

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

**MİYOKARD PERFÜZYON SİNTİGRAFisinde
İSKEMİ SAPTANAN HASTALARDA HASTANIN
PRETEST HASTALIK RİSKİ OLASILIĞININ
TEST YORUMUNA KATKISININ
BELİRLENMESİ**

Dr. Nazlı Pınar KARAHAN ŞEN

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2013

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

**MİYOKARD PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİNDE
İSKEMİ SAPTANAN HASTALARDA HASTANIN
PRETEST HASTALIK RİSKİ OLASILIĞININ
TEST YORUMUNA KATKISININ
BELİRLENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Nazlı Pınar KARAHAN ŞEN

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Recep BEKİŞ

İÇİNDEKİLER:

TABLO LİSTESİ:	iv
ŞEKİL LİSTESİ:	v
KISALTMALAR:	vi
TEŞEKKÜR:	viii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ VE AMAÇ	4
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Koroner Arter Hastalığı:	5
4.2. Kalbin Anatomisi:	5
4.3. Koroner Arter Anatomisi:	6
4.3.1. Sol Ana Koroner Arter:	7
4.3.2. Sol Ön inen Koroner Arter:	7
4.3.3. Sol Sirkumfleks:	7
4.3.4. Sağ Koroner Arter:	7
4.4. Koroner Dolaşım Fizyolojisi:	8
4.5. Koroner Ateroskleroz ve Fizyopatolojisi:	8
4.6. Koroner Arter Hastalığında Anjina:	9
4.7. Koroner Arter Hastalığında Risk Faktörleri:	10
4.7.1. Yaş:	11
4.7.2. Cinsiyet:	11
4.7.3. Dislipidemiler:	11
4.7.4. Sigara:	12
4.7.5. Hipertansiyon:	12
4.7.6. Diyabet:	12
4.7.7. Aile Öyküsü:	12
4.7.8. Siyah ve Beyaz Irk:	12
4.7.9. Diğer Risk Faktörleri:	13
4.8. Diamond Forrester Klinik Test Öncesi Olasılık Hesaplama (TÖO):	13
4.9. Egzersiz Stres Testi:	14
4.10. Koroner Anjiyografi (KAG):	15

4.11. Myokard Perfüzyon Sintigrafisi (MPS):	16
4.11.1. MPS ‘de Kullanılan Radyofarmasötikler:	16
4.11.1.1. TI-201:	16
4.11.1.2. Tc-99m İşaretli Ajanlar :	17
4.11.1.3. Tc-99m MIBI:	17
4.11.2. MPS için Kardiyak Stres Uygulama:	17
4.11.2.1. Fiziksel Efor:	17
4.11.2.2. Farmakolojik Stres:	18
4.11.3. Kantitatif Değerlendirme (Autoquant):	18
4.11.4. KAH Tanısında MPS ve Prognostik Değeri:	19
4.12. Bayes Teoremi:	20
4.13. Olabilirlik Oranı (LR) Değerleri:	21
4.14. TÖO’dan TSO Hesaplama:	22
5. GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
5.1. Test Öncesi Risk Düzeyi Hesaplanması:	23
5.1.1. Klinik Verilere Göre TÖO:	23
5.1.2. MPS Öncesi Egzersiz Testi Verilerine Göre TÖO:	23
5.2. MPS Görüntülemesi:	24
5.2.1. Görüntüleme Öncesi Hasta Hazırlığı:	25
5.2.2. Görüntüleme Protokolü:	25
5.3. MPS Değerlendirilmesi:	25
5.3.1. Vizüel Değerlendirme:	25
5.3.2. Damar Bazında Değerlendirme:	25
5.3.3. Kantitatif Değerlendirme (Autoquant):	26
5.4. Koroner Anjiyografi Sonuçlarının Değerlendirilmesi:	26
5.5. Olabilirlik Oranı Değerleri:	26
5.6. İstatistikî Yöntem:	27
6. BULGULAR	28
6.1. KAHN Grupta Bulgular:	29
6.1.1. Klinik Test Öncesi Olasılık:	29
6.1.2. Egzersiz Testi Sonrası Bulgular:	29
6.1.3. Egzersiz Testi Sonrası Sınıflama:	30

