a multimarker approach for patients presenting to hospital with acute chest pain. *Am. J. Cardiol.* 2009;103:22-8.
- 85.** Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C, Thistlethwaite SJ, Sivananthan MU, Hassan TB et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J Am Coll Cardiol.* 2010 8;55:2590-8
- 86.** Kilcullen N, Viswanathan K, Das R, et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality after acute coronary syndrome and identifies high-risk patients across the range of troponin values. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;50:2061-7.
- 87.** O'Donoghue M, de Lemos JA, Morrow DA, Murphy SA, Buross JL, Cannon CP, et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2006;114:550-7.
- 88.** Puls M, Dellas C, Lankeit M, Olschewski M, Binder L, Geibel A et al. Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J.* 2007 ;28:224-9.
- 89.** Dellas C, Puls M, Lankeit M, Schäfer K, Cuny M, Berner M et al. Elevated heart-type fatty acid-binding protein levels on admission predict an adverse outcome in normotensive patients with acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2010 11;55:2150-7.
- 90.** Hazui H, Negoro N, Nishimoto M, Muraoka H, Murai M, Takeshita H et al. Serum heart-type fatty acid-binding protein concentration positively correlates with the length of aortic dissection. *Circ J.* 2005 ;69:958-61.

91. Gedikli O, Ozturk S, Yilmaz H, Baykan M, Kiris A, Durmus I et al. Relationship between arterial stiffness and myocardial damage in patients with newly diagnosed essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2008 ;21:989-93.
92. ElGhandour AH, Sorady ME, Azab S, ElRahman M. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic marker of doxorubicin cardiac toxicity. *Hematology Reviews* 2009;1;29-32.
93. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK et al. American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. 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;105:539–42.
94. Lin GA, Redberg RF. Use of stress testing prior to percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2009 ;7:1061-6.
95. Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010,13;56:177-84.
96. Geleijnse ML, Krenning BJ, van Dalen BM, Nemes A, Soliman OI, Bosch JG et al. Factors affecting sensitivity and specificity of diagnostic testing: dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009 ;22:1199-208.
97. Abraham TP, Belohlavek M, Thomson HL, Pislaru C, Khandheria B, Seward JB et al. Time to onset of regional relaxation: feasibility, variability and utility of a novel index of regional myocardial function by strain rate imaging. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1531– 37.

98. Hoffmann R, Altiok E, Nowak B, Heussen N, Kühl H, Kaiser HJ et al: Strain rate measurement by doppler echocardiography allows improved assessment of myocardial viability in patients with depressed left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:443–9.
99. Sutherland GR, DiSalvo G, Claus P, D'hooge J, Bijnens B. Strain and strain rate imaging: A new clinical approach to quantifying regional myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17:788—802.
100. Hanekom L, Jenkins C, Jeffries L, Case C, Mundy J, Hawley C et al. Incremental value of strain rate analysis as an adjunct to wall motion scoring for assessment of myocardial viability by dobutamine echocardiography: a follow-up study after revascularization. *Circulation* 2005;112: 3892-900.
101. Hoffmann R, Marwick TH, Poldermans D, Lethen H, Ciani R, van der Meer P et al. Refinements in stress echocardiographic techniques improve inter-institutional agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *Eur Heart J.* 2002;23:821–829.
102. Marwick TH. Strain without pain: application of parametric imaging of strain rate response for the quantitation of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:307-8.
103. Kvitting JPE, Wigstrøm L, Strotmann JM, Sutherland GR. How accurate is visual assessment of synchronicity in myocardial motion? An in vitro study with computer simulated regional delay in myocardial motion. Clinical implications for rest and stress echocardiography studies. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:698-705.
104. Voigt JU, Arnold MF, Karlsson M, Hubbert L, Kulkulski T, Hatle L, et al. Assessment of regional longitudinal myocardial strain rate derived from Doppler myocardial imaging indexes in normal and infarcted myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:588-98.
105. Dumesnil JG, Shoucri RM., Laurenceau JL., Turcot J. A mathematical model of the dynamic geometry of the intact left ventricle and its application to clinical data. *Circulation.* 1979 ;59:1024-34.

106. Hanekom L, Cho GY, Leano R, Jeffriess L, Marwick TH. Comparison of two-dimensional speckle and tissue Doppler strain measurement during dobutamine stress echocardiography: an angiographic correlation. *Eur Heart J.* 2007 ;28:1765-72.
107. Weidemann F, Jung P, Hoyer C, Broscheit J, Voelker W, Ertl G et al. Assessment of the contractile reserve in patients with intermediate coronary lesions: a strain rate imaging study validated by invasive myocardial fractional flow reserve. *Eur Heart J.* 2007 ;28:1425-32.
108. Dagdelen S, Yuce M, Emiroglu Y, Ergelen M, Pala S, Tanalp AC et al. Correlation between the tissue Doppler, strain rate, strain imaging during the dobutamine infusion and coronary fractional flow reserve during catheterization: a comparative study. *Int J Cardiol.* 2005; 22;102:127-36.
109. Gaibazzi N, Rigo F, Squeri A, Ugo F, Reverberi C. Incremental value of contrast myocardial perfusion to detect intermediate versus severe coronary artery stenosis during stress-echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound.* 2010; 6;8:16.
110. Metz LK, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:227-37.
111. Mastouri R, Mahenthiran J, Kamalesh M, Gradus-Pizlo I, Feigenbaum H, Sawada SG. Prediction of ischemic events by anatomic M-mode strain rate stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008 ;21:299-306.
112. Bjork Ingul C, Rozis E, Slordahl SA, Marwick TH. Incremental value of strain rate imaging to wall motion analysis for prediction of outcome in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *Circulation.* 2007; 13;115:1252-9
113. Kalay N, Yarlioglues M, Ardic I, Kaya MG, Vardar A, Inanc T et al. The role of heart-type fatty acid-binding protein in predicting properties of coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndrome. *Coron Artery Dis.* 2010 ;21:435-40

- 114.** Ruzgar O, Bilge AK, Bugra Z, Umman S, Yilmaz E, Ozben B et al. The use of human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic biochemical marker of myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome, and its comparison with troponin-T and creatine kinase-myocardial band. *Heart Vessels*. 2006;21:309-14
- 115.** Ghani F, Wu AH, Graff L, Petry C, Armstrong G, Prigent F et al. Role of heart-type fatty acidbinding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2000;46:718– 9.
- 116.** Liyan C, Jie Z, Xiaozhou H. Prognostic value of combination of heart-type fatty acid-binding protein and ischemia-modified albumin in patients with acute coronary syndromes and normal troponin T values. *J Clin Lab Anal*. 2009;23:14-8.
- 117.** Poortmans JR. Postexercise proteinuria in humans. Facts and mechanisms. *JAMA*. 1985 11;253:236-40.

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Bekir ÇALAPKORUR'a ait "ORTA DERECELİ KORONER ARTER LEZYONLARININ DOBUTAMİN STRES EKOKARDİYOGRFİDE STRAİN DEĞERLERİ VE STRES SONRASI KALP TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN SEVİYELERİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ" adlı uzmanlık tezi, jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih : 17. / 12. / 2012

İmza

Başkan : Prof. Dr. Abdurrahman
Opuzhen

Üye : Prof. Dr. Kuzay
Taylan

Üye : Doç. Dr. İbrahim
Çadoğru

Üye : Doç. Dr. Ali Deyan

Üye : Doç. Dr. Murat
Sipahioglu

