

T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İstanbul Tıp Fakültesi

Kardiyoloji Anabilim Dalı



**Normal Sınırlardaki ‘yüksek duyarlıklı troponin T’ Değişkenliğinin Efor
Testi Pozitifliği ve Koroner Arter Anatomisi Üzerine Olan Etkisinin
Araştırılması**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Dr. Mustafa YILMAZ

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Cafer ZORKUN

İSTANBUL

2020

TEŞEKKÜR

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca; başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Aytaç Öncül olmak üzere ilgi, destek ve deneyiminden yararlandığım, bana bilgi ve tecrübesini aktaran tüm hocalarıma,

Tezimin ve eğitimimin her aşamasında bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, tüm yoğunluğuna rağmen benimle bire bir ilgilenen değerli hocalarım; Prof. Dr. Fehmi Mercanoğlu ve tez danışmanım Doç. Dr. Cafer Zorkun'a,

Çalışmamın istatistiksel açıdan değerlendirilmesi aşamasında benden yardımını esirgemeyen Trakya Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Necdet Süt'e,

Tez hastalarından veri toplanması konusundaki yardımı için kıymetli arkadaşım Uzm. Dr. Merve Kumrular'a ve eşkıdemlim Dr. Mehmet Rasih Sonsöz'e,

Tezime her aşamada verdiği fikir ve destek ile büyük katkısı olan İstanbul Medeniyet Üniversitesi Kardiyoloji AD'da görevli kıymetli ağabeyim Dr. Öğ. Üy. Adem Atıcı'ya, özellikle tezimi yazarken desteğini esirgemeyen kıymetli ağabeyim Dr. Öğ. Üy. Ekrem Bilal Karaayvaz'a, eğitimimdeki katkılarından dolayı; Osmangazi İ.Ö.O., Çorum A.Ö.L. ve U.Ü. Tıp Fakültesi'ndeki tüm hocalarıma,

Beraber çalışmaktan keyif aldığım, deneyimlerinden çok şey öğrendiğim asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve personelimize,

Eski ev arkadaşlarım ve kardeşlerim Uzm.Dr. Muzaffer Coşkun ve Dr. Mahmut Kapsız'a,

Eğitim döneminin ikinci yarısında tanıma fırsatı bulduğum; hem asistanlık hem de tez yazımı boyunca yanımda olan ebedi dost ve kardeşlerim Dr. Erdem Çevik ve Dr. Hüseyin Orta'ya,

Tıp eğitimime başladığım zaman tanıdığım, öğrencilik ve asistanlığım boyunca aynı evi paylaştığım dostum ve ebedi kardeşim Uzm. Dr. Gökhan Özkoçak'a,

Yol arkadaşım, sırdaşım ve hayat ortağım Dr. Büşranur Tırtır'a

Hayatımın her anında yanımda olan, desteklerini hiç esirgemeyen ve varlıklarından güç aldığım annem Zarife Yılmaz, babam Alaattin Yılmaz ve kardeşim Efe Yılmaz'a teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR.....	IV
ŞEKİLLER.....	VIII
TABLolar VE GRAFİKLER	IX
I. ÖZET	1
II. GİRİŞ	4
III. GENEL BİLGİLER	6
A. İSKEMİK KALP HASTALIĞI.....	6
1. Ateroskleroz.....	6
a) Normal Arterin Yapısı	6
b) Aterosklerozun Başlaması	7
2. Risk Faktörleri	8
a) Tütün Kullanımı.....	9
b) Hipertansiyon	9
c)Hiperlipidemi	9
d)Diabetes Mellitus.....	9
e) Obezite	9
3. Göğüs Ağrısı Olan Hastaya Yaklaşım	10
a) Göğüs Ağrısı Nedenleri	10
b) Göğüs Ağrısı Olan Hastanın Klinik Olarak Değerlendirilmesi.....	10
4. Miyokard İnfarktüsü (Mİ).....	11
a)ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (STEMİ)	11
b)ST Segment Elevasyonu Olmayan Akut Koroner Sendrom (NSTE-AKS) ..	12
c)Kararlı Koroner Arter Hastalığı (KKAH)	13
B. KARDİYAK TROPONİNLER	16
1.Kardiyak Troponin Ölçümü	19
2.Troponin Sonuçlarını Yorumlama	20
3.Yüksek Duyarlılıklı Troponinler	20
C. EFOR TESTİ.....	21
1.Efor Testi Endikasyonları.....	21
2.Efor Testi Kontrendikasyonları	22

3.Efor Testini Sonlandırma Kriterleri	23
D.KORONER ANATOMİ	24
IV. AMAÇ	26
V. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
VI. BULGULAR	30
VII TARTIŞMA	42
VIII. SONUÇ	46
IX. KAYNAKLAR.....	48
X. ÖZGEÇMİŞ	55



KISALTMALAR

ABD:	Amerika Birleşik Devletleri
ACC/AHA:	Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti
ACEİ:	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, Anjiotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörü
AF:	Atrial Fibrilasyon
AKS:	Akut Koroner Sendrom
AMİ:	Akut Miyokard İnfarktüsü
ARB:	Anjiotensin Reseptör Blokeri
ASA:	Asetil salisilik asit
AUC:	Area Under the Curve, Eğri altında kalan alan
AV:	AtrioVentrüküler
B-bloker:	Beta bloker
BMI:	Body Mass Index, Vücut Kitle İndeksi
BMJ:	British Medical Journal
CaCB:	Kalsiyum Kanal Blokeri
CCAD:	Chronic Coronary Artery Disease
CCS:	Canadian Cardiovascular Society, Kanada Kalp Cemiyeti
CK:	Kreatin kinaz
CK-MB:	Kreatin kinaz-miyozin bandı
Cx:	Circumfleks Arter

DKB:	Diyastolik Kan Basıncı
DM:	Diyabetes mellitus
DTS:	Duke Treadmill Skoru
ECM:	Ekstrasellüler matriks
EF:	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG:	Elektrokardiyografi
EKO:	Ekokardiyografi
ESC:	Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
GFR:	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HDL:	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
H-FABP:	Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein
HGB:	Hemoglobin
hsTn:	Yüksek duyarlılıklı troponin
HT:	Hipertansiyon
İKH:	İskemik kalp hastalığı
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KİKH:	Kararlı iskemik kalp hastalığı
KKAH:	Kararlı Koroner Arter Hastalığı - Stable Coronary Artery Disease
KVH:	Kardiyovasküler Hastalık
KY:	Kalp Yetersizliği

LAD:	Sol ön inen arter
LBBB:	Sol dal bloğu
LDH:	Laktat Dehidrogenaz
LDL:	Düşük dansiteli lipoprotein
LMCA:	Sol ana koroner arter
Mİ:	Miyokard İnfarktüsü
NSTE-AKS:	ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendrom
NSTEMİ:	ST segment yükselmez miyokard enfarktüsü
OAK:	Oral antikoagulan
PLT:	Trombosit
RBBB:	Sağ dal bloğu
RCA:	Sağ koroner arter
ROC:	Receiver operating characteristic
SA:	Sinoatriyal
SAP:	Kararlı angina pectoris
SKB:	Sistolik kan basıncı
STEMİ:	ST segment yükseltmeli miyokard İnfarktüsü
SVO:	Serebrovasküler olay
TG:	Trigliserid
TK:	Total kolesterol

Tn:	Troponin
TnI:	Troponin I
TnT:	Troponin T
TÖÖ:	Test öncesi olasılık
USAP:	Kararsız angina pectoris
VLDL:	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WBC:	Beyaz kan hücresi

ŞEKİLLER

Şekil 1: Aterosklerotik plak oluşumu.....	8
Şekil 2: Kanada Kalp Cemiyeti Angina Sınıflaması.....	15
Şekil 3: Kardiyak miyofibriler ince filamentin şematik gösterimi.....	16
Şekil 4: Koroner arterlerin magnetik rezonans anjiyografideki görüntüleri	24



TABLolar

Tablo 1: İKH’de değıştirilebilen ve değıştirilemeyen risk faktörleri	8
Tablo 2: Kardiyak Tn yüksekliğine neden olan durumlar	19
Tablo 3: Efor Testi Endikasyonları	21
Tablo 4: Efor Testi Kontrendikasyonları	22
Tablo 5: Efor Testini Sonlandırma Kriterleri	23
Tablo 6: Çalışma grubunun klinik ve demografik özellikleri	31
Tablo 7: Çalışma grubunun angina tipi ve sınıfı	32
Tablo 8: Çalışma grubunun hemodinamik ve laboratuvar verileri	33
Tablo 9: hsTnT ile demografik ve hemodinamik veriler arasındaki ilişki	35
Tablo 10: hsTnT değerleri ile efor testi arasındaki ilişki	37
Tablo 11: hsTnT ile anlamlı koroner arter darlığı arasındaki ilişki	40
Tablo 12: Efor testi sonucu ile hsTnT düzeyi arasındaki ilişki	41

GRAFİKLER

Grafik 1: Çalışma grubunun efor testi sonuçları.....	34
Grafik 2: hsTnT'nin ROC eğrisi.....	36
Grafik 3: hsTnT ve Gensini Skoru arasındaki ilişki.....	38
Grafik 4: hsTnT ile koroner arterlerde anlamlı darlık ilişkisi.....	39
Grafik 5: hsTnT değeri >6,32 pg/ml olan hastaların DTS.....	40
Grafik 6: hsTnT değeri ≤6,32 pg/ml olan hastaların DTS.....	41

I.ÖZET

Amaç: Yüksek duyarlıklı troponinler (hsTn) ; miyokard infarktüsü (Mİ) tanısında kullanılan ve prognostik değerleri çok sayıda çalışmada gösterilen altın standart testlerdir. Bununla birlikte, kronik koroner arter hastalığı (KKAH) olan hastaların yönetimi ile ilgili güncel kılavuzlarda bu testlerin kullanımları ile ilgili bir öneri bulunmamaktadır.

Bu çalışmada KKAH şüphesi olup, test öncesi olasılığı (TÖO) orta risk sınıfında olan hastalarda, efor testi öncesi bakılan hsTnT düzeylerinin normal aralıktaki değişimlerinin test pozitifliği üzerine olan etkilerini incelendi.

Ayrıca, test sonucu pozitif saptanan hastaların; doğal seyir gereği koroner anjiyografi işlemine alınması nedeniyle hsTnT değerleri ile koroner arter anatomisi arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi de yapıldı.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Acil Dahiliye Polikliniği'ne Nisan 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran; KKAH şüphesi olup, daha önce koroner arter hastalığı (KAH) tanısı olmayan ve TÖO orta risk sınıfında bulunan 218 hasta dahil edildi. İlk başvuru anında hsTnT için alınan periferik venöz kan örnekleri, Cobas E411 cihazında Elecsys yöntemi ile çalışıldı.

hsTnT düzeyleri normal aralıkta saptanan hastalara, hastanemiz laboratuvarında bulunan Philipss Stres Vue cihazı ile Standart Bruce Protokolü'ne göre efor testi uygulandı. Stres testi pozitif olan hastalara; tanı aşamasının doğal seyri gereği koroner anjiyografi yapılması nedeniyle hastane arşivinde bulunan koroner anjiyografi sonuçları da incelendi. Hastalardaki; KAH yaygınlığı Gensini Skorum Sistemi kullanılarak belirlendi. Koroner arterlerde %50'den fazla darlık olması anlamlı darlık olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmamıza alınan 218 hastanın 26'sında test pozitif olarak sonuçlanırken, 192 hastada test negatif olarak değerlendirildi. Hastalar ROC analizi ile elde edilen 6.32 pg/ml hsTnT eşik değerine göre iki gruba ayrıldı. Yapılan analizler sonucunda hsTnT sonucu 6.32 pg/mL'den yüksek çıkan hastaların yaş (p: 0.001), boy (p: 0.043), BMİ (0.004), SKB (p: 0.008) değerleri diğer gruba göre daha yüksek ve anlamlıydı.

hsTnT için yapılan ROC analizinde; 6,32 pg/mL eşik değerinin %54 duyarlılık ve %70 özgüllük ile test pozitifliği için öngördürücü olduğu saptandı. Stres testi; hsTnT değeri >6.32

pg/mL olan 72 hastanın 19'unda (%19.4) pozitif iken; hsTnT değeri ≤ 6.32 pg/mL olan 146 hastanın sadece 12'sinde (%8.2) pozitif (p: 0.029).

Tüm hastalarda hsTnT düzeyi ile Gensini Skoru arasındaki ilişki Pearson ve/veya Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Gensini Skoru ile hsTnT düzeyleri arasında oldukça anlamlı seviyede pozitif korelasyon saptandı (Gensini Score r: 0.841/ $p < 0.001$).

Anlamlı koroner arter darlığının öngörülebilmesi açısından hsTnT değerinin özgüllüğü ve duyarlılığı ROC analizi ile değerlendirildiğinde; hsTnT'nin %88 duyarlılık ve %85 özgüllükle 6.5 pg/ml sınır değeri ile anlamlı koroner arter darlığı varlığını tahmin ettiği saptandı.

Koroner arterlerinde anlamlı darlık bulunan ve bulunmayan hastaların hsTnT değerleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Koroner arterlerinde anlamlı darlık bulunan 9 hastanın hsTnT değerlerinin ortalaması $8,8 \pm 2,3$ pg/mL, koroner arterlerinde anlamlı darlık bulunmayan 13 hastanın hsTnT değerlerinin ortalaması ise $4,5 \pm 2,1$ pg/mL idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p: 0,001).

Duke Treadmill Skoru (DTS) ile hsTnT arasındaki ilişki Spearman Rho yöntemi ile değerlendirildi. hsTnT değeri $> 6,32$ pg/lt olan hastaların daha yüksek bir DTS'ye sahip olduğu saptandı ancak aradaki korelasyon zayıf idi (p: 0,001 r: 0,21).

Efor testi pozitif ve negatif olan hastaların hsTnT değerleri ortalamaları Student T testi ile karşılaştırıldığında; testi pozitif olan grupta ortalama değer sayısal olarak daha yüksek ama istatistiksel olarak anlamsızdı (p: 0,15).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçlarına göre; normal sınırlardaki hsTnT düzeyleri; KKAH şüphesi olup, daha önce KAH tanısı almamış, TÖO orta risk sınıfında olan hastalarda 6,32 pg/ml sınır değeri üzerinde %54 duyarlılık ve %70 özgüllük ile test pozitifliğini öngörmektedir. Bu eşik değer üzerinde, test pozitifliği anlamlı şekilde daha yüksektir.

Ayrıca, hsTnT değeri bu sınır değer üstünde olan hastalarda DTS değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ve dolayısıyla test öncesi bakılan hsTnT düzeyi; efor testinin duyarlılığını artırmakla birlikte aynı zamanda DTS ile korele olması nedeniyle hastaların prognozu hakkındaki ipuçları vermektedir.

hsTnT değeri arttıkça, Gensini Skoru artmaktaydı ve aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmakla birlikte korelasyonları mükemmele yakındı. hsTnT değeri arttıkça Gensini Skoru'nun artması yanısıra, hastaların koroner arterlerinde anlamlı darlık olması ihtimali de istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde artmaktaydı.

Efor testi öncesi bakılan hsTnT; testin sadece duyarlılığını değil buna ek olarak özgüllüğünü artırmaktadır. Sonuç olarak; efor testi öncesi bakılan hsTnT düzeyleri testin duyarlılığını ve özgüllüğünü artırması yanısıra, hastaların prognozu açısından da değerli bilgiler sunabilir.

KKAH şüphesi durumunda güncel kılavuzlar; tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri ve lipit profili görülmesini önermektedir ancak bütün bu tetkiklerin yanısıra hastaların hsTnT düzeylerinin de görülmesi makul ve mantıklı bir seçenek olarak görünmektedir.

Anahtar kelimeler: Yüksek duyarlıklı troponin T, efor testi, Gensini Skoru, Duke Treadmill Skoru

ABSTRACT

Aim of the study: High sensitivity troponins; are the gold standard tests used in diagnosis of myocardial infarction and whose prognostic values are also shown in many studies. However there is no recommendation for the use of these tests in current guidelines for the management of patients with chronic coronary artery disease (CCAD).

In this study, we examined the impacts of changes in the normal range of hsTnT levels, which were examined before exercise stress test in the patients with suspected CCAD, had pre-test probability in the middle risk class and who were not previously diagnosed with CCAD, on the test positivity results.

Henceforth, patients who have positive test results are taken into coronary angiography procedure due to natural course. Therefore, coronary artery anatomy was also evaluated.

Material and Methods: In our study, we included 218 patients who applied to Istanbul Medical Faculty Cardiology Department and Emergency Internal Medicine Polyclinic between April 2018-December 2019. Our patients had suspected CCAD and their pretest probability were in middle risk class. hsTnT values were sent from the patients at the time of admission and hsTnT levels were studied with the Cobas E411 device from the samples taken from the peripheral vein using the Elecsys method.

Exercise stress test was performed according to the Standard Bruce Protocol with the Philipss Stress Vue Device in the laboratory of our hospital for the patients whose hsTnT levels were detected within the normal range. Coronary angiography was performed in patients with positive stress test due to the natural course of the disease, and therefore coronary angiography results were also examined from the patient medical papers. Severity of the coronary artery disease (CAD) was determined using the Gensini Scoring System and more than %50 stenosis in the coronary artery was considered as a significant stenosis.