6.1.4. MPS Görüntüleme Sonrası Sınıflama:	30
6.1.5. SDS Skorları:.....	32
6.1.6. TÖO ve TSO'lara Göre KAD Olan ve Olmayan Hastalarda Bulgular:.....	33
6.1.7. ROC Analizi:.....	34
6.1.8. Damar Düzeyinde Lezyon Değerlendirme:.....	36
6.1.8.1. LAD Alanı:	36
6.1.8.2. LCX Alanı:	36
6.1.8.3. RCA Alanı:	37
6.2. KAHP Grupta Bulgular:	39
6.2.1. Egzersiz Verileri:	39
6.2.2. SDS Skorları:	39
6.2.3. Damar Düzeyinde Lezyon Değerlendirme:	40
6.2.3.1. LAD Alanı:	40
6.2.3.2. LCX Alanı:	40
6.2.3.3. RCA Alanı:	40
7. TARTIŞMA.....	43
8. SONUÇLAR.....	49
9. KAYNAKLAR.....	50
10. EK1.....	57

TABLO LİSTESİ:

Tablo 1. Klasik ve yeni risk faktörleri	10
Tablo 2. Efor testi kontendikasyonları ve sonlandırılma kriterleri	18
Tablo 3. Autoquant sistemi segment perfüzyonu puanlama sistemi.....	19
Tablo 4. Tüm hastalarda ve KAHN ve KAHP grupta hastaların genel bilgileri	28
Tablo 5. KAHN grupta SDS skorlarına ve TÖO risk gruplarına göre hastaların dağılımı.....	32
Tablo 6. Egzersiz testi olan grupta egzersiz test sonucu, TÖO'a göre sınıflar ve KAG sonuçlarına göre hastaların dağılımı	33

ŞEKİL LİSTESİ:

Şekil 1. Kalbin anatomisi	6
Şekil 2. Koroner arterlerin anatomisi	8
Şekil 3. DF'a göre hastaların yaş, cinsiyet ve ağrı özelliklerine göre TÖO değerleri.....	14
Şekil 4. Bayes nomogramı	21
Şekil 5. Testte duyarlılık, özgüllük, PPD, NPD, LR+ ve LR- hesaplama yöntemi	22
Şekil 6. LAD, LCX ve RCA'nın sol ventrikülde perfüze ettiği alanlar	26
Şekil 7. Autoquant sisteminde hastaların skorlarının hesaplanması	26
Şekil 8. KAHN ve KAHP grupra hastaların ağrı tiplerine göre yüzde olarak KAD görülme oranları.....	29
Şekil 9. KAHN grupta tüm hastaların TÖO ve MPS sonrası TSO'larına göre risk sınıflarındaki hasta sayıları.....	31
Şekil 10. Egzersiz testi olan 64 hastanın klinik ve egzersiz testi verilerinden elde edilmiş risk sınıflamasında hasta sayısının gruplara göre dağılımı	32
Şekil 11. Egzersiz verileri olan hastalarda TSO'a göre ROC eğrisi	34
Şekil 12. Egzersiz verileri olan hastalarda TSO'a göre ROC eğri koordinatları	35
Şekil 13. KAHN hastalarda LAD, LCX ve RCA için damar düzeyinde MPS ve KAG bulguları	37
Şekil 14. KAHN kadın hastalarda LAD, LCX ve RCA için damar düzeyinde MPS ve KAG bulguları	38
Şekil 15. KAHN erkek hastalarda LAD, LCX ve RCA için damar düzeyinde MPS ve KAG bulguları.....	38
Şekil 16. KAHP hastaların dağılımı.....	39
Şekil 17. KAHP hastalarda LAD, LCX ve RCA için damar düzeyinde MPS ve KAG bulguları	41
Şekil 18. KAHP kadın hastalarda LAD, LCX ve RCA için damar düzeyinde MPS ve KAG bulguları	42
Şekil 19. KAHP erkek hastalarda LAD, LCX ve RCA için damar düzeyinde MPS ve KAG bulgular	42

KISALTMALAR

CABG: Koroner anjiyografi By-pass grefti

EKG: Elektrokardiyografi

GN: Gerçek Negatif

GP: Gerçek Pozitif

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HL: Hiperlipidemi

HT: Hipertansiyon

İV: İntravenöz

KAD: Koroner arter darlığı

KAG: Koroner anjiyografi

KAH: Koroner arter hastalığı

KAHN: Bilinen koroner arter hastalığı öyküsü negatif

KAHP: Bilinen koroner arter hastalığı öyküsü pozitif

LAD: Sol ön inen dal

LCX: Sol sirkümfleks arter

LMCA: Sol ana koroner arter

LR +: Pozitif olabilirlik oranı

LR -: Negatif olabilirlik oranı

LDL : Düşük dansiteli lipoprotein

MI: Miyokard infarktüsü

MIBI: Metoksiizobutilizonitril

MPS : Miyokard perfüzyon sintigrafisi

PCI: Perkütan koroner girişim

PTCA: Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti

RCA: Sağ koroner arter

RF: Radyofarmasötik

SPECT: Tek foton emisyon tomografisi

SDS: Toplam diferansiyel skoru

SRS: Toplam rest skoru

SSS: Toplam stress skoru

Tc-99m: Teknesyum 99m

TG: Trigliserit

Tl-201 : Talyum-201

TÖÖ: Test öncesi olasılık (pretest hastalık riski)

TSO: Test sonrası olasılık (posttest hastalık riski)

VKİ: Vücut kitle indeksi

YN: Yalancı negatif

YP: Yalancı pozitif

TEŞEKKÜR:

Uzmanlık eğitimim süresince bana olan katkılarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Hatice Durak'a, Prof. Dr. Berna Değirmenci Polack'a, Prof. Dr. Erkan Derebek'e, Prof. Dr. Gamze Çapa Kaya'ya, Prof. Dr. Recep Bekiş'e, Doç. Dr. Özhan Özdoğan'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında yardımını ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Recep Bekiş ve Prof. Dr. Erkan Derebek'e sabır ve katkıları için tekrar teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen sevgili eşime ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim sürecimde bana her konuda destek olan ve güzel bir arkadaşlık ortamı yaratan asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Doç. Dr. Türkan Ertay'a, İsmail Evren'e, Banu Uysal'a, Özden Ülker'e ve tüm bölüm çalışanlarına teşekkür ederim.

1. ÖZET:

Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinde İskemi Saptanan Hastalarda Hastanın Pretest Hastalık Riski Olasılığının Test Yorumuna Katkısının Belirlenmesi

Nazlı Pınar KARAHAN ŞEN, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı 35340, Inciraltı- İzmir

Amaç: Çalışmamızda miyokard perfüzyon sintigrafisinde (MPS) iskemi saptanan hastaları, test öncesi olasılıkları ve koroner anjiyografi (KAG) sonuçlarıyla birlikte değerlendirerek, test yorumunda olasılık faktörünü irdelemeyi, MPS sonucunda hastalık var ya da yok olarak yorumlamaktansa olasılıkla sonuç verebilmeyi amaçladık.

Yöntem: Ocak 2008-Temmuz 2011 tarihleri arasında bölümümüzde MPS yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. MPS pozitif ve anjio sonucu olan 228 hasta çalışmaya alındı. Hastalar daha önceden bilinen koroner arter hastalığı olmayanlar (KAHN) ve olanlar (KAHP) olarak iki grupta incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet ağırlığı tipi değerlendirildi, ayrıca egzersiz verileri ve SDS skorları da değerlendirmeye alındı. Bilinen KAH olmayan hastalarda Diamond Forrester yöntemi ile test öncesi olasılık ve test sonrası olasılık değerleri hesaplandı (TÖO,TSO).

Bulgular: KAHP hastaların %74.2'sinde, KAHN grupta %42.4'ünde koroner darlık (KAD) vardı ($p=0.000$). TÖO ve TSO'lara göre oluşturulan gruplar arasında KAD açısından anlamlı farklılık izlendi ($p=0.000$, $p=0.024$). Özgüllük ve duyarlılığın sırasıyla %67.9 ve %77.8 ile her ikisinin de birlikte yüksek olduğu değerlerde TSO %80 idi. KAHP grupta hastaların yaş, cinsiyet, SDS özelliklerine göre KAD açısından anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç: MPS'nin hastaları KAG'ye yönlendirmesinde doğru pozitif hastaların seçimini arttırmak için bilinen KAH'ı olmayan hastalarda, hastaların klinik TÖO'nun, yapılan egzersiz testi verilerinin değerlendirilmesini; MPS iskemiye düşündürüyorsa hastaların TSO'larını hesaplayarak %80 ve üzeri olan hastalarda MPS'nin 'yüksek olasılıkla pozitif', <%80 olanlarda 'düşük olasılıkla pozitif' olarak yorumlanmasını, %80 ve üzeri olanların öncelikle KAG'ye yönlendirilmesini, <%80 olanlardaysa KAG öncesi ek risk faktörleri veya ek bir tanı testinin gözönünde bulundurulmasını önermekteyiz. KAHP hastalarda ise KAD daha sık

görölürken, bu hastalarda önceden var olan KAD öyküsü olduğundan, MPS pozitif ise yüksek olasılıkla KAD saptanma riski olduğunun unutulmaması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Miyokard perfüzyon sintigrafisi, test öncesi olasılık, koroner anjiyografi

2. ABSTRACT:

Evaluating The Effect of The Pretest Probability on Myocardial Perfusion SPECT Interpretation in Patients Who Has Positive Findings on MPS

Nazlı Pınar KARAHAN ŞEN, Dokuz Eylül University School of Medicine, Dept. of Nuclear Medicine
Dokuz Eylül University School of Medicine, Dept Of Nuclear Medicine 35340, Inciraltı- İzmir

Aim: In our study, we evaluated the role of pretest probability in patients, who had underwent MPS and detected any perfusion defect. We studied to change the interpretation of MPS as low or high probability positive with using probabilities.