Results: There were 218 patients in our study. Test results of 26 patients were positive, while 192 patients' test results were negative. Patients were divided into two groups according to the limit value of 6.32 pg / ml hsTnT obtained by ROC analysis. As a result of the analysis, the age (p:0,001), systolic blood pressure (p:0,008), height (p:0,043) and body-mass index

($p:0,004$) of the patients with hsTnT results higher than 6.32 pg/ml were statistically significantly higher than the other group.

As a result of ROC analysis for hsTnT, it was determined that the value of 6.32 pg/mL that was predictive for test positivity with 54% sensitivity and 70% specificity. While the effort test of 72 patients with a hsTnT value > 6.32 pg / ml was positive in 19 (19.4%); on the other hand the effort test was positive in 12 (8.2%) of 146 patients with a TnT value of ≤ 6.32 pg/mL ($p: 0.029$).

The relationship between hsTnT level and Gensini Score was evaluated by Pearson and / or Spearman correlation analysis. Highly positive correlation was found between hsTnT level and Gensini Score (Gensini Score $r: 0.841$ / $p < 0.001$).

In order to predict significant coronary artery stenosis, the specificity and sensitivity of hsTnT was evaluated by ROC analysis, and it was determined that the value of 6.5 pg/mL hsTnT predicted the presence of significant coronary artery stenosis with 88% sensitivity and 85% specificity.

The hsTnT values of patients with and without significant stenosis in the coronary arteries were compared with the Mann Whitney U test. The mean of hsTnT values of 9 patients with significant stenosis in the coronary arteries was 8.8 ± 2.3 pg/mL, and the mean of hsTnT values of 13 patients without coronary arteries was 4.5 ± 2.1 pg/mL. The difference was statistically significant ($p: 0.001$).

The relationship between hsTnT and Duke Treadmill Score was evaluated with the Spearman rho method. Patients with hsTnT value > 6.32 pg/l were found to have a higher Duke Treadmill Score, but the correlation was weak ($p: 0.001$ $r: 0.21$).

The mean hsTnT values of patients with positive and negative effort tests were compared with the Student T test, and the mean value was mathematically higher in the positive group, but it was statistically insignificant ($p: 0.15$).

Conclusion: According to the data of our study, hsTnT levels in normal limits; it predicts test positivity with a sensitivity of 54% and 70% specificity over the limit value of 6.32 pg / ml in patients with a suspicion of CCAD, who has not previously been diagnosed with CAD, and

whose pre-test probability is in the middle risk class, and above this limit value; test positivity is significantly higher.

In addition, patients with a hsTnT value above this limit value had a significantly higher DTS value, and hence the hsTnT level examined before the test; while increasing the sensitivity of the stress test, it also gives clues about the prognosis of the patients as it is correlated with DTS.

As the hsTnT value increases, the Gensini Score increases and the relationship between them was statistically significant and their correlations were close to perfect. When the hsTnT value increases, the probability of significant stenosis in the coronary arteries also increases, and this increase was statistically significant.

The hsTnT value, which examines before the effort test, increases not only the sensitivity but also the specificity of the test. As a result; the hsTnT levels, that examines before the effort test, increase the sensitivity and specificity of the test, as well as can provide valuable information about the prognosis of the patients.

Current guidelines recommend evaluating at complete blood count, kidney function tests, and lipid profile levels if CCAD is suspected. Therefore, it is reasonable and plausible to evaluate the hsTnT levels of the patients besides all these tests.

Keywords: High sensitivity troponin T, stress test, Gensini Score, Duke Treadmill Score

II.GİRİŞ

Kararlı iskemik kalp hastalığı (KİKH); kararlı angina pectorisi, asemptomatik iskemi, geçirilmiş miyokard infarktüsünü, geçirilmiş koroner arter revaskülarizasyonunu ve tıkalı olmayan koroner aterosklerozu kapsayacak kadar genişler. KİKH patogeneğinde epikardiyal koroner arterlerin lümeninde tedrici olarak daralmaya ve nihayetinde tıkanmaya sebep olan aterosklerotik plaklar en sık rolü oynamaktadır. Endotel fonksiyon bozukluğu, mikrovasküler hastalık veya vazospazm tek başına ya da ateroskleroz ile birlikte miyokard iskemisinden sorumlu diğer faktörlerdir (1). TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı) çalışmasına göre, ülkemizde iskemik kalp hastalığı (İKH) vakalarına her yıl yaklaşık olarak 90-100 bin yeni hasta eklenmekte, bir yıl içerisinde 130 bin kişi de İKH nedeniyle hayatını kaybetmektedir (2).

İKH, hastaların üçte birinden fazlasında akut koroner sendrom (AKS) şeklinde ortaya çıkar (2). AKS; benzer patofizyolojiyi paylaşan kararsız angina pectoris (USAP), ST segment yükselmesiz miyokard infarktüsü (NSTEMİ) ve ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMİ) klinik tablolarını kapsar. İKH'nin kronik formları ise kararlı angina pectoris (SAP) veya sessiz iskemi ile seyreden kararlı klinik tablolardan oluşur (3).

Efor elektrokardiyografisi (EKG), İKH'nin teşhisinde kullanılan testlerden biridir. Avrupa Kalp Cemiyeti'nin (ESC) 2013 yılında yayınladığı Kararlı Koroner Arter Hastalığı Yönetimi Kılavuzu'na göre efor EKG'sinin duyarlılığı %45-50 ve özgüllüğü %85-90 düzeylerindedir. Aynı kılavuza göre TÖO orta risk sınıfında olan KKAH şüphesi olanlar ve düşük riskli USAP hastalarında KAH teşhisi için efor EKG'si kullanılabilir (4).

Günümüzde Mİ tanısında kullanılan başlıca nekroz göstergeleri troponinlerdir. Troponin T (TnT) ve Troponin I (TnI) hem kalp dokusuna spesifik olmaları hem de küçük nekrozlarda bile belirgin artış göstermeleri sebebiyle özgüllükleri ve duyarlılıkları diğer göstergelere göre çok daha fazladır. AKS'lerde troponin (Tn) düzeyleri infarktüs yaygınlığı, prognoz ve reperfüzyon tedavisinin değerlendirilmesi için kullanılır. Prognostik önemi ilk olarak GUSTO-II çalışmasında gösterilen kardiyak Tn'ler, bu yönleriyle, CAPTURE çalışması gibi çok sayıda klinik çalışmada da gözden geçirilmiştir (5, 6).

Bu çalışmada; KKAH şüphesi olan, daha önce KAH tanısı almamış ve test öncesi orta risk sınıfında bulunan hastalardan test öncesi bakılan yüksek duyarlılıklı troponin T (hsTnT)

düzeylerinin efor testi pozitifliği ile olan ilişkileri incelenmiştir. Ayrıca, test sonucu pozitif saptanan hastalara uygulanan koroner anjiyografi sonuçları, hasta dosyalarından alınan bilgiler doğrultusunda KAH yaygınlığı ile muhtemel ilişki açısından değerlendirilmiştir.



III.GENEL BİLGİLER

A. İskemik Kalp Hastalığı

KİKH, koroner arterlerin genellikle ateromatöz plaklar ile daralması sonucunda miyokardın metabolik ihtiyaçlarını karşılamaya yetecek kan akımının sağlanamaması ile karakterize bir durumdur (7). KİKH etiyolojisinin %90'ından fazlasını KAH ve bunun da %90'ından fazlasını epikardiyal arterlerin aterosklerozu oluşturmaktadır (8). Ateroskleroz, KİKH'nin oluşmasında en önemli patofizyolojik süreç olmakla birlikte; miyokardiyal köprüleşme, sistemik vaskülitler ve koroner arterlerin konjenital anomalileri gibi çeşitli nedenler de aterosklerotik olmayan KİKH etiyolojisinde rol oynamaktadır (9).

KİKH özellikle gelişmiş ekonomisi olan Kuzey Amerika ve Kuzeybatı Avrupa'da yüksek prevalans ile seyretse de bu oran son yıllarda bir düşme eğilimi göstermektedir; diğer yandan KİKH prevalansı Asya ve Doğu Avrupa'da ise yükselme eğilimindedir (10). Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC/AHA)'nin 2016 yılında yaptığı bir güncellemeye göre Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde 20 yaşından büyük 15.5 milyon iskemik kalp hastası mevcuttur (11).

1. ATEROSKLEROZ

İnsan ömrünün uzaması, kentleşmenin artması, diyet alışkanlıklarının değişmesi ve fiziksel aktivitenin azalması gibi sebeplerle ateroskleroz epidemik hale gelmiştir.

a) Normal Arterin Yapısı

Normal bir arter duvarı en içte intima, ortada media ve en dışta adventisya olmak üzere 3 tabakadan oluşur. İntima tabakasının kanla temas eden kısmında endotel hücreleri bulunur. Endotel hücrelerinin arteriyel hemostaz için birçok düzenleyici fonksiyonu vardır. Endotel hücreleri trombomodulin ve heparan sülfat gibi maddeleri salgılayarak normal kan akımının idamesini sağlarlar ve aynı zamanda bariyer görevi görürler (1).

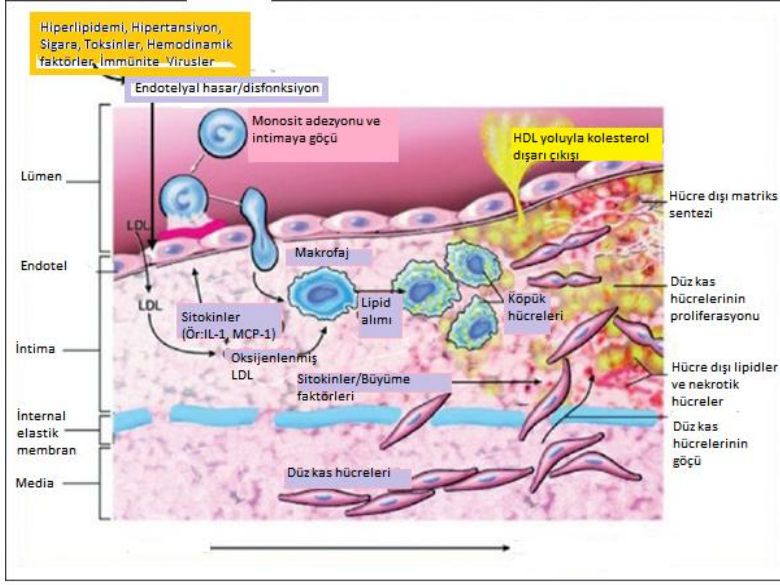
Normal bir arter yapısında önemli hücre gruplarından birisi de arteriyel düz kas hücreleridir. Bu hücreler tedavide ve aynı zamanda arteriyel hastalıkların patogeneğinde önemli yer tutarlar. Kasılma ve gevşeme özelliği göstererek kan akımını düzenlerler ve genelde musküler arter seviyesinde bulunurlar. Bu hücrelerin anormal kasılması vazospazma

neden olur. Ayrıca düz kas hücrelerin migrasyon ve proliferasyon özellikleri vardır ve bu özellikleri aterosklerotik lezyonların oluşmasında ve ilerlemesinde önemli rol oynar (1).

b) Aterosklerozun Başlaması

Aterosklerozun başlangıcı hakkında yapılan saptamalar genellikle varsayımsaldır ancak bugüne kadar olan veriler bu konuda ipuçları vermektedir. Ateroskleroz patogenezi çok genç yaşlarda başlayabilen ve çok yavaş ilerleyen bir mekanizmadır (12). Yağdan, kolesterolden ve doymuş yağ asitinden zengin bir diyetin tüketilmesiyle düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) intima tabakasında birikmeye başlarlar. Daha sonra proteoglikanlara bağlanırlar ve LDL partiküllerinin proteoglikanlara bağlanmaları oksidasyon ve diğer kimyasal reaksiyonlara olan duyarlılığını artırır. Böylece aterosklerozun ilk aşamaları meydana gelir. Daha sonra lökositler de sürece dahil olurlar. Normalde arter endoteli lökosit ile olan adeziv süreçlere dirençlidir ve bu etkileşimler postkapiller venüllerde olur. Lökositler hiperkolesterolemi durumunda endotel hücresine penetre olurlar ve lipitler ile birleşerek köpük hücrelerini meydana getirirler. Monositlerin yanı sıra T lenfositler de buraya bağlanırlar ve sürece dahil olurlar. Endotel yüzeyinde bulunan lökosit adezyon molekülleri bu bağlanmaları regüle eder. Sonuçta integrinler, VCAM gibi birçok molekülün de sürece dahil olmasıyla ateroskleroz süreci ilerler. Daha sonra tunica media tabakasındaki düz kas hücreleri intima tabakasına göç ederler ve burada proliferasyon olurlar böylece aterom plağı daha da olgunlaşır (1). İnterstisyel kollajenler (özellikle tip 1 ve 3) ve proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matriks (ECM) elemanları da plağın büyümesine katkıda bulunurlar. Bu ECM elemanları düz kas hücreleri tarafından üretilirler. Bu oluşan aterosklerotik plak yavaş yavaş büyüyerek kronik bir dönemde hastalık meydana getirebileceği gibi; rüptüre olarak ya da erozyona uğrayarak akut klinik tablolara da neden olabilir.

Şekil 1: Aterosklerotik plak oluşumu (13)



2.RİSK FAKTÖRLERİ

İKH artışı ile ilişkili bulunan bir dizi risk faktörü tespit edilmiştir (14). Risk faktörleri; değiştirilemez (yaşlanma, erkek cinsiyet ve ailede kardiyovasküler hastalık - KVH öyküsü) ve potansiyel olarak değiştirilebilir (sigara içmek, yüksek kan basıncı, yüksek kan kolesterol seviyesi, diyabet ve vücut kitle indeksi (BMI)'nin yüksek olması, sedanter yaşam ve psikolojik faktörler) olarak iki ana başlık altında toplanabilirler (Tablo1) (15). Elimizdeki veriler sağlıklı bir yaşam tarzı ile kardiyovasküler olay ve mortalite riskinin azalacağını göstermektedir (16). Bu sebeple kardiyovasküler risk faktörlerinin sorgulanması ve önemszenmesi gerekmektedir.

Tablo 1: İKH'de değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri

Değiştirilemez	Değiştirilebilir
İleri yaş	Tütün kullanımı
Erkek cinsiyet	Yüksek kan basıncı
Ailede KVH öyküsü	Yüksek kan kolesterol seviyesi
Genetik	Diyabetes Mellitus (DM)
Fetal dönemdeki etkiler	Obezite

a) Tütün Kullanımı

Tütün kullanımının bırakılması kardiyovasküler ölümlerin önlenmesinde en etkili yöntemdir. Dünya genelinde 2014 yılında 1.3 milyardan fazla sigara kullanan birey mevcuttur ve 5.8 trilyon adet sigara içilmiştir (17). Her türlü tütün kullanımı ve pasif içicilik İKH riskini artırır. 2011 yılı verilerine göre pasif sigara içiciliği sayesinde sigara içmeyen 600.000 insan hayatını kaybetmiştir. Bunun yanında, 192 ülke verilerini kapsayan retrospektif bir çalışmada 2004 yılında pasif sigara içiciliğine bağlı ölümlerin en çok İKH nedeniyle görüldüğü bildirilmiştir (18).

Sigara kullanım yasaklarının AKS başvurularını azaltmada kısa ve uzun vadeli etkileri mevcuttur. Örneğin İrlanda'da ülke genelinde iş yerlerinde uygulanan sigara yasağı sonrası kısa vadede AKS nedeni hastane başvuruları %12 azalmıştır ve 2 sene sonra ise ek olarak %13'lük bir azalma daha sağlanmıştır (19).

b) Hipertansiyon (HT)

Dünya genelinde inmelerin %62'si ve KVKH'nin %49'u suboptimal tansiyon düzeyi (sistolik kan basıncı (SKB) >115 mmHg) ile ilişkilendirilebilir. Dünya genelinde ölümlerin %19'u ve sekellerin %49'u suboptimal kan basıncı ile ilişkilendirilebilir (1).

c) Hiperlipidemi

Dünya genelinde hiperlipidemi İKH'nin %56'sından, inmelerin ise %18'inden sorumludur ve yıllık 4.4 milyon ölüme neden olmaktadır (1).

d) Diabetes Mellitus (DM)

DM prevalansı son 30 yılda dünya genelinde hızla artmaktadır ve bunun sonucu olarak da diyabetle ilişkili kardiyovasküler ölüm oranları da artmaktadır ve dünya genelinde yaklaşık olarak 346 milyon diyabet hastası mevcuttur (20).

e) Obezite

Dünya genelinde 1.46 milyar bireyin BMİ'si 25'in üzerindedir ve BMİ'si 25'in üzerinde olan bireylerin içinde ise 502 milyon bireyin BMİ'si 30'un üzerindedir (21). Bu hızlı

artışın sebepleri kentleşme, fiziksel aktivitedeki azalma ve diyet alışkanlıklarındaki değişimdir (22).

Bu risk faktörlerine ek olarak fetal dönemdeki etkiler, çevresel maruziyet ve yaşlanan popülasyon gibi durumlar da eklenebilir.