Methods: Between January 2008 and July 2011, 228 patients with positive MPS were included in our study. The patients were examined in two different groups like having prior coronary artery disease (KAHP) and no prior coronary artery disease (KAHN). Pretest probabilities of 139 KAHN patients was calculated from Diamond and Forrester method and classified into risk groups. We investigated not only patients' age, gender, chest pain but also their exercise data, summed differential scores (SDS) and the coronary angiography in both groups.

Results: There is a significant difference in prevalence of coronary artery stenosis between KAHN (42.4%) and KAHP (74.2%) groups ($p=0.000$). It's also significantly different in risk groups that classified from probabilities. Sensitivity and specificity were %67.9 and %77.8 respectively when the posttest probability was %80. In patients with known coronary artery disease we couldn't find a relation between coronary stenosis, age, gender or SDS.

Conclusion: We propose to calculate posttest probability in patients who referred to MPS and if there is a perfusion defect on MPS, posttest probability is equal or higher than 80% reporting MPS as 'high probability positive'. If it's <80% we propose to evaluate the other risk factors or another diagnostic test before coronary angiography. KAHP patients should be referred to coronary angiography primarily if there is any reversible perfusion defect on MPS.

Key Words: Myocardial perfusion scintigraphy, pretest probability, coronary angiography

3. GİRİŞ VE AMAC:

Koroner arter hastalığı (KAH) günümüzde gelişmiş toplumlarda en sık görülen hastalıklardan biridir. Tüm dünyada önemli mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır (1). KAH'da birçok tanı testi kullanılmaktadır. Ancak KAH'da semptomların, yaş ve cinsiyet gibi diğer bazı klinik faktörlerin de hastalığı tahmin ettirici güce sahip oldukları bilinmektedir (2).

Koroner Anjiyografi (KAG), KAH tanısında halen altın standart tanı yöntemidir (3). Ancak invaziv ve pahalı bir yöntemdir. Bu testin yapılacağı hastaların seçimi için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Hastaların tanı testleri öncesinde test öncesi olasılıkları (TÖO) ve tanı testinden sonra testin sonucuna göre KAH olma olasılıkları (TSO) hesaplanabilmektedir. Bayes teoremi olguya olasılıkçı yaklaşımla neticede hasta olup olmadığı tahmin etmeye yarayan bir yöntemdir. Bu yöntem ile hastaların klinik olarak ya da hastalıkla ilgili bulgularından hastada hastalığın olma olasılığı belirlenerek, yapılan tanı testleri sonuçlarının pozitif ya da negatif olmaları ve bu testlerin pozitif veya negatif olabilirlik oranlarıyla (LR+, LR-) hastaların TSO'ları hesaplanabilir. Böylece test sonucuna göre tanı güçlendirilebilir ve ya tanıdan uzaklaşılabilir (4).

Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) KAH araştırılmasında sıklıkla kullanılan bir tanı testidir ve klinik uygulamada genellikle KAG'den bir önceki basamakta yer alır. Günümüzde halen MPS reversible perfüzyon defekti olup olmamasına göre iskemi var veya yok olarak yorumlanmaktadır. Ancak bir tanı testi olarak hastalığı tahmin etmede diğer testler gibi bir gücü vardır. Biz de çalışmamızda MPS sonucu iskemi olarak yorumlanmış ve neticede KAG yapılmış olguları TÖO ve TSO'ları ile birlikte değerlendirerek test yorumunda TÖO faktörünü irdelemeyi, MPS testini hastalık var ya da yok olarak yorumlamaktansa olasılıkla sonuç verebilmeyi amaçladık.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Koroner Arter Hastalığı (KAH):

KAH koroner arterlerde aterosklerotik plakların gelişimi ile karakterize bir durumdur. Koroner arterlerin duvarında özellikle kolesterolden zengin depositlerin birikerek, zamanla bu depositlerde kalsiyum birikmesi ile damar lümeninde olan daralmadır. Tutulan arterin kanlandığı miyokard alanında iskemiye yol açar. Uzun yıllardır tüm dünyada önemli mortalite ve morbidite nedeni olan bir hastalıktır. İskemi sonucunda stabil veya unstabil angina, miyokard infarktüsü (MI), ritim ileti bozukluğu ve hatta ani ölüm gibi komplikasyonlara neden olabilir (5,6).