3. GÖĞÜS AĞRISI OLAN HASTAYA YAKLAŞIM

Akut göğüs ağrısı acil servise başvuruların en yaygın sebeplerindendir ve tüm başvurular içerisinde %10'luk bir dilimi oluşturur. ABD'de yılda 6 milyon hasta göğüs ağrısı nedeni ile acil servise başvurmaktadır (1). Göğüs ağrısı olması AKS olma ihtimalini artırsa da aslında göğüs ağrısı şikayeti olan hastaların yaklaşık %15'i gerçekten AKS'dir (23).

a) Göğüs Ağrısı Nedenleri

Göğüs ağrısının en yaygın nedeni miyokard iskemisidir. Miyokard iskemisinin ise en yaygın nedeni aterosklerozdur ancak koroner arterlerde diseksiyon, emboli, spazm veya vaskülit gibi nedenler de ateroskleroz yapmadan iskemi meydana getirebilirler. Koroner iskemiden kaynaklı olan göğüs ağrısı yanma, baskı veya ağırlık hissi şeklinde olup sol kola, çeneye, epigastriuma ve boyna yayılım gösterebilir.

Göğüs ağrısına koroner iskemi dışında vasküler sebepler (aortik diseksiyon, pulmoner emboli), gastrointestinal hastalıklar, kas iskelet sistemi hastalıkları, böbrek yetersizliği, infeksiyöz durumlar ve psikolojik bozukluklar da neden olabilir (1).

b) Göğüs Ağrısı Olan Hastanın Klinik Olarak Değerlendirilmesi

Göğüs ağrısı olan bir hastada ilk aşamada hemodinamik stabilite değerlendirilmelidir. İkinci aşamada aort diseksiyonu ya da AKS gibi hayatı tehdit eden bir durum olup olmadığı da gözden geçirildikten sonra detaylı değerlendirilme aşamasına geçilmelidir (1).

Ağrı karakteri, yayılımı, başlangıç zamanı, ağrıyı artıran ve azaltan faktörler detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Ayrıca hastanın risk faktörleri de gözden geçirilmelidir (1). Göğüs ağrısı olan hastanın fizik muayenesinde kan basıncı, mitral yetersizliği üfürümü ve kalp yetmezliği (KY) açısından tam ve eksiksiz bir şekilde muayenesinin yapılması çok önemlidir. Fizik muayene, AKS hakkında bilgi vermesi yanı sıra ayrıca göğüs ağrısının

nonkoroner sebepleri hakkında ipuçları verebilir (aort diseksiyonu, gastrointestinal hastalıklar vb) (1).

Ağrının karakteri, hastanın fizik muayenesi, risk faktörleri ve öyküsü değerlendirildikten sonra EKG, kardiyak belirteçler ve tanısal testler ile hastadaki klinik durum saptanır ve bundan sonraki aşamada klinik duruma uygun bir şekilde tedavi aşamasına geçilir (1).

4.MİYOKARD İNFARKTÜSÜ (Mİ)

Mİ'nin patolojik tanısı için koroner iskemiye sekonder meydana gelen miyokard hücre ölümünün gösterilmesi gerekir. İskeminin karakteristik bulguları periinfarkt alanlarda yamalı bir tutulum gösteren miyosit parçalanması ile birlikte olan koagülasyon nekrozu ve kontraksiyon bant nekrozudur. Mİ'nin klinik tanısı için ise EKG, laboratuvar ve klinik bulgular birlikte değerlendirilmelidir (1).

Mİ tanısı için 2018 yılında ESC tarafından yayımlanan Mİ tanısı kılavuzuna göre; normal aralığın üstündeki en az bir hsTn değerinde artma ya da azalmaya; akut miyokart iskemisi semptomları, yeni gelişen iskemik EKG değişiklikleri, ekokardiyografide (EKO) yeni gelişen duvar hareket bozukluğu, otopsi ile veya anjiyografi ile gösterilen trombüs gibi durumlardan en az bir tanesinin eşlik etmesi gerekmektedir (24).

Mİ'nin 5 alt tipi mevcuttur;

Tip 1: Plak rüptürü, erozyonuna bağlı olarak meydana gelen Mİ

Tip 2: Koroner arterlerde sunum-ihtiyaç dengesizliğine bağlı olarak meydana gelen Mİ (anemi, taşikardi)

Tip 3: Kardiyak belirteç düzeyleri ölçülemeden ölümün meydana geldiği Mİ

Tip 4: Perkütan koroner girişime bağlı olarak meydana gelen Mİ

Tip 5: Koroner arter bypass grefti operasyonuna bağlı olarak meydana gelen Mİ

a) ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü

İKH görülme sıklığı dünya genelinde giderek artmaktadır. Bununla birlikte özellikle Avrupa ülkelerinde İKH'nin mortalitesi azalmaktadır. Son yıllarda STEMİ sıklığı azalırken NSTEMİ sıklığı artış göstermektedir (25). İsveç'te 2015 yılında yapılan kapsamlı bir STEMİ çalışmasında insidansı 100000'de 58 olarak saptanmıştır (26). STEMİ prognozu yaş, Killip sınıfı, tedaviye kadar geçen süre, Mİ öyküsü, DM varlığı, renal yetersizlik, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) gibi birçok faktörden etkilenir (25).

STEMİ tanısı için EKG'de en az iki komşu derivasyonda, 20 dakikadan uzun süren ST elevasyonu olması gerekmektedir; V_2 ve V_3 derivasyonları için 40 yaşından genç erkek hastalarda en az 2,5 mm, 40 yaşından yaşlı erkek hastalarda en az 2 mm ve kadın hastalarda en az 1,5 mm ST elevasyonu olması gerekmektedir. Diğer kalan derivasyonlarda ise en az 1 mm ST elevasyonu olması gerekmektedir. İnferior derivasyonlarda ST elevasyonu olan hastalarda sağ ventrikül infarktüsü açısından sağ prekordiyal EKG de çekilmelidir. Ayrıca V_{1-3} derivasyonlarında ST segment depresyonu olan ve terminal T dalgası pozitifliği olan hastalarda posterior derivasyonlar da çekilmelidir. Posterior derivasyonlarda 0,5 mm veya daha fazla ST elevasyonu olması posterior Mİ lehinedir (25).

Eğer bir hastanın EKG'sinde 8 ya da daha fazla derivasyonda 1 mm veya daha fazla ST depresyonu mevcut ise ve bu duruma AVR ya da V_1 derivasyonundaki bir ST elevasyonu eşlik ediyorsa, ana koroner arter (LMCA) hastalığı ya da eşdeğeri bir KAH düşünülmelidir (25).

Hastada ventriküler atım ritmi, sol dal bloğu (LBBB), sağ dal bloğu (RBBB) gibi ST segment analizi yapmayı zorlaştıran durumlar mevcutsa ve klinik tablo devam eden iskemiye düşündürüyorsa bu hastalar da STEMİ gibi tedavi edilmelidir (25).

b) ST Segment Elevasyonu Olmayan Akut Koroner Sendrom (NSTE-AKS)

Son yıllarda NSTEMİ insidansı kullanılan hsTn'lerin de katkısıyla birlikte artış gösterirken USAP sıklığı ise azalma göstermiştir (27). Göğüs ağrısı olan fakat persistan ST segment elevasyonu olmayan (20 dk'dan az) ve normal aralığın üstünde bir Tn değeri olup ve bu Tn değerinin anlamlı yükselme ya da düşme gösterdiği hasta grubu NSTEMİ olarak kabul edililirken; Tn değerleri normal sınırlarda olan hastalar USAP olarak kabul edilir. NSTE-AKS

hastalarında EKG’de geçici ST segment elevasyonu, ST segment depresyonu ve T dalga değişiklikleri izlenebilir ya da EKG tamamen normal olabilir (27) .

NSTE-AKS’deki göğüs ağrısı;

- 1) İstirahat halindeyken 20 dakikadan fazla süren angina,
- 2) Kanada Kalp Cemiyeti Sınıflaması (CCS)’na göre sınıf II veya III yeni başlayan angina,
- 3) Kreşendo angina (CCS’ye göre en az sınıf III),
- 4) Post MI angina şeklinde olabilir (27).

İstirahat halinde 20 dakikadan fazla süren göğüs ağrısı NSTE-AKS hastalarının yaklaşık %80’inde görülürken yeni başlayan ya da kreşendo özellik gösteren angina hastaların yaklaşık %20’sinde görülmektedir (27). Tipik göğüs ağrısı retrosternal bölgede ağırlık, yanma veya baskı hissi şeklinde olan sol kola, sağ kola, boyna veya çeneye yayılım gösterebilen sürekli devam eden ya da arada ağrısız dönemlerin olduğu terleme, bulantı, senkop ya da dispne gibi şikayetlerin eşlik edebileceği bir klinik durumdur. Epigastrik bölgede hassasiyet, hazımsızlık ya da tek başına dispnenin olduğu atipik klinik tablolar da olabilir. Atipik klinik tablolar genellikle yaşlı, diyabetik, demansı olan ya da böbrek yetersizliği olan hastalarda görülür (28, 29). Semptomların eforla artması, dinlenmekle geçmesi miyokard iskemisi ihtimalini artırır (28).

NSTE-AKS hastalarının fizik muayenesi; mekanik komplikasyonlar, KY bulguları ya da göğüs ağrısı nedeni olabilecek diğer klinik durumlar (aort diseksiyonu, peptik ülser, pulmoner emboli) açısından detaylı bir şekilde yapılmalıdır (27).

Miyosit hasarının tespiti için ESC NSTE-AKS 2015 kılavuzu hsTn kullanılmasını önermektedir. Kardiyak Tn’ler diğer belirteçlere göre hem daha duyarlı hem de daha özgüldürler. Mİ hastalarında kardiyak Tn düzeyleri eğer hsTn’ler kullanılıyorsa ilk 1 saat içinde yükselmeye başlar. hsTn kitleri sağlıklı bireylerin %50-90’ında Tn düzeylerini ölçebilir. ESC 2015 NSTE-ACS Kılavuzu’nda Mİ tanısı için 0 ve 1. saat ya da 0 ve 3. saat Tn düzeylerinin bakılması önerilmektedir. Ancak 0 ve 1. saat troponin ölçümlerinin kullanılması için hsTn kitlerinin bulunması gerekmektedir.

c) **Kararlı Koroner Arter Hastalığı**

KKAH genellikle efor, duygusal veya başka tip streslerle tetiklenen, tekrarlayabilen, ancak kendiliğinden de gelişebilen iskemi veya hipoksi ile ilişkili, geri dönüşümlü miyokard

istem/sunu dengesizliği atakları şeklinde tanımlanır. Bu tip iskemi/hipoksi atakları sıklıkla göğüste geçici sıkıntı hissi (angina pectoris) ile ilişkilidir. KKAH, bir AKS sonrasındaki kararlı hale gelmiş ve sıklıkla asemptomatik seyreden dönemleri de kapsamaktadır (4).

Geleneksel anlayışa göre KKAH; LMCA'da %50'den fazla veya en az bir koroner arterde %70'den fazla daralmaya bağlı olarak efor ve stresle ortaya çıkan göğüs semptomlarına neden olan bir hastalıktır (4).

hsTn testlerinin yakın zamandaki kullanımı, KKAH olan hastalarda akut miyokard infarktüsü (AMİ) eşik değerinin altında kalan dakikalık Tn salınımı ataklarının sıklıkla meydana geldiğini ve bu durumun prognostik etkilerinin olduğunu göstermiştir (30-32). KKAH'ın değişik klinik tabloları altta yatan farklı mekanizmalarla ilişkilidir. Bunlar; epikardiyal arterlerin plaklar nedeniyle tıkanması, normal veya plaklı arterin spazmı, mikrovasküler işlev bozukluğu ve geçirilmiş akut miyokard nekrozunun neden olduğu sol ventrikül işlev bozukluğudur. Bu mekanizmalar tek başına veya birlikte etkili olabilir. Ancak koroner plaklar tamamen asemptomatik de olabilirler (4).

Klinik tablo çok değişken olduğu için, KKAH'nın prevalans ve insidansını belirlemek güçtür. Epidemiyolojik açıdan, SAP esas olarak öyküye dayalı bir tanıdır ve bu nedenle klinik kararı temel alır. Rose angina anketinin özgüllüğü %80-85'tir, ancak klinik duyarlılığı %20-80 gibi aralıklarda olabilecek şekilde değişkenlik gösterir (4). Toplum temelli çalışmalarda angina prevalansı her iki cinsiyette de yaşla birlikte artış göstererek, kadınlarda 45-64 yaşları arasında %5-7 iken 65-84 yaşları arasında %10-12'ye, erkeklerde 45-64 yaşları arasında %4-7 iken 65-84 yaşları arasında %12-14'e yükselir.

Prognoz konusunda mevcut çalışmalara göre yıllık mortalite oranı %1,2-2,4 arasında değişmekte olup, kardiyak ölümün yıllık insidansı %0,6 ile 1,4 arasında değişmektedir (4). Ölümcül olmayan Mİ insidansı ise RITA-2 çalışmasına göre %0,6; COURAGE çalışmasına göre %2,7 olarak saptanmıştır (33, 34).

KKAH gelişimine neden olan geleneksel risk faktörleri HT, hiperkolesterolemi, diyabet, sedanter yaşam tarzı, obezite, sigara ve aile öyküsüdür. Uygun tedavi bu riskleri azaltabilir (4). KKAH şüphesi olan hastalarda kalp hızının yüksek olması da kötü prognoz işaretidir (35). Genel olarak sol ventrikül EF'si düşük, KY, çoklu damar hastalığı olan, koroner darlıkları daha ziyade proksimal bölgelerde yerleşik, lezyon derecesi daha fazla, iskemisi yaygın, fonksiyonel kapasitesi kötü, yaşı ilerlemiş ve şiddetli anginası olan kişilerde prognoz kötüdür (4). Göğüs ağrısı tanısının kilit taşı dikkatli bir öykü almaktır. Göğüs ağrısı geleneksel olarak 3 sınıfa ayrılır;

1) Tipik angina pectoris: Göğüste sternum arkasında tipik nitelik ve sürede (15 dk) rahatsızlık hissi, bu hissin efor veya duygusal stresle tetiklenmesi ve istirahat ya da nitrat uygulaması ile dakikalar içinde rahatlama olması,

2) Atipik angina pectoris: Tipik angina pectorisin 3 özelliğinden ikisinin olması (nitelik, nitrat ya da dinlenmekle şiddette azalma, eforla şiddette artma),

3) Angina dışı göğüs ağrısı: Tipik angina özelliklerinden bir tanesinin olması ya da hiçbirinin olmaması.

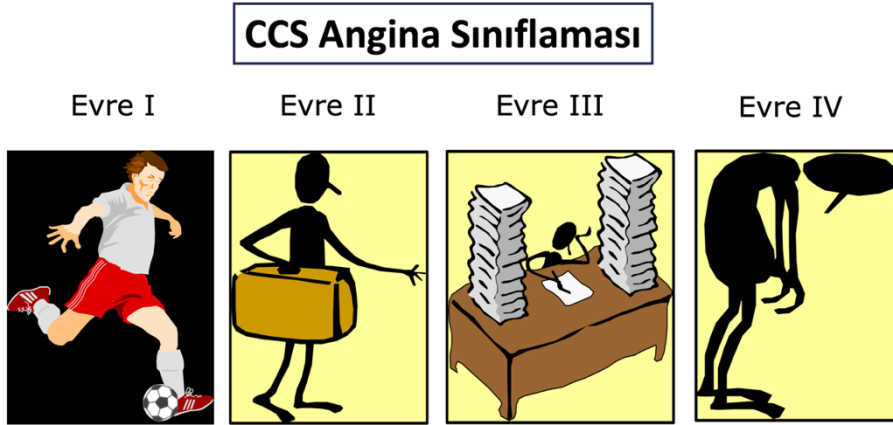
CCS'ye göre angina ciddiyeti 4 sınıfa ayrılır (şekil 4) ;

Sınıf I: Yürüme ve merdiven çıkmak gibi sıradan etkinlikler anginaya neden olmaz. Yorucu, hızlı veya uzamış eforla angina olur,

Sınıf II: Sıradan eforlarla hafif kısıtlanma mevcuttur,

Sınıf III: Günlük fiziksel etkinliklerde belirgin kısıtlanma mevcuttur,

Sınıf IV: Herhangi bir fiziksel aktiviteyi rahatsızlık olmadan yapamama veya istirahatte angina olması.



Şekil 2: Kanada Kalp Cemiyeti Angina Sınıflaması

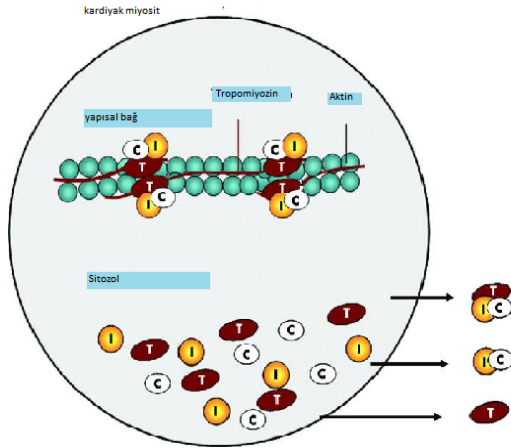
KKAH'ın tanı ve değerlendirilmesi; belirgin dislipidemi, hiperglisemi veya diğer biyokimyasal risk faktörlerinin belirlenmesi ve stres testi veya koroner görüntüleme gibi özgül kardiyak incelemeleri kapsayan klinik değerlendirmeyi içerir (4).

B) KARDİYAK TROPONİNLER

Miyosit membran bütünlüğü zarar gördüğünde kardiyak hasar meydana gelir. Bu durum çeşitli sitozolik enzimler ve hücre içi proteinlerden oluşan hücre içi elemanların hücre dışı boşluğa kaybına neden olur ve saptanabilir seviyedekiler kardiyak belirteçler olarak adlandırılırlar. Örneğin; Tn, kreatin kinaz (CK), miyoglobin, kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP), ve laktat dehidrogenaz (LDH). Nekroz, apoptoz veya diğer mekanizmalarla, belirli sayıda miyosit öldüğünde Tn (ve diğer biyobelirteçler) kanda tespit edilebilir (36).

Tn'ler, kardiyak miyofibril ince filamentlerin ana düzenleyici proteinidir. Aktin-miyozin etkileşimini gerçekleştirerek kontraksiyonu oluştururlar. İki tip miyofibril vardır; miyozini içeren kalın lif, ve aktin, tropomiyosin ve Tn'i içeren ince lif.

Şekil 3: Kardiyak miyofibriller ince filamentin şematik gösterimi (37)



Kardiyak Tn'ler yapısal (bağlı) formda ve serbest sitozolik bir havuzda bulunur. Kardiyak Tn'ler miyositlerden kompleks veya serbest protein olarak salınır.

Kardiyak TnI ve TnT aktin ve miyozinin kalsiyum aracılı etkileşimini kontrol eden kardiyak düzenleyici proteinlerdir (38). TnT, tropomiyozine Tn'nin bağlanmasını gerçekleştiren 33 k-Da ağırlığında bir proteindir. TnT dokuda çoğunlukla Tn-tropomiyozin kompleksine bağlı olarak bulunur, fakat az bir oranda (%6) sitoplazmada serbest haldedir (39). TnI, 22 k-Da ağırlığında bir proteindir. Aktin-tropomiyozin kompleksindeki miyozin

köprülerinin oluşmasını önleyen ve böylece çizgili kas kasılmasını engelleyen Tn kompleksinin inhibitör parçasıdır. TnI plazmada başlıca Tn-tropomiyozin kompleksine bağlı olarak bulunur, ancak küçük bir oranı (%2,5) sitoplazmada serbest halde saptanabilir (39). Bu proteinler spesifik genlerin ürünleridir ve spesifik kardiyak izoformları kalbe özgüdür. TnI ile yapılan çalışmalarda neonatal gelişimin herhangi bir aşamasında kalp kası dışında TnI bulunamamıştır (40, 41). Aksine, TnT'nin iskelet kasında az miktarda bulunduğu tespit edilmiştir. Kardiyak TnT düzeyleri renal yetersizliği olan hastalarda kardiyak TnI düzeylerine göre daha yüksektir ancak bunun dışındaki klinik tablolarda ikisinin de eşit yararı olduğu gözlemlenmiştir (42).

TnC, kalsiyuma yönelik 4 bağlanma yeri ile kalsiyum bağlanmasına aracılık eder (40). TnI'nın amino-terminal ucunda bulunan iki serin kalıntısının c-AMP bağımlı fosforilasyonu ile kalsiyum bağlayan protein olan TnC'nin kalsiyuma olan afinitesi azalır ve aktin monomerleri ile miyozin ağır zincirinin etkileşimi inhibe olur (39).

TnC ve iskelet kasında bulunan izoformu benzer yapıda bulunduğu için, TnC'nin kardiyak özgüllüğü düşüktür. Buna karşın TnI ve TnT iskelet kasındaki izoformlarına göre tamamen farklı genler tarafından üretildikleri için kardiyak özgüllükleri oldukça yüksektir (39).

Serbest TnT havuzu miyokardiyal hasarın erken evrelerinde salınan TnT'nin kaynağıdır. Bağlı TnT, geri döndürülemez miyokard hasarında ortaya çıkan miyofibrillerin bozulmasına tekabül eden sonraki bir aşamada yapısal elementlerden salınır (40). Sitozolde bulunan Tn'ler total Tn'lerin %3-5'ini oluşturdukları için erken dönemde plazmaya geçen Tn miktarı azdır. Fakat kontraktıl yapıya bağlı durumda bulunan Tn'ler daha fazladır ve yavaş olarak plazmaya bırakılırlar. Bu yüzden, miyosit hasarından sonra Tn seviyeleri uzun bir süre yüksek kalır (43).

Sitozolik havuzda bulunan Tn miktarı kreatin kinaz-miyokart bandı (CK-MB) izoenziminin miktarı ile aynıdır. Fakat kontraktıl aparatusta önemli miktarda Tn bulunması nedeniyle, miyokardın gramı başına Tn miktarı CK-MB miktarının 13-15 katıdır. Bu durum, erken dönemde Tn duyarlılığının CK-MB'den daha fazla olmasını ve 1 gramdan daha az miyokard doku hasarında (iskemi, inflamasyon, toksik hasar, infarkt, travma, gibi nedenlerle), periferik kanda CK-MB düzeyleri normalken bile kan Tn düzeyinin neden yüksek olduğunu

açıklar (44, 45). Bu sebeple, hem ACC/AHA hem de ESC tarafından AMI tanısında tercih edilecek biyokimyasal belirteç olarak önerilmektedir (46, 47).

İlk TnT ölçüm kitleri 1989 yılında geliştirilmiştir. Duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olan bu ilk kuşak testlerin ardından geliştirilen ikinci kuşak ölçüm yöntemleri ile bu sorunlar ortadan kaldırılmıştır. Şu anda tek bir kit kullanılmaktadır. Ölçüm 45 dakikalık bir sürede yapılabilmektedir (48). Kardiyak TnT miyokard hasarını izleyen 3 ile 12. saatte, TnI ise 6 ile 12. Saatte yükselmeye başlar, her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık 24. saatte ulaşır. TnI yaklaşık 10 gün, Tn-T 14 gün civarında yüksek kalabilir (49, 50). ACC/AHA risk sınıflamasına göre, NSTEMI-AKS hastalarında, kardiyak TnT'nin 0.01-0.1 ng/mL arasında olması prognostik açıdan orta derecede riski, 0.1 ng/mL'nin üzerinde olması ise yüksek riski gösterir.

Kardiyak Tn'lerin koroner iskemiye belirlemek için duyarlılık ve özgüllükleri oldukça yüksek olmasına karşın, farklı klinik durumlarda da periferik kanda yükselebilecekleri bilinmektedir.

Tablo 2: Kardiyak Tn yüksekliğine neden olan durumlar

Kardiyak Tn yüksekliğine neden olan durumlar (27)
Taşiaritmiler
Kalp yetersizliği
Hipertansif aciller
Kritik hastalıklar (şok, sepsis, yanık)
Miyokardit
Takatusubo kardiyomiyopatisi
Yapısal kalp hastalıkları (aort stenozu)
Aort diseksiyonu
Pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon
Böbrek yetersizliği
Koroner spazm
Akut nörolojik olaylar
Kardiyak invaziv işlemler
Hipotiroidi
İnfiltratif hastalıklar
İlaç toksisitesi ve zehirlenme
Aşırı egzersiz
Rabdomiyoliz

1. Kardiyak Troponin Ölçümü

Hemen hemen tüm Tn testleri, materyali yakalayan bir antikor ve daha sonra onu işaretleyen bir işaret antikorunun bulunduğu enzime bağlı immunosorbent deneyleridir. Çoğu testte yakalayan antikorlar, TnI veya TnT gibi ölçülen Tn için spesifik monoklonal antikorlardır (51, 52). Genelde yakalanan ve işaretlenen protein miktarını artırmak için ikiden fazla antikor kullanılır. Testler, kullanılan antikor farklılığına bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir. Bundan dolayı farklı tespit yöntemlerinin ve kalibrasyonunun yanısıra bir testteki değerler diğer testlerle uyumlu değildir. Bu sorun özellikler ticari olarak çok sayıda bulunan TnI testleri için belirgindir. Bunun aksine TnT testlerinin patent koruması nedeniyle tek bir 4. jenerasyon test mevcuttur. Fakat yine de yüksek hassasiyetli TnT testlerinin 4. ve 5. jenerasyon testlerinde düşük konsantrasyonlarda küçük farklılıklar bildirilmiştir (53).

2.Troponin Sonuçlarını Yorumlama

Orjinal kardiyak Tn analizleri, Tn varlığını saptamada nispeten duyarsızdır. Tipik olarak sonuçlar ng/mL ya da mcg/mL cinsinden rapor edilir. Hassasiyet arttıkça, tespit edilebilen düşük değerleri bildirmek için gerekli olan virgülden sonraki sıfır sayısı önemli ölçüde artmıştır. Buna bağlı olarak değerler yüksek hassasiyet analizleri için ng/dL cinsinden rapor edilmektedir (1000 ng/mL=1ng/dL) (52).

hsTn analizleri standart testlerle aynı eşik değerlere sahip olsa da aslında durum farklıdır. Örn; hsTnT'nin, 4. jenerasyon test sonuçlarında 0.01 ng/mL değeri hsTnT testinde 30 ng/L değerine; 0.03 ng/mL değeri 52 ng/L değerine karşılık gelir. Fakat değer 100 ng/L den büyük ise hsTnT testlerinde sonuçlar 4. jenerasyon testlerle daha iyi koreledir. Örn; 0.1 ng/mL değeri hsTnT testindeki 100 ng/L değerine karşılık gelir (53, 54).

hsTn testlerinin kullanılmasıyla, sağlıklı bireylerin önemli bir kısmında düzeyi çok düşük olsa da Tn değerleri ölçülebilmektedir (51).

Konvansiyonel analizlerde, herhangi bir şikayeti olmayan sağlıklı bireyler ele alındığında Tn değeri 99. Persantilin üstünde olanların KVH riski 99.persantilin altında olanlara göre daha fazladır. Bu popülasyonda Tn yüksekliğinin belirleyici faktörleri üzerine yapılan toplu çalışmalarda bireylerin saptanabilecek ya da saptanamayacak eşlik eden hastalıklara (sol ventrikül hipertrofisi gibi) sahip olduğu gösterilmiştir (55).

hsTn testlerinin normal aralıkta bile değer ne kadar yüksekse risk o kadar fazladır. Bu durum her bireyin kendi bazal bir hsTn değerinin olduğunu ve bu bazal değerin üzerindeki yükselmelerin kalp hastalığı ortaya çıktıkça gerçekleştiğini gösterir, bundan dolayı bireyin kendi bazal değerinin üzerindeki düzeyler artmış riski belirtir. Konvansiyonel testler 99. persantilin altını belirlemekte iyi değildir. hsTn testlerinde ise normal aralık dahilinde bile değerler arttıkça risk artmaktadır (56-58).

3.Yüksek Duyarlılık Troponinler

hsTn kitleri, düşük konsantrasyonlardaki kardiyak spesifik Tn'lerin daha kesin ölçümünü sağlarlar. Sağlıklı toplumun %50'sinden fazlasında Tn'leri saptayabilen kitler yüksek duyarlılık olarak isimlendirilir. Bu kitler, eski nesillerden daha duyarlıdır fakat aynı zamanda birçok klinik durumda miyokard hasarını belirleyebildikleri için Mİ'ye olan klinik

özgüllüğü azalmıştır. hsTn kitleri konvansiyonel kardiyak Tn kitlerine göre, miyokard hasarının daha erken tanısına olanak sağlamışlardır. Ek olarak, duyarlı kitlerle saptanan düşük miktardaki kardiyak Tn artışlarıyla prognoz hakkında bilgi edinebilir. Acil servise başvuruda kullanıldıklarında, geleneksel testlere göre yüksek duyarlılık kitlerin duyarlılıkları daha yüksek fakat özgüllükleri daha düşüktür. Altı saatlik takipte tekrarlayan ölçümlerde ise her iki test için eğri altında kalan alanlar benzer olup, yüksek duyarlılık testler esas olarak erken tanıda avantaj sağlamaktadırlar (59-61).

C) EFOR TESTİ

Efor testi miyokard iskemisinin saptanması için yaklaşık 60 yıldır kullanılan noninvazif bir testtir (62). Efor testinin amacı vücudun egzersiz yoğunluğuna karşı verdiği yanıtı değerlendirmektir. Efor testinde hasta dinamik egzersiz yapar. Eforla birlikte kalp debisi artar, kaslara giden damarlarda vasküler direnç düşer ve hayati olmayan (örn; gastrointestinal sistem) organlara giden damarlarda vasküler direnç artar. Efor sırasında kalp hızı artar. Bu artış ön planda vagal uyarının baskılanması, daha sonra da sempatik uyarının devreye girmesi sebebiyle ortaya çıkar. Yaşa göre ulaşılabilecek azami kalp hızı 220-yaş formülüyle belirlenir. Yine eforla birlikte SKB artış gösterirken diyastolik kan basıncı (DKB) sabit kalır ya da hafifçe düşüş gösterir.

Tablo 3. Efor Testi Endikasyonları (62)

Göğüs ağrısı ya da eşdeğer semptomları olan hastalarda koroner iskemiye araştırmak
KAH'nin anatomik ve fonksiyonel ciddiyetini değerlendirmek
Kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı ölümleri öngörmek
Fiziksel kapasiteyi ve efor toleransını değerlendirmek
Eforla ortaya çıkan semptomları değerlendirmek
Medikal tedaviye olan yanıtı değerlendirmek

Tablo 4. Efor Testi Kontrendikasyonları (62)

Mutlak kontrendikasyonlar	Göreceli kontrendikasyonlar
Son iki gün içerisinde Mİ geçirmiş olmak	Bilinen LMCA hastalığı
Devam eden USAP	Semptomatik orta-ciddi aort darlığı
Hemodinamik bozukluğa neden olan aritmiler	Ventrikül hızının kontrol altına alınamadığı aritmiler
Aktif endokardit	Yüksek dereceli ya da tam atrioventriküler blok
Semptomatik ciddi aort darlığı	Ciddi obstrüksiyon olan hipertrofik kardiyomiyopati
Dekompanse kalp yetersizliği	Yakın zamanda inme veya geçici iskemik atak
Akut pulmoner emboli, derin ven trombozu veya pulmoner infarktüs	İşbirliğine engel olan bilinç düzeyi
Akut miyokardit veya perikardit	SKB >200 mmHg ya da DKB >110 mmHg
Testi yapmaya engel olan fiziksel yetersizlik	Ciddi anemi, elektrolit bozuklukları ya da hipertiroidi

Tablo 5. Efor Testini Sonlandırma Kriterleri (3)

Mutlak sonlandırma kriterleri	Göreceli sonlandırma kriterleri
SKB'nin bazal değere göre 10 mmHg'den daha fazla düşmesi (iskemi kanıtları ile birlikte)	SKB'nin bazal değere göre 10 mmHg'dan daha fazla düşmesi (iskemi kanıtları olmaksızın)
Orta derecede ağır angina	Belirgin ST depresyonu (2mm'den fazla horizontal veya aşağı eğimli) veya belirgin aks sapması gibi anlamlı ST veya QRS değişiklikleri
Artan nörolojik semptomlar (ataksi, sersemlik veya presenkop)	Sürekli ventrikül taşikardi dışındaki anlamlı aritmiler (multifokal prematür ventriküler vurular, ventriküler tripletler, supraventriküler taşikardi, kalp blokları veya bradiaritmiler)
Kötü perfüzyon bulguları (siyanoz veya solgunlaşma)	Yorgunluk, nefes darlığı, bacak krampları veya klaudikasyo
EKG veya SKB'yi monitörize etmede teknik sorunlar	Ventriküler taşikardiden ayırt edilemeyen dal bloklu ritm veya intraventriküler ileti bozukluğu gelişmesi
Hastanın testi sonlandırma isteği	Göğüs ağrısında artma
Sürekli ventriküler taşikardi	Hipertansif yanıt; SKB'nin 250 mmHg'dan fazla ya da DKB'nin 115 mmHg'dan fazla olması
Tanı değeri bulunmayan Q dalgaları olmayan derivasyonlarda (V1 ve aVR hariç) 1 mm'den fazla ST elevasyonu olması	

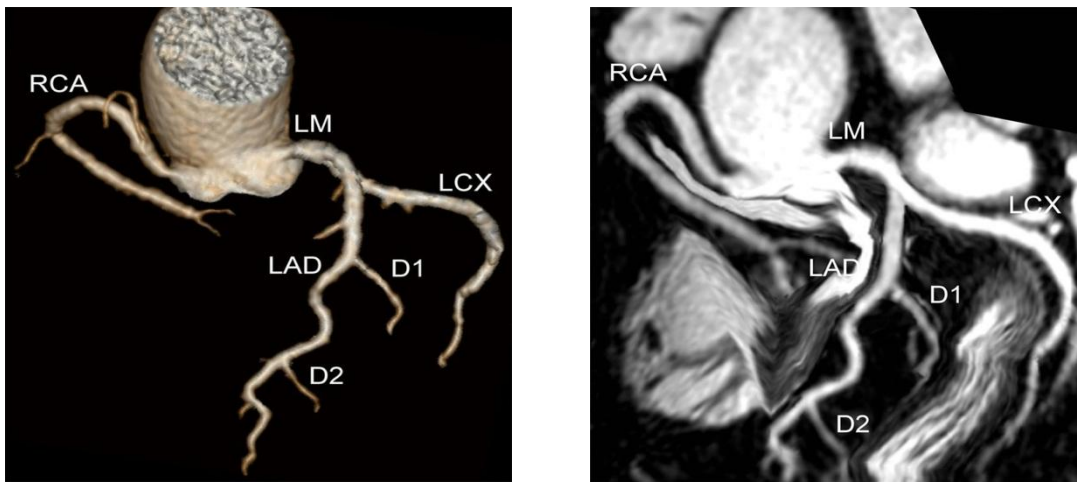
Efor testi duyarlılığı ESC 2013 Kararlı Koroner Arter Kılavuzu'na göre %50, özgüllüğü ise %90 olarak belirtilmiştir. Yine aynı kılavuzda TÖO orta risk sınıfına giren hastalarda hastalardan bu testin istenmesi gerektiği vurgulanmıştır. TÖO'su düşük risk sınıfında olan hastaların KAH açısından ileri tetkike ihtiyacı olmadığı ve bunun aksine TÖO'su yüksek risk sınıfında olan hastaların ise doğrudan koroner anjiyografiye gönderilmesi gerektiği yine bu kılavuzda vurgulanmıştır (4).