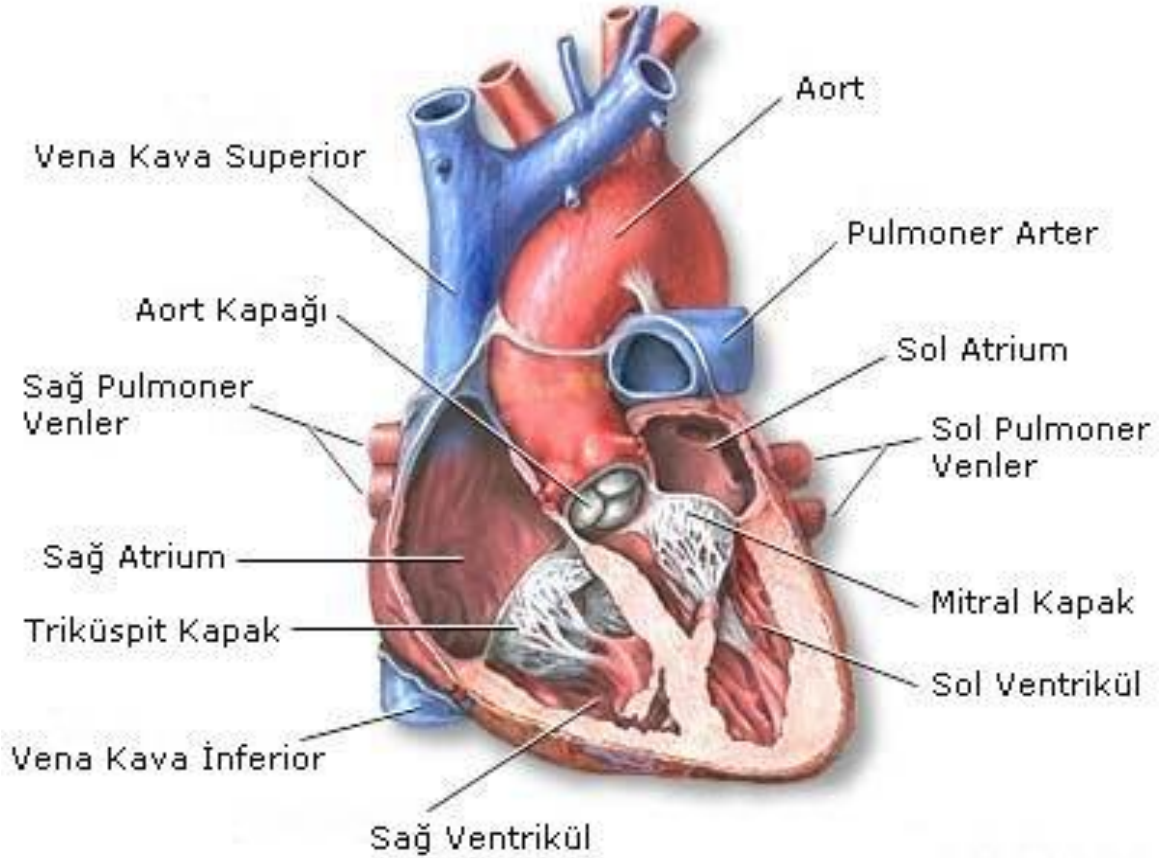
Türk erişkinlerinde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı tarama çalışmasına göre, erişkin nüfusta koroner arter hastalığı prevalansı %3.8 olarak saptanmıştır. TEKHARF çalışması, 2008 yılında erişkinlerimizde ülke genelinde yılda 390 bin civarında koroner olay meydana geldiğini, bunların ilk anda fatal olan 90 bini çıkarılınca, 300 bin nonfatal koroner olaylı hastanın tedaviye aday olduğunu bildirmektedir. Bunların da dahil olduğu 3.1 milyon koroner hastadan yaklaşık 90 bini ilaveten hayatını yitirmektedir. Böylece, toplam koroner hasta sayısı halen yılda 200 bin kadar artmaktadır (1).

Miyokard iskemisinde kalbin kas dokusu yeterli miktarda kanlanamaz ve miyokardın metabolik oksijen gereksinimi yeterli olarak