Efor testinde egzersiz süresinin çok kısa olması (5 METs'den az), SKB'nin egzersiz ile birlikte 10 mmHg'dan fazla düşüş göstermesi, düşük efor düzeylerinde bile 2 mm'den fazla yatay ya da aşağı eğimli ST depresyonunun en az 5 derivasyonda olması ve bu depresyonların istirahat fazında 5 dakikadan fazla devam etmesi, ST elevasyonu olması, düşük efor seviyelerinde angina gelişmesi ve 30 saniyeden fazla ventriküler taşikardi olması gibi klinik durumlar yaygın KAH'nin ve kötü prognozün göstergesidir (3).

D) KORONER ANATOMİ

Koroner arterler miyokardı besleyen damarlardır. Koroner arterler sol ve sağ sinüs valsallardan sırasıyla LMCA ve sağ koroner arter (3) olarak köken alırlar. LMCA ana pulmoner arter ve sol atriyal apendiksi çaprazlar ve normalde uzunluğu 2-4 cm'dir. LMCA daha sonra sol ön inen arter (LAD) ve circumflex arter (Cx) arter dallarına ayrılır. LAD arter epikardiyal yağ dokusu üzerinde ön interventriküler oluk içerisinde kalbin apeksine uzanım gösterir. LAD arter uzunluğu yaklaşık olarak 10-13 cm olup, septal ve diyagonal dalları vardır. LAD arter kalbin ön duvarını, apeksini ve interventriküler septumun önemli bir bölümünü kanlandırır. Cx arter ise 5-8 cm uzunluğunda olup obtus marginal dallarını verir ve kalbin lateral yüzünü kanlandırır. RCA; sağ AV oluktan aşağı doğru seyir gösterir, uzunluğu yaklaşık olarak 12-14 cm'dir. RCA arter; akut marjin, sinoatrial (SA), AV dal, posterior desendan, posterior lateral ve konus dallarını verir; genellikle kalbin sağ tarafını ve interventriküler septumun bazal bölümünü kanlandırır (63, 64).

Şekil 4: Koroner arterlerin magnetik rezonans anjiyografideki görüntüleri (65)



Gensini Skorum Sistemi KAH yaygınlığını değerlendirmek için araştırmalarda en çok tercih edilen skorum sistemidir (66). Gensini Skoru KAH'nin ciddiyetini; darlığın yüzdesi

ve lezyonun yerine göre tanımlayan 1983 yılında geliştirilmiş bir skarlama yöntemidir. Anjiyografi stenoz derecesine göre %0-25 darlık için 1, %25-50 darlık için 2, %50-75 darlık için 4, %75-90 darlık için 8, %90-99 darlık için 16 ve %100 darlık için 32 puan verilir. Damar stenoz derecesine göre belirlenen puanlar daha sonra her koroner arter ve her segment için belirlenmiş katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır (67).



IV.AMAÇ

hsTn'ler; Mİ tanısında altın standart testlerdir. Prognostik değerleri çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Bununla birlikte KKAH'li hastaların yönetimi ile ilgili güncel kılavuzlarda, bu testlerin kullanımı ile ilgili bir öneri bulunmamaktadır.

Bu çalışmada KKAH şüphesi olup, TÖO orta risk sınıfında olan hastalarda efor testi öncesi bakılan hsTnT düzeylerinin normal aralıktaki (99. persantil altı) değişimlerinin test pozitifliği üzerine olan etkileri incelendi. Ayrıca test sonucu pozitif bulunan hastalarda; doğal seyir gereği yapılan koroner anjiyografiler; hsTnT değerleri ile koroner arter anatomisi arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla gözden geçirildi.



V.GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı ve Acil Dahiliye Polikliniğine Nisan 2018-Aralık 2019 tarihleri arasında başvuran; KKAH şüphesi ve TÖO orta risk sınıfında olan 218 hasta dahil edildi. Hastaların tıbbi özgeçmişleri ve kronik hastalıklarına ilişkin bilgiler poliklinik muayeneleri sırasında alınan anamnez formlarından elde edildi. Hastalardan başvuru sırasında hsTnT değerleri için kan örneği gönderildi. hsTnT düzeyleri periferik venden alınan örneklerden Cobas E411 cihazı ile Elecsys yöntemi ile çalışıldı. hsTnT düzeyleri normal aralıkta saptanan hastalara İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda bulunan Philipss Stres Vue cihazı ile Standart Bruce Protokolü'ne göre efor testi uygulandı. Testten en az 48 saat önce beta bloker ve kalsiyum kanal blokeri (CaCB) gibi test sonucunu etkileyebilecek ilaçlara ara verildi.

Rutin işlemlerde olduğu gibi, 12 derivasyonlu istirahat EKG'si çekilerek ve kan basıncı kontrol edilerek efor testlerine başlandı. Test boyunca her 3 dakikada bir ve dinlenme evresinin 1, 3 ve 5. dakikalarında kan basıncı ölçümü ve 12 derivasyonlu EKG kaydı tekrarlandı.

Test sonlandırma kriteri olarak AHA/ACC'nin belirlediği tanım esas alındı. Test sonucu değerlendirilirken istirahat EKG'sine göre birbiriyle ilişkili en az 2 derivasyonda, peş peşe en az 3 atımda görülen J noktasından 80 msn uzak, 1 mm ve üzerindeki horizontal veya aşağı eğimli veya 1,5 mm'den fazla yukarı eğimli ST depresyonu veya Q dalgası olmayan derivasyonlarda 1mm'den fazla ST elevasyonuna tipik göğüs ağrısının eşlik etmesi pozitif test olarak tanımlandı.

Yaşa göre belirlenen kalp hızının %85'ine semptom veya EKG değişikliği olmadan ulaşamayanlar tanı değeri olmayan test (nondiyagnostik test) olarak değerlendirildi. Tanı değeri olmayan test sonucu tespit edilen hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Efor testi pozitif olan hastalara; hastalığın tanı aşamasının doğal seyri gereği uygulanmış olan koroner anjiyografik işlemlere ait bilgiler, hasta dosyaları ya da hastane bilgi sisteminden derlenerek incelendi.

Hastalardaki KAH yaygınlığı, Gensini Skorum Sistemi kullanılarak değerlendirildi. Koroner arterlerde %50'den fazla darlık bulunması, klinik olarak anlamlı kabul edildi.

Dahil edilme kriterleri:

18-85 yaşları arasında; KKAH şüphesi olup TÖO orta risk sınıfında olan ve aşağıdaki dışlama kriterlerine sahip olmayan hastalar çalışmaya alındı.

Dışlama kriterleri:

- Daha önceden bilinen KAH
- AKS
- Daha önce koroner anjiyografi yapılmış olması
- KY
- Böbrek yetersizliği
- Kronik hipoksiye sebep olacak kronik akciğer hastalığı
- Anemi (Hemoglobin <10 g/dL)
- Aktif malignite
- Aktif enfeksiyon
- Morbid obezite
- Periferik arter hastalığı olan hastalar
- Nondiyagnostik efor testi
- Efor testine uygun olmayan hastalar

İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler için SPSS 21.0 Statistical software programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, normal dağılım gösteren parametrelerin değerlendirilmesi için independent samples T testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkiler, verilerin normalliğine göre Pearson veya Spearman korelasyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Gruplar arası kategorik değişkenlerdeki farklılıkları değerlendirmek için ki-kare testi kullanıldı. Efor testi pozitifliğini ön görmede kesme değeri, en yüksek özgüllük ve duyarlılığa sahip receiver operating characteristic (ROC) eğrisi ile belirlendi. Anlamlılık $p<0,01$ ve $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirildi. Normal dağılımı tespit edebilmek için Klomogrov-Smirnov testi kullanıldı.

VI.BULGULAR

Çalışmaya KKAH şüphesi olup; TÖO orta risk sınıfında olan, 102 erkek ve 116 kadın olmak üzere 218 hasta alındı. Hastaların klinik ve demografik özellikleri Tablo-2’de gösterilmektedir. Yaş ortalaması 51 ± 11 yıl, boy ortalaması 166 ± 9 cm, vücut ağırlığı ortalaması 72 ± 12 kg ve BMI ortalaması ise 26 ± 4 kg/m² idi. Hastaların 64’ünde (%29.4) HT, 38’inde (%17.4) DM, 32’sinde (%14.7) hiperlipidemi mevcuttu. Onbeş (%6,9) hastada asetilsalisilik asit (ASA), 20 (%9.2) hastada beta bloker, 26 (%11.9) hastada CaCB, 21 (%9.6) hastada angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEİ), 13 (%6) hastada angiotensin reseptör blokeri (ARB), 21 (%9.6) hastada statin, 4 (%1.6) hastada oral antikoagülan (OAK) kullanım öyküsü mevcuttu. İki hastada atrial fibrilasyon (AF), birinde atrial taşikardi, geri kalanlarda sinüs ritmi mevcuttu.

HT tanısı olan hasta sayısı 64 (%29.4) idi ve bu hastaların 10 (%15.4)’unda efor testi pozitif saptandı, HT’si olmayan 154 (%70.6) hastanın ise 16 (%10.4)’unda efor testi pozitif. HT’si olanlarda pozitif test sayısı fazla gibi görünse de istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0.39).

DM olan hasta sayısı 38 (%17.4) idi. Bunlardan 9 (%23.7)’unda efor testi pozitif iken DM tanısı olmayan 180 hastanın 17 (%9,4)’sinde test pozitif idi. DM olan hastalarda pozitif test oranı DM olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazlaydı (p: 0.024). Ayrıca Mann Whitney U testi ile yapılan istatistiksel analizde DM olan hastaların ortalama hsTnT değeri 7.0 ± 3.0 pg/ml iken, DM olmayan 189 hastanın hsTnT değeri 5.4 ± 2.4 pg/ml olarak hesaplandı. DM olan hastaların hsTnT ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (p=0.003).

Serebrovasküler hastalık (SVO) öyküsü, alkol kullanımı, sigara öyküsü, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), LDL, çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL), trigliserit (57), total kolesterol (68) gibi parametrelerin test sonucu üzerine etkisi olmadığı görüldü. (Tablo 2)

Tablo 6: Çalışma Grubunun Klinik ve Demografik Verileri

Hasta sayısı (n)	(n= 218)
Yaş (yıl)	51±11
Erkek cinsiyet (n %)	102 (%47)
Boy (2)	166±9
Kilo (kg)	72±12
BMI (kg/m²)	26±4
HT (n %)	64 (%29.4)
DM (n %)	38 (%17.4)
Sigara kullanımı (n %)	83 (%38)
Sigara tüketimi (paket/yıl)	8
Hiperlipidemi (n %)	32 (%14,7)
İlaçlar	
ASA (n %)	15 (%6.9)
B-bloker (n %)	20 (%9.2)
ACEİ (n %)	21 (%9.6)
ARB (n %)	13 (%6)
Statin (n %)	21 (%9.6)
CaCB (n %)	26 (%11.9)
OAK (n %)	4 (%1.6)
Antianginal (n %)	0 (%0)

Hastaların tamamında göğüs ağrısı mevcuttu; 218 hastanın 21’inde nonkardiyak göğüs ağrısı, 95’inde atipik göğüs ağrısı ve 102’sinde tipik göğüs ağrısı mevcuttu. Angina sınıfı açısından değerlendirildiğinde; 132 CCS I, 84 CCS II, 1 CCS III ve 1 CCS IV angina saptandı. TÖO ortalaması $\%42 \pm 9,6$ idi (Tablo 3).

Tablo 7: Çalışma Grubunun Angina Tipi ve Sınıfı

Parametreler	Değer
Angina (kişi)	218
Nonkardiyak	21
Atipik	95
Tipik	102
Angina sınıfı (CCS) (kişi)	
I	132 (%61)
II	84 (%38)
III	1 (%0.5)
IV	1 (%0.5)
Pretest KAH olasılığı	$\%42,6 \pm 19,6$

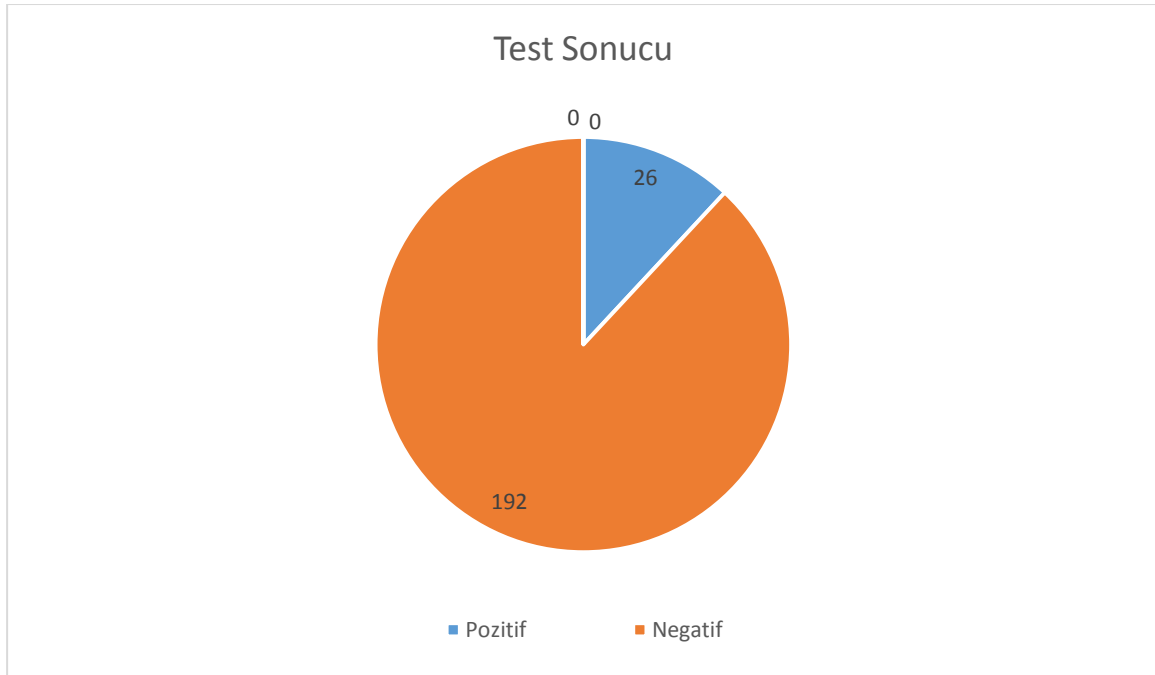
Hastalarda ortalama SKB 133 ± 17 mmHg, DKB 82 ± 10 mmHg, nabız 80 ± 12 vuru/dk, kreatinin $0,77\pm0,15$ mg/dL, GFR 101 ± 12 mL/dk/1.73m², HDL 52 ± 21 mg/dL, LDL 127 ± 41 mg/dL, TG 143 ± 76 mg/dL, TK 207 ± 54 mg/dL, VLDL 28 ± 14 mg/dL, WBC 7398 ± 2003 /mm³, PLT 245559 ± 63985 /mm³, hsTnT 5.69 ± 2.65 pg/mL bulundu. (Tablo 4).

Tablo 8: Çalışma Grubunun Hemodinamik ve Laboratuvar Verileri

Parametre	Değer
SKB (mmHg)	133±17
DKB (mmHg)	82±10
Nabız (vuru/dk)	80±12
Kreatinin (mg/dL)	0,77±0,15
GFR (mL/dk/1.73m ²)	101±12
HDL (mg/dL)	52±21
LDL (mg/dL)	127±41
TG (mg/dL)	143±76
TK (mg/dL)	207±54
VLDL (mg/dL)	28±14
WBC (/mm ³)	7398±2003
HGB (g/dL)	13,70±1,41
PLT (/mm ³)	245559±63985
hsTnT (pg/mL)	5,69±2,65

Çalışmaya alınan 218 hastanın 26'sında efor testi pozitif, 192'sinde ise negatif olarak değerlendirildi (Grafik 1).

Grafik 1. Çalışma Grubunun Efor Testi Sonuçları



Hastalar; ROC analizi ile elde edilen 6.32 pg/ml hsTnT sınır değerine göre iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında hsTnT değeri 6.32 pg/ml'nin üstünde olan grupta yaş ortalaması 55±11 yıl, boy ortalaması 167±9 cm, BMİ ortalaması 27±5 kg/m², SKB ortalaması 137±19 mmhg, DKB ortalaması 81,8±10 mmhg, nabız ortalaması 79±11 vuru/dakika idi.

hsTnT değeri 6,32 pg/ml'ye eşit ve/veya daha düşük olan grupta ise; yaş ortalaması 48±10 yıl, boy ortalaması 164±8 cm, BMİ ortalaması 25±3 kg/m², SKB ortalaması 131±15 mmhg, DKB ortalaması 81,6±10 mmhg, nabız ortalaması 80±11 vuru/dakika idi.

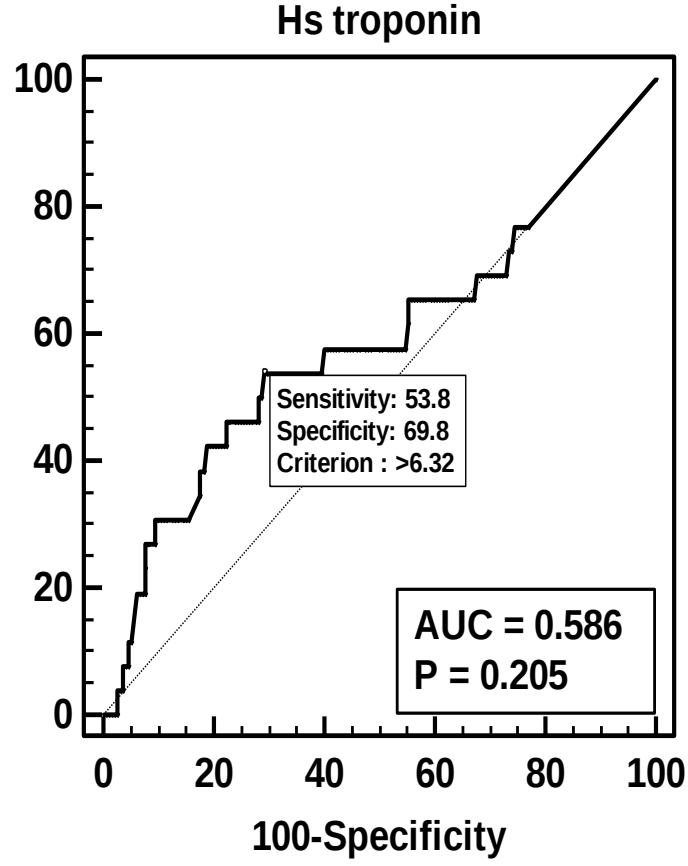
Yapılan analizler sonucunda hsTnT sonucu 6,32 pg/mL'den yüksek çıkan hastaların yaş (p: 0,001), boy (p: 0,043), BMİ (0,004), SKB (p: 0,008) anlamlı olarak diğer gruba göre daha yüksekti. Her iki grubun dakika nabız sayıları (p: 0,45) ve DKB (p: 0,87) arasında ise anlamlı farklılık yoktu (Tablo 5).

Tablo 9: hsTnT ile Demografik ve Hemodinamik Veriler Arasındaki İlişki

	Troponin > 6,32 pg/ml (n = 72)	Troponin ≤ 6,32 pg/ml (n = 146)	p değeri
Yaş (yıl)	55±11	48±10	0,001
Boy (2) cm	167±9	164±8	0,043
BMI (kg/m²)	27±5	25±3	0,004
SKB (mmHg)	137±19	131±15	0,008
DKB (mmHg)	81,8±10	81,6±10	0,87
Nabız (vuru/dk)	79±11	80±11	0,45

hsTnT için yapılan ROC analizi sonucunda 6.32 pg/mL kestirim değerin %54 duyarlılık ve %70 özgüllük ile test pozitifliği için öngördürücü olduğu saptandı (Grafik 2).

Grafik 2. hsTnT ROC eğrisi



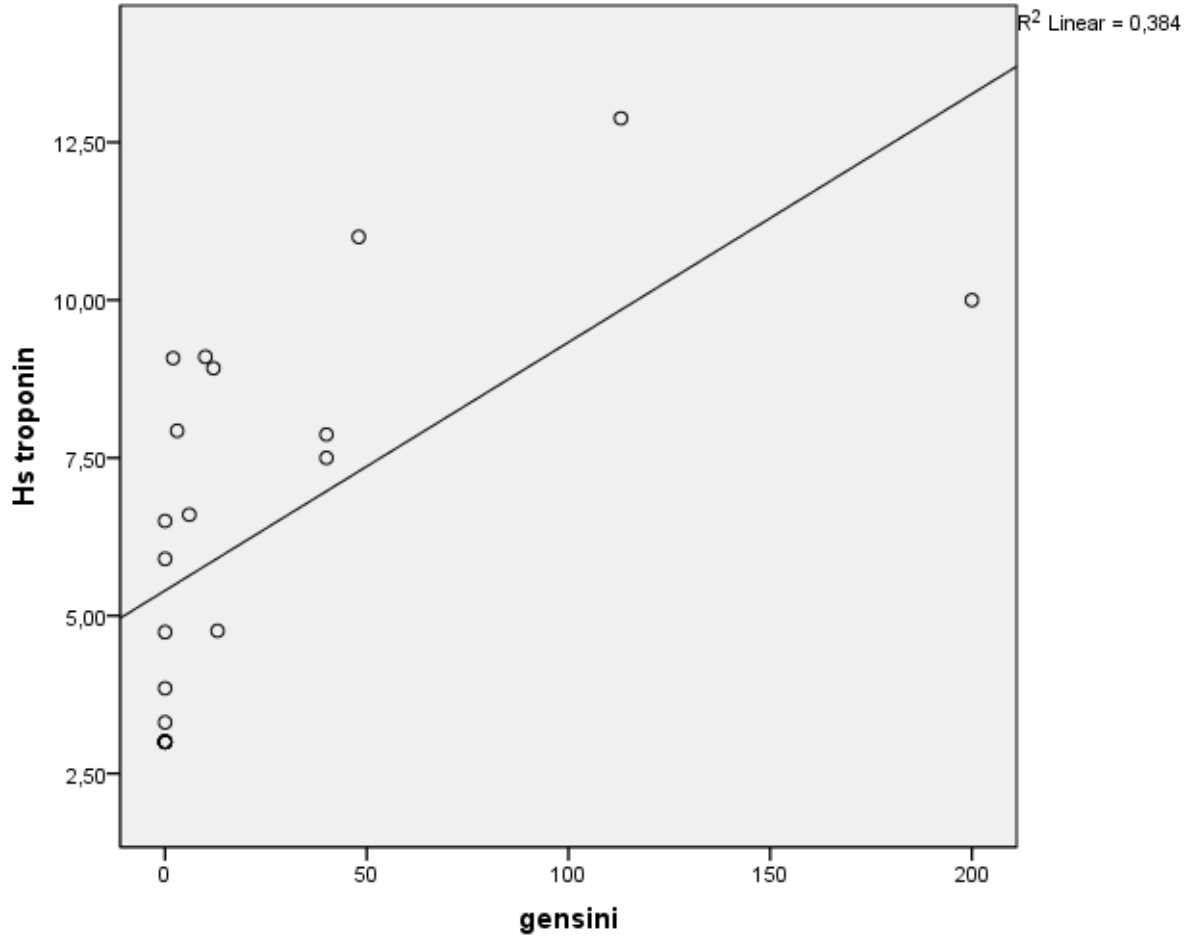
hsTnT değeri >6.32 pg/mL 72 hastanın 14 (%19.4)'ünde efor testi pozitif iken; hsTnT değeri ≤ 6.32 pg/mL olan 146 hastanın 12 (%8.2)'sinde efor testi pozitif idi (p: 0.029) (Tablo 6).

Tablo 10: hsTnT Değerleri ile Efor Testi Arasındaki İlişki

	Efor Testi Pozitif	Efor Testi Negatif	Toplam
hsTnT > 6.32 pg/mL olan hastalar	14 (%19.4)	58 (%80.6)	72
hsTnT ≤ 6.32 pg/mL olan hastalar	12 (%8.2)	134 (%91.8)	146
Toplam	26	192	218

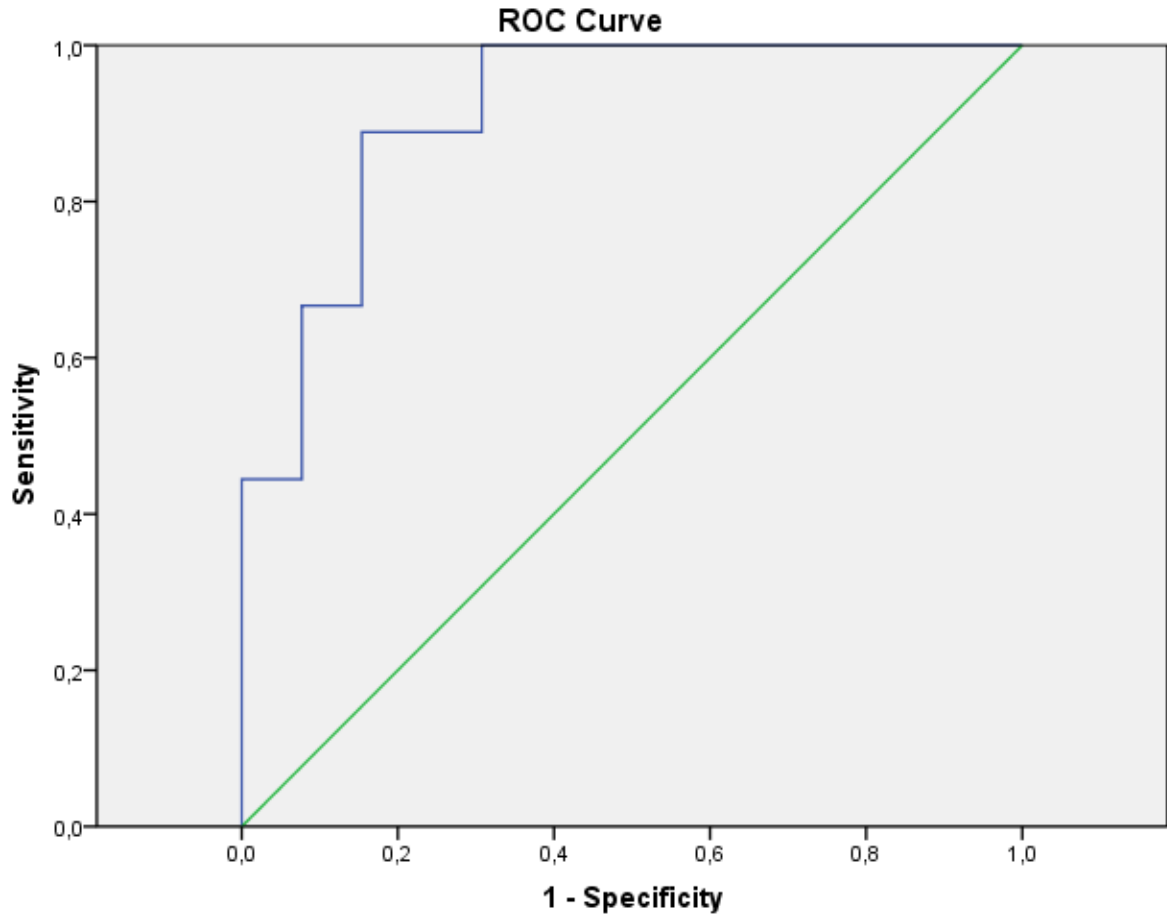
Tüm hastalarda hsTnT düzeyi ile Gensini Skoru arasındaki ilişki Pearson ve/veya Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. hsTnT düzeyi ile Gensini Skor arasında pozitif yönde mükemmel düzeyde korelasyon saptandı (Gensini Skoru r : 0.841/ $p < 0.001$) (Grafik 3).

Grafik 3: hsTnT ve Gensini Skor arasındaki ilişki



Anlamalı koroner arter darlık varlığını ön görebilmesi açısından hsTnT değerinin özgüllük ve duyarlılığı ROC analizi ile değerlendirildi. Mavi renk ile belirlenmiş olan çizgi hsTnT değerini ifade etmekte olup eğri altında kalan alan (AUC), (0.91[0.87-0.96]), olarak ölçüldü. Ayrıca hsTnT parametresi %88 duyarlılıkla ve %85 özgüllükle 6.5 pg/ml sınır değeri ile anlamalı koroner arter darlığı varlığını tahmin etmektedir (Grafik 4).

Grafik 4 : HsTnT ile koroner arterlerde anlamalı darlık ilişkisi



Koroner arterlerinde anlamlı darlık (%50'den fazla) bulunan ve bulunmayan hastaların hsTnT değerleri Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Koroner arterlerinde anlamlı darlık bulunan 9 hastanın hsTnT değerlerinin ortalaması $8,8 \pm 2,3$ pg/mL idi ve koroner arterlerinde anlamlı darlık bulunmayan 13 hastanın hsTnT değerlerinin ortalaması $4,5 \pm 2,1$ pg/mL idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p: 0,001$) (Tablo 7).

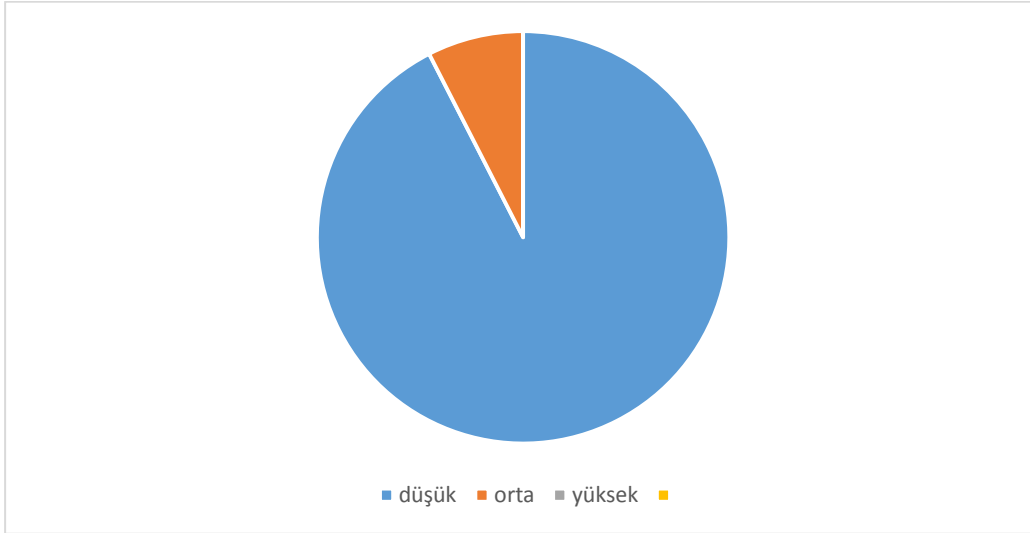
Tablo 11: hsTnT ile koroner anlamlı darlık arasındaki ilişki

Parametre	Sayı (n)	hsTnT ortalaması
Anlamlı darlık var	9	$8,8 \pm 2,3$ pg/mL
Anlamlı darlık yok	13	$4,5 \pm 2,1$ pg/mL
Toplam	22	$6,2 \pm 3,0$ pg/mL

hsTnT ile DTS arasındaki ilişki Spearman Rho yöntemi ile değerlendirildi. hsTnT değeri $> 6,32$ pg/ml olan 72 hastadan 52 (%72,2)'si düşük riskli, 19 (%26,4)' u orta risk, 1 (%1,4)'i yüksek riskli DTS'ye sahipti. Bununla birlikte hsTnT değeri $\leq 6,32$ pg/ml olan 146 hastadan 135 (%92,5)'i düşük riskli, 30 (%7,5)'u ise orta riskli DTS'ye sahipti. Mevcut bulgularla hsTnT değerinin $>6,32$ pg/mL olması daha yüksek bir DTS anlamına gelmekteydi, ancak aradaki korelasyon zayıf idi ($p: 0,001$ $r: 0,21$) (Grafik 5 ve 6).

Grafik 5. hsTnT değeri $> 6,32$ pg/ml olan hastalarda DTS



Grafik 6. hsTnT değeri $\leq 6,32$ pg/ml olan hastalarda DTS

Efor testi pozitif veya negatif olan hastaların hsTnT değerleri ortalamaları Student T testi ile karşılaştırıldı. Test sonucu pozitif olan hastaların hsTnT ortalama değeri $6,57 \pm 3,1$ pg/mL, testi negatif olan hastaların hsTnT ortalama değeri $5,57 \pm 2,5$ pg/mL idi. Testi pozitif olan grupta ortalama değer sayısal olarak daha yüksek, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p: 0,15) (Tablo 8).

Tablo 12. Efor Testi Sonucu İle hsTnT Değeri Arasındaki İlişki

Test sonucu	Sayı	Ortalama hsTnT (pg/ml)
Pozitif	26	$6,57 \pm 3,1$
Negatif	192	$5,57 \pm 2,5$
Toplam	218	$5,69 \pm 2,6$

VII. TARTIŞMA

KİKH tedavisinde son 20 yılda birçok yenilik ve olumlu gelişme olmuştur ancak batı ülkelerinde hala sekel ve ölümlerin en önemli sebeplerinden birisidir (4, 69). Yine ülkemizde de TEKHARF çalışması verilerine göre İKH prevelansı yüksek olmakla birlikte sekel ve ölümlerin en önemli sebeplerindendir (70). Bu nedenle KİKH tanısı ve yönetiminin iyileştirilmesi büyük önem arz etmektedir. ESC KİKH kılavuzları; hastanın klinik değerlendirilmesinde kararsız bir durum olması durumunda kardiyak Tn ölçümü yapılmasını önermektedir ancak bunun dışındaki durumlarda tanısız ve prognostik değerlendirme aşamasında kardiyak Tn'lerin yeri yoktur. Bununla birlikte ESC 2019 Kronik Koroner Sendrom Kılavuzu; hsTn düzeylerinin, Mİ için kullanılan sınır değerler altında bile prognoz ve mortalite açısından öngördürücü olduğuna dair çalışmalar olduğundan ve henüz bu çalışmaların yeterli düzeyde olmadığından söz etmektedir (71, 72). Kardiyak Tn'ler; kardiyak miyositlerin kasılabilir kısmının üyeleridir ve AKS şüphesi olan hastalarda tanı için önerilen biyobelirteçlerdir (73). Konvansiyonel Tn kitleri ile sağlıklı bireylerin % 20-50'sinde kanda Tn seviyeleri ölçülebilenken, hsTn kitleri ile sağlıklı bireylerin yaklaşık % 90'ında serum Tn seviyeleri ölçülebilmektedir. Tn yüksekliğinin hem sağlıklı insanlarda hem de AKS'li hastalarda mortalite ve risk belirleyicisi olduğu daha önce yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (74, 75).

Ndrepepa ve arkadaşları 2011 senesinde yayımladıkları çalışmalarında; KKAH veya USAP tablosu olan hastalarda hsTnT düzeyinin normal aralıktaki yüksekliklerinin prognoz ve risk belirleme açısından etkilerini araştırmışlardır ve çalışmalarında bizim çalışmamız ile aynı Tn ölçüm yöntemini ve kitini kullanmışlardır. hsTnT düzeylerini 6, 6-12, >12 pg/ml şeklinde üç gruba ayırmışlardır ve hsTnT seviyesi arttıkça tüm nedenlere bağlı ve kardiyovasküler nedenlere bağlı ölümlerin arttığını saptamışlardır. Buna sebep olarak ise; KKAH hastalarında, hsTnT değerlerini Mİ tanısı koyacak kadar yükseltmeyen ancak yüksek duyarlılıklı kitler ile saptanabilecek düzeylere kadar yükseltebilen küçük iskemi atakları olduğunu öne sürmüşlerdir (31). Ancak Ndrepepa ve arkadaşlarının çalışması USAP'lı hastaları içermesi ve efor testi yapılmaması bakımından bizim çalışmamızdan ayrılmaktadır. Yine FRICS II çalışmasının verilerinin retrospektif olarak analiz edildiği bir yayında; Mİ sınır değerinin altındaki Tn seviyelerinin bile yüksek ve düşük riskli hastaları ayırmada faydalı olduğu ortaya konulmuştur (76). N. Bandstein ve arkadaşları 2014 yılında yayımladıkları bir makalede; AKS şüphesi olan ve EKG bulgusu olmayan bununla birlikte başvuru anındaki hsTnT

seviyesi 5 pg/ml'nin altında saptanan 8907 hastada AKS'yi güvenle dışladıklarını öne sürmüşlerdir. N. Bandstein ve arkadaşlarının makalesi ESC 2015 NSTEMI Kılavuzu'nda yerini almıştır ve bu kılavuzda EKG bulgusu olmayan ve göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda kan hsTnT seviyesi 5 pg/ml altında ise NSTEMI tanısının güvenle dışlanabileceği ifade edilmiştir (77). 2015 yılında İngiliz Tıp Dergisi'nde (BMJ) yayımlanan bir metaanalizde 3-5 pg/ml seviyesinin altında Elecsys (çalışmamızda kullanılan yöntem) yöntemi ile bakılan tek hsTnT değerinin AKS'yi dışlayabileceği vurgulanmıştır (78). Yapılan çalışmalarda KKAH olan hastalarda bazal yüksek hsTn değerlerinin hastalık olmayanlara nazaran daha yüksek olduğu gösterilmiştir (79-81). 2018 yılı'nda Adamson ve arkadaşlarının SCOT-HEART çalışmasının hasta popülasyonunda hsTnI ile yaptıkları analizde; hsTnI düzeylerinin pretest olasılığının doğruluğunu artırdığını ve SAP'ı olan hastalarda KAH'ı öngördürdüğünü göstermişlerdir. Ayrıca Adamson ve arkadaşları bu makalede hsTnI ile değerlendirmenin %10,5 oranında gereksiz koroner BT anjiyografi oranını azalttığını göstermişlerdir ve ek olarak 1 tane gereksiz BT anjiyografiyi azaltmak için 22 hastadan hsTnI görülmesi gerektiğini ortaya koymuşlardır (82). Joanna ve arkadaşları 2019 yılı'nda hsTnT ile KAH ciddiyeti arasındaki ilişkiyi inceleyen bir makale yayımlamışlardır ve 297 hastanın dahil edildiği bu çalışmada; KAH olan hastaların bazal hsTnT değerlerinin, KAH olmayan hastaların bazal hsTnT değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu bulmuşlardır, ek olarak hsTnT seviyesinin 6 pg/ml değerinin üzerinde olmasının KAH için öngörüdürücü olduğunu belirtmişlerdir. Joanna ve arkadaşları çalışmalarında hastaları bisiklet ergometri ile değerlendirmişler ve hsTnT düzeyleri ile DTS arasındaki ilişki ile herhangi bir veri sunmamışlardır (83). Hwan KIM ve arkadaşları 2018 yılında yayımladıkları bir makalede, KKAH tablosu olan 589 hastada hsTnI düzeyi ile MPS'de indüklenebilir iskemi arasındaki ilişkiyi incelemişler ve 5,5 pg/ml üzerinde hsTnI seviyesi olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla iskemi çıktığını saptamışlardır ancak; bu çalışmaya KKAH tablosu olmayan hastalar dahil edilmemiştir (84). Alberto ve arkadaşları 2015 yılı'nda yayımladığı çalışmada; AKS şüphesi olan ve hsTnI düzeyi normal aralıkta saptanan hastalarda hsTnI düzeyleri ile miyokardiyal iskemi arasındaki ilişkiyi test etmişler ve saptanabilir düzeylerden itibaren hsTnI'nin miyokard iskemisi için öngörüdürücü olduğunu tespit etmişler ve ayrıca hsTnI düzeyinin normal aralıktaki yüksekliğinin test pozitifliğini istatistiksel anlamlı olacak şekilde arttırdığını saptamışlardır (85). Mevcut çalışmalar ışığında; saptanabilir en küçük seviyelerden itibaren hsTn'lerin daha fazla mortalite, kardiyak olay ve iskemi ile ilgili olduğunu düşünmek uygun olacaktır. Bu nedenle çalışmamızdaki ana hipotezimiz; "normal aralıktaki hsTnT düzeyinin daha yüksek seviyede olması iskemi yükünü

artırıyor ise yapılacak olan efor testinin pozitif olarak sonuçlanma ihtimali daha fazla olmalıdır” şeklindeydi. ROC analizimiz sonucunda hsTnT seviyesinin 6,32 pg/ml üzerinde olmasının %53 duyarlılık ve %70 özgüllüğü ile test pozitifliği için öngördürücü olarak bulduk. Bu sonuç çalışma öncesindeki hipotezimizi doğrular nitelikteydi. Efor testinin duyarlılığı ESC 2013 Kararlı Koroner Arter Hastalığı Kılavuzu’nda %50 olarak belirtilmiştir (4). Günlük pratiğimizde fizyolojik bir test olması nedeniyle sıklıkla başvurduğumuz efor testinin belki de en zayıf yönü duyarlılığının düşük olmasıdır. Test öncesi bakılan hsTnT düzeyinin testin duyarlılığını artırmasının efor testi açısından çok kıymetli olduğunu düşünmekteyiz. Yapılan regresyon analizinde 6,32 pg/ml sınır değer üzerinde yüksek duyarlıklı test değerine sahip olan hastaların; istatistiksel olarak anlamlı şekilde kan basınçları, yaşları ve BMİ daha yüksek idi; bu nedenle hsTnT testinin riskli hastaları belirlemede faydalı olduğunu düşünmekteyiz. Efor testi öncesi bakılan hsTnT değerleri istatistiksel anlamlı olacak şekilde DM’li hastalarda daha yüksek idi ve bu sonuç da hsTnT değerinin kardiyak açıdan yüksek riskli hastaları saptamada faydalı olduğunu desteklemektedir.

Çalışmamızda; efor testi pozitif ve negatif olan hastaların hsTnT değerlerinin ortalamalarını karşılaştırdık ve testin pozitif olduğu grupta hsTnT ortalaması sayısal olarak daha yüksekti ancak istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştı. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamsız çıkmasının nedeni hasta sayımızın buradaki farkı ortaya çıkarmakta yetersiz kalmasıydı. Daha fazla hasta sayısı ile yapılan bir çalışmada buradaki farkın da istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızın ikinci hipotezi; “hsTnT seviyesi arttıkça iskemi yükü artıyor ise yapılan koroner anjiyografide KAH yaygınlığı ve ciddiyeti hsTn düzeyi ile ilişkili olmalıdır” idi.

A. Samman ve arkadaşları 2018 yılında yayımladıkları çalışmalarında, saptanabilir düzeylerden itibaren hsTnT düzeyi arttıkça hem KAH yaygınlığı hem de ciddiyetinin arttığını öne sürmüşlerdir. Ayrıca hsTnT düzeyi arttıkça mortalite ile birlikte ateroskleroz progresyonunun da hızlandığını saptamışlardır (86). Ndrepepa ve arkadaşları 2011 yılında yaptıkları bir başka çalışmada KKAH olanlarda hsTn düzeyi ile KAH ciddiyeti arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. KKAH bulunan 912 hasta ve 412 kontrol dahil edilen çalışmada, KAH olanlarda hsTn seviyeleri daha yüksek saptanmışlar, ayrıca KAH saptananlarda hsTn seviyesi arttıkça KAH yaygınlığı ve hasta olan koroner arter sayısının arttığını belirtmişlerdir (87). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu bir şekilde; hastaların hsTnT seviyeleri arttıkça Gensini Skorları da artmaktaydı ve aradaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı

olmakla birlikte, korelasyonları mükemmele yakındı. Çalışmadaki hastalardan 26'sında egzersiz testi pozitifti. Test sonucu pozitif olan hastaların 22'sine hastalığın doğal seyri gereği koroner anjiyografi kararı alındı ve daha sonra hasta dosyalarındaki koroner anjiyografi sonuçları değerlendirildi. Yapılan analizlerde koroner arterlerinde anlamlı darlık (koroner arterde %50'den fazla darlık) olanların hsTnT seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. Bu sonucumuz da daha önce yayımlanan literatür ile uyumluydu. Bu bulgu ışığında, yüksek hsTnT değerlerinin efor testinin sadece duyarlılığını değil, özgüllüğünü de artırdığını ifade edebiliriz.

DTS; Standart Bruce Protokolü'ndeki egzersiz süresi, ST depresyonu miktarı ve angina derecesinin birlikte hesaplanmasıyla elde edilir. Bu skor; 4'ün üstünde ise düşük risk (4 yıllık survi %99), -11'in üstünde ise orta riskli (4 yıllık survi %95), -11 ve altında ise yüksek riskli (4 yıllık survi %79) şeklinde hastaları 3 gruba ayırır. ESC tarafından 2019 yılında yayımlanan Kronik Koroner Sendrom Kılavuzu'nda, DTS ile hesaplanan yıllık mortalitenin >%3 olması yüksek risk olarak tanımlanmış, bu hastaların koroner anjiyografiye yönlendirilmesi gerektiği vurgulanmıştır. (68, 72, 88). Alberto ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptığı çalışmada; AKS şüphesi olup, hsTnI testi normal sınırlarda bulunan hastalarda saptanabilir düzeylerden itibaren hsTnI seviyesi arttıkça DTS'nin de arttığı saptanmıştır (85). Çalışmamızın istatistiksel analizlerinde; hsTnT değeri 6,32 pg/ml üzerinde olan hastaların DTS değeri anlamlı biçimde daha yüksekti ve bu fark DTS'si orta risk sınıfında olan hastalardan kaynaklanmakta idi. DTS'nin hsTnT arttıkça artması literatür ile uyumlu idi. Literatüre göre efor testi TÖO orta risk sınıfında olan hastalara önerilmektedir. Biz de bu çalışma sonuçlarına göre, 6,32 pg/ml hsTnT değerinin orta riskli hastaları belirlemeye yardımcı olacağı sonucuna varabiliriz. Aynı şekilde bu çalışmada saptadığımız sınırın üzerinde hsTnT değerlerine sahip olan hastaların DTS ile hesaplanan risklerinin daha yüksek olmasının ışığında, test öncesi bakılan hsTnT değerlerinin bu hastaların yaşam beklentileri ile ilişkili faydalı bilgiler sunacağını öngörmekteyiz.

ESC tarafından 2019 yılında KKAH ile ilgili yeni bir kılavuz yayımlandı (72). Bu kılavuzda test öncesi risk olasılığı cetvelinde güncellemeye gidildi. Çalışma planının hazırlığı ve hasta alımı bu kılavuzun yayımlanmasından önce tamamlanmıştı. Bu sebeple bir önceki kılavuzdaki cetvel kullanıldı. Bu çalışmamızın önemli bir kısıtlılığı idi. Çalışmamızdaki diğer kısıtlılık ise hastaların uzun süreli takiplerinin olmamasıdır.

VIII.SONUÇ

Çalışmamızda; normal sınırlardaki hsTnT düzeylerinin, KKAH şüphesi olup, daha önce KAH tanısı almamış, TÖO orta risk sınıfında olan hastalarda egzersiz stres testi pozitifliği üzerine olan etkilerini ve daha sonra bu hastalara koroner anjiyografi gerekliliği doğması nedeniyle koroner arter anatomisi üzerine olan etkilerini inceledik. hsTnT değerinin 6,32 pg/ml sınır değeri üzerinde olmasının test pozitifliği açısından öngördürücü olduğunu saptadık. Bu sınır değeri üstünde; test pozitifliği istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. Ayrıca hsTnT değeri bu sınır değeri üstünde olan hastalarda DTS değeri istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek idi ve dolayısıyla test öncesi bakılan hsTnT düzeyi; efor testinin duyarlılığını artırmakla birlikte aynı zamanda DTS ile korele olması nedeniyle hastaların prognozu hakkındaki ipuçları vermektedir.

hsTnT ortalaması; DM olan hastalarda, olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede daha yüksekti. Aynı zamanda DM olanlarda pozitif test oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazlaydı. İlave olarak hsTnT düzeyi 6,32 pg/ml üzerinde olan hastalar bu değere eşit veya daha düşük hsTnT düzeyi olan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde; daha yaşlı, daha yüksek SKB ve BMİ değerlerine sahipti. Bu sonuçlarla göre; efor testi öncesi bakılan hsTnT düzeyi kardiyovasküler riski daha yüksek olan hastaların belirlenmesine yardımcı olmaktadır.

hsTnT değeri arttıkça, Gensini Skoru da istatistiksel olarak anlamlı biçimde artmaktaydı. İki parametre arasında yakın ve güçlü bir korelasyon saptandı. hsTnT değeri ile birlikte artan Gensini Skoru, KAH görülme ihtimalini de istatistiksel açıdan anlamlı şekilde artırmaktaydı. Dolayısıyla efor testi öncesinde bakılan hsTnT ile, testin sadece duyarlılığı değil özgüllüğü de artmaktadır.

Sonuç olarak; efor stres testi öncesi bakılan hsTnT düzeyleri testin duyarlılığını ve özgüllüğünü artırmakta ve prognoz açısından değerli bilgiler sağlamaktadır. KKAH şüphesi varlığında güncel kılavuzlar; tam kan sayımı, böbrek fonksiyon testleri ve lipid profilinin kontrolünü önermektedir. Bu tetkiklere ilaveten hsTnT düzeylerine de bakılması makul, mantıklı ve faydalı bir seçenek olarak görülmektedir.

Günlük pratiğe önemli bir iş yükü ya da ekonomik yük getirmeden KAH'ı gösterebilecek bir yöntem ihtiyacı vardır. Efor testi yapılacak hastalarda test öncesi bakılacak

hsTnT değeri bu konuda önemli bir boşluğu doldurabilir. Bu çalışmadan elde edilen sonuçlara göre, günlük pratikte yer alan efor testi, basit ve yaygın olarak kullanılan hsTnT sayesinde özgüllüğü ve güvenilirliği artmış bir biçimde kullanılabilir. Bu sayede, her hastada kompleks ve yüksek maliyetli tanı yöntemlerine başvurmaya gerek kalmayabilir.



IX.KAYNAKLAR

1. Morrow DA, de Lemos JA. Stable ischemic heart disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine: Elsevier Health Sciences; 2019. p. 1209-70.
2. Onat A, Keleş İ, Aksu H, Çetinkaya A, Yıldırım B, Uslu N, et al. Prevalence of All-cause and Coronary Mortality in Turkish Adults as Assessed by 8-year Follow-up Data of the Turkish Adult Risk Factor Study. Turk Kardiyol Dern Ars. 1999;27(1):8-14.
3. Adalet EM, Adalet I, Adalet K, Atılğan D, Bilge AK, Buğra Z, et al. KLİNİK KARDİYOLOJİ Tanı ve Tedavi. 2nd ed. Adalet K, editor. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevleri; 2019. 1445 p.
4. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. European heart journal. 2013;34(38):2949-3003.
5. Aylward P. GUSTO II trial. Australian and New Zealand journal of medicine. 1993;23(6):766-8.
6. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. Journal of the American College of Cardiology. 2000;35(6):1535-42.
7. Duncker DJ, Canty JM, Jr. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine: Elsevier Health Sciences; 2019. p. 1069-94.
8. Thadani U, Olson EG, Hamilton SF. Pathophysiology of myocardial ischemia. In: Abrams J, Pepine CJ, Thadani U, editors. Medical Therapy of Ischemic Heart Disease: Nitrates, Beta Blockers and Calcium Antagonists. 117: Boston: Little, Brown & Company; 1992. p. 1-36.
9. Gallagher PJ, Virman R, Forman MB. Nonatherosclerotic ischemic heart disease. New York: Raven Press; 1989. 272 p.
10. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, et al. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2009;119(3):e21-181.
11. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):447-54.
12. Binbrek AS. Review of coronary artery disease. Postgraduate doctor. 1988;11(5):248.
13. Owen DR, Lindsay AC, Choudhury RP, Fayad ZA. Imaging of atherosclerosis. Annual review of medicine. 2011;62:25-40.
14. Gerald SA. Epidemiology of ischemic heart disease. Medicine International. 1989;68:2808.
15. Friedewald WT. Epidemiology of cardiovascular disease. In: Wyngaarden JB, Smith TL, editors. Cecil Textbook of Medicine. 18th ed. London, Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1988. p. 182.

16. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal*. 2016;37(29):2315-81.
17. Drope J SN, Cahn Z, Drope J, Hamill S, Islami F, Liber A, Nargis N, Stoklosa M. *The Tobacco Atlas*. Atlanta: American Cancer Society and Vital Strategies. 2018.
18. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Pruss-Ustun A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9760):139-46.
19. Cronin EM, Kearney PM, Kearney PP, Sullivan P, Perry IJ. Impact of a national smoking ban on hospital admission for acute coronary syndromes: a longitudinal study. *Clinical cardiology*. 2012;35(4):205-9.
20. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet (London, England)*. 2011;378(9785):31-40.
21. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet (London, England)*. 2011;377(9765):557-67.
22. Popkin BM, Adair LS, Ng SW. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutrition reviews*. 2012;70(1):3-21.
23. Bhuiya FA, Pitts SR, McCaig LF. Emergency department visits for chest pain and abdominal pain: United States, 1999-2008. *NCHS data brief*. 2010(43):1-8.
24. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e51.
25. Ibáñez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2017;70(12):1082.
26. Sahlen A, Varenhorst C, Lagerqvist B, Renlund H, Wallentin L, James SK, et al. Contemporary use of ticagrelor in patients with acute coronary syndrome: insights from Swedish Web System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies (SWEDEHEART). *European heart journal Cardiovascular pharmacotherapy*. 2016;2(1):5-12.
27. Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2016;37(3):267-315.
28. Rubini Gimenez M, Reiter M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, et al. Sex-specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA internal medicine*. 2014;174(2):241-9.

29. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *The American journal of cardiology*. 2002;90(3):248-53.
30. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *European heart journal*. 2012;33(20):2551-67.
31. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, Birkmeier KA, Byrne RA, Ott I, et al. Prognostic value of sensitive troponin T in patients with stable and unstable angina and undetectable conventional troponin. *American heart journal*. 2011;161(1):68-75.
32. Omland T, de Lemos JA, Sabatine MS, Christophi CA, Rice MM, Jablonski KA, et al. A sensitive cardiac troponin T assay in stable coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 2009;361(26):2538-47.
33. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, et al. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42(7):1161-70.
34. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal Medical Therapy with or without PCI for Stable Coronary Disease. *New England Journal of Medicine*. 2007;356(15):1503-16.
35. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *European heart journal*. 2005;26(10):967-74.
36. Weil BR, Young RF, Shen X, Suzuki G, Qu J, Malhotra S, et al. Brief Myocardial Ischemia Produces Cardiac Troponin I Release and Focal Myocyte Apoptosis in the Absence of Pathological Infarction in Swine. *JACC Basic to translational science*. 2017;2(2):105-14.
37. Parmacek MS, Solaro RJ. Biology of the troponin complex in cardiac myocytes. *Progress in cardiovascular diseases*. 2004;47(3):159-76.
38. Adams JE, 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation*. 1993;88(2):750-63.
39. Griffin BP, Topol EJ. Acute Coronary Syndromes. *Manual of Cardiovascular Medicine*: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 329-65.
40. Adams JE, 3rd, Bodor GS, Davila-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation*. 1993;88(1):101-6.
41. Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, Smith S, Apple FS. Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clinical chemistry*. 1995;41(12 Pt 1):1710-5.
42. Sandoval Y, Herzog CA, Love SA, Cao J, Hu Y, Wu AH, et al. Prognostic Value of Serial Changes in High-Sensitivity Cardiac Troponin I and T over 3 Months Using Reference Change Values in Hemodialysis Patients. *Clinical chemistry*. 2016;62(4):631-8.
43. Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ. Diagnosis of Acute Myocardial Ischemia/Infarction. *Cardiology E-Book*. 3rd ed: Elsevier Health Sciences; 2009. p. 345-61.
44. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined--a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000;36(3):959-69.

45. Kavsak PA, MacRae AR, Lustig V, Bhargava R, Vandersluis R, Palomaki GE, et al. The impact of the ESC/ACC redefinition of myocardial infarction and new sensitive troponin assays on the frequency of acute myocardial infarction. *American heart journal*. 2006;152(1):118-25.
46. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;40(7):1366-74.
47. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *European heart journal*. 2007;28(13):1598-660.
48. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R, Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clinical chemistry*. 1999;45(7):1104-21.
49. Newby LK, Gibler WB, Christenson RH, Ohman EM. Serum Markers for Diagnosis and Risk Stratification in Acute Coronary Syndromes. In: Cannon CP, editor. *Management of Acute Coronary Syndromes*. Totowa, NJ: Humana Press; 1999. p. 147-71.
50. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*. 2000;102(11):1216-20.
51. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, Tietz NW. Cardiac Function. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. 5th ed. St. Louis, Mo.: Saunders; 2013. p. 1457-522.
52. Wu AHB, Christenson RH, Greene DN, Jaffe AS, Kavsak PA, Ordonez-Llanos J, et al. Clinical Laboratory Practice Recommendations for the Use of Cardiac Troponin in Acute Coronary Syndrome: Expert Opinion from the Academy of the American Association for Clinical Chemistry and the Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Clinical chemistry*. 2018;64(4):645-55.
53. Saenger AK, Beyrau R, Braun S, Cooray R, Dolci A, Freidank H, et al. Multicenter analytical evaluation of a high-sensitivity troponin T assay. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2011;412(9-10):748-54.
54. Giannitsis E, Kurz K, Hallermayer K, Jarausch J, Jaffe AS, Katus HA. Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay. *Clinical chemistry*. 2010;56(2):254-61.
55. Schulz O, Kirpal K, Stein J, Bensch R, Berghofer G, Schimke I, et al. Importance of low concentrations of cardiac troponins. *Clinical chemistry*. 2006;52(8):1614-5.
56. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(11):1242-9.
57. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *Jama*. 2010;304(22):2503-12.
58. deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Zhan M, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *Jama*. 2010;304(22):2494-502.

59. Morrow DA, Antman EM. Evaluation of high-sensitivity assays for cardiac troponin. *Clinical chemistry*. 2009;55(1):5-8.
60. Al-Saleh A, Alazzoni A, Al Shalash S, Ye C, Mbuagbaw L, Thabane L, et al. Performance of the high-sensitivity troponin assay in diagnosing acute myocardial infarction: systematic review and meta-analysis. *CMAJ open*. 2014;2(3):E199-207.
61. Reichlin T, Cullen L, Parsonage WA, Greenslade J, Twerenbold R, Moehring B, et al. Two-hour algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T. *The American journal of medicine*. 2015;128(4):369-79.e4.
62. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(8):873-934.
63. Villa AD, Sammut E, Nair A, Rajani R, Bonamini R, Chiribiri A. Coronary artery anomalies overview: The normal and the abnormal. *World journal of radiology*. 2016;8(6):537-55.
64. Ali M, Hanley A, McFadden EP, Vaughan CJ. Coronary artery anomalies: a practical approach to diagnosis and management. *Heart Asia*. 2011;3(1):8-12.
65. Yang Q, Li K, Liu X, Bi X, Liu Z, An J, et al. Contrast-enhanced whole-heart coronary magnetic resonance angiography at 3.0-T: a comparative study with X-ray angiography in a single center. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009/06/27 ed2009. p. 69-76.
66. Neeland IJ, Patel RS, Eshtehardi P, Dhawan S, McDaniel MC, Rab ST, et al. Coronary angiographic scoring systems: an evaluation of their equivalence and validity. *American heart journal*. 2012;164(4):547-52.e1.
67. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *The American journal of cardiology*. 1983;51(3):606.
68. Mark DB, Shaw L, Harrell FE, Jr., Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *The New England journal of medicine*. 1991;325(12):849-53.
69. Fihn SD, Blankenship JC, Alexander KP, Bittl JA, Byrne JG, Fletcher BJ, et al. 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2014;130(19):1749-67.
70. Onat A, Karakoyun S, Akbağ T, Özpamuk Karadeniz F, Karadeniz Y, Çakır H, et al. Turkish Adult Risk Factor survey 2014: Overall mortality and coronary disease incidence in Turkey's geographic regions. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2015;43(4):326-32.
71. Lindholm D, Lindback J, Armstrong PW, Budaj A, Cannon CP, Granger CB, et al. Biomarker-Based Risk Model to Predict Cardiovascular Mortality in Patients With Stable Coronary Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(7):813-26.
72. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2019;41(3):407-77.
73. Gupta S, de Lemos JA. Use and misuse of cardiac troponins in clinical practice. *Progress in cardiovascular diseases*. 2007;50(2):151-65.

74. Zethelius B, Johnston N, Venge P. Troponin I as a predictor of coronary heart disease and mortality in 70-year-old men: a community-based cohort study. *Circulation*. 2006;113(8):1071-8.
75. Eggers KM, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, Lindahl B. Persistent cardiac troponin I elevation in stabilized patients after an episode of acute coronary syndrome predicts long-term mortality. *Circulation*. 2007;116(17):1907-14.
76. James S, Armstrong P, Califf R, Simoons ML, Venge P, Wallentin L, et al. Troponin T levels and risk of 30-day outcomes in patients with the acute coronary syndrome: prospective verification in the GUSTO-IV trial. *The American journal of medicine*. 2003;115(3):178-84.
77. Bandstein N, Ljung R, Johansson M, Holzmann MJ. Undetectable high-sensitivity cardiac troponin T level in the emergency department and risk of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(23):2569-78.
78. Zhelev Z, Hyde C, Youngman E, Rogers M, Fleming S, Slade T, et al. Diagnostic accuracy of single baseline measurement of Elecsys Troponin T high-sensitive assay for diagnosis of acute myocardial infarction in emergency department: systematic review and meta-analysis. *BMJ : British Medical Journal*. 2015;350:h15.
79. Puelacher C, Wagener M, Honegger U, Assadian M, Schaerli N, Mueller D, et al. Combining high-sensitivity cardiac troponin and B-type natriuretic peptide in the detection of inducible myocardial ischemia. *Clinical biochemistry*. 2018;52:33-40.
80. Hammadah M, Al Mheid I, Wilmot K, Ramadan R, Alkhoder A, Obideen M, et al. Association Between High-Sensitivity Cardiac Troponin Levels and Myocardial Ischemia During Mental Stress and Conventional Stress. *JACC Cardiovascular imaging*. 2018;11(4):603-11.
81. Beatty AL, Ku IA, Christenson RH, DeFilippi CR, Schiller NB, Whooley MA. High-sensitivity cardiac troponin T levels and secondary events in outpatients with coronary heart disease from the Heart and Soul Study. *JAMA internal medicine*. 2013;173(9):763-9.
82. Adamson PD, Hunter A, Madsen DM, Shah ASV, McAllister DA, Pawade TA, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin I and the Diagnosis of Coronary Artery Disease in Patients With Suspected Angina Pectoris. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2018;11(2):e004227.
83. Cwikiel J, Seljeflot I, Fagerland MW, Wachtell K, Arnesen H, Berge E, et al. High-sensitive cardiac Troponin T and exercise stress test for evaluation of angiographically significant coronary disease. *International journal of cardiology*. 2019;287:1-6.
84. Hammadah M, Kim JH, Tahhan AS, Kindya B, Liu C, Ko YA, et al. Use of High-Sensitivity Cardiac Troponin for the Exclusion of Inducible Myocardial Ischemia: A Cohort Study. *Annals of internal medicine*. 2018;169(11):751-60.
85. Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Brouillon FJ, Constanso IP, Rodriguez-Garrido JL, Martinez D, et al. Troponin levels within the normal range and probability of inducible myocardial ischemia and coronary events in patients with acute chest pain. *European journal of internal medicine*. 2016;28:59-64.
86. Samman Tahhan A, Sandesara P, Hayek SS, Hammadah M, Alkhoder A, Kelli HM, et al. High-Sensitivity Troponin I Levels and Coronary Artery Disease Severity, Progression, and Long-Term Outcomes. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(5).
87. Ndrepepa G, Braun S, Schulz S, Mehilli J, Schomig A, Kastrati A. High-sensitivity troponin T level and angiographic severity of coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2011;108(5):639-43.

88. Shaw LJ, Berman DS, Picard MH, Friedrich MG, Kwong RY, Stone GW, et al. Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging. JACC Cardiovascular imaging. 2014;7(6):593-604.



ÖZGEÇMİŞ

AD SOYAD : Mustafa YILMAZ

DOĞUM TARİHİ: 25 Temmuz 1990

DOĞUM YERİ: ÇORUM, Osmancık

MEDENİ HALİ: Bekar

İLKOKUL: Osmangazi İlköğretim Okulu (ÇORUM-OSMANCIK) (1997-2004)

LİSE: Çorum Anadolu Öğretmen Lisesi (ÇORUM-MERKEZ) (2004-2008)

ÜNİVERSİTE: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, BURSA (2008-2014)

MESLEKİ DENEYİMİ:

Osmancık Devlet Hastanesi Acil Servis, Çorum, Pratisyen Hekim (Eylül 2014 -Aralık 2014 Arası)

Rennes Üniversitesi Hastanesi Ekokardiyografi Laboratuvarı, Fransa, Fellowship (18 Mart 2019- 16 Haziran 2019)

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Araştırma Görevlisi (5 Ocak 2015-)

İLGİ ALANI: Kardiak Görüntüleme, Strain Ekokardiyografi (Aort darlığı ve amiloidoz hastalarında strain ve strain rate ekokardiyografi)

SERTİFİKALAR: EACVI Transtorasik Ekokardiyografi Sertifikası

YABANCI DİL: Türkçe (ana dil), İngilizce (iyi)

MAİL: drmustafayilmaz@outlook.com

YAYINLAR:

Emet S, Dadashov M, Sonsoz MR, Cakir MO, Yilmaz M, Elitok A, Bilge AK, Mercanoglu F, Oncul A, Adalet K, Onur I. Galectin -3 A Novel Biomarker Predicts Sudden Cardiac Death in Hypertrophic Cardiomyopathy Am J Med Sci. 2018 Dec;356(6):537-543. doi: 10.1016/j.amjms.2018.08.013. Epub 2018 Aug 29.

Sonsoz MR, Yilmaz M, Bugra Z. Noncoronary sinus of Valsalva aneurysm resembling a cystic cardiac mass. Echocardiography. 2020;00:1–2. <https://doi.org/10.1111/echo.14583>

POSTER: Atrial septumu intakt ve 4 pulmoner venin sol atriyauma açıldığı bir hastada pulmoner hipertansiyonun çok nadir kardiyak sebebi: Aksesuar pulmoner venöz dönüş anomali (TKD 2018 Ulusal Kongre)

KATILDIĞI KONGRELER :

TKD 2016, 2018 ve 2019 Ulusal Kardiyoloji Kongreleri

KVA Derneği 2016 ve 2018 Kongreleri

KVA Akademi Koroner Fizyoloji Sempozyumu (2018)

KURSLAR:

Temel EKG Kursu (İstanbul Tıp Fakültesi, 17 Kasım 2015)

İstanbul FNH İleri Ekokardiyografi Kursu (17 Mart 2018)

TKD İleri Asistan Odası Okulu (31 Mart – 1 Nisan 2018)

TKD Pulmoner Hipertansiyon Uygulamalı Eğitim Programı (22-23 Haziran 2018)

TKD Zor Aritmi EKG'si Yorumlama Kursu (20-23 Ekim 2018)

TKD Kateter Laboratuvarında Kardiyak Görüntüleme Kursu (24 Kasım 2018)

ACS İleri Kardiyovasküler Çözümler Sempozyumu (28 Aralık 2018)

TKD Kalp Pili – ICD – CRT Eğitim Programı (16 Şubat 2019)

TKD Zor Aritmi EKG'si Yorumlama Kursu (3-6 Ekim 2019)

TKD Live in Box – 3D EKO Pratięi Kursu (3-6 Ekim 2019)

TKD Temel Strain / Strain Rate Görüntüleme Kursu (9 Kasım 2019)

TKD Ulusal KardiyoOnkoloji Toplantısı (23 Kasım 2019)

Pulmoner Arteriel Hipertansiyon Toplantısı (Koç Üniversitesi Hastanesi, 18 Ocak 2020)

TKD ASD Atölyesi Uygulamalı Eğitim Toplantısı (21 Şubat 2020)

TIP DERNEKLERİ ÜYELİKLERİ:

Türk Kardioloji Derneği (TKD)

Avrupa Kardioloji Derneği (ESC)

Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birlięi (EACVI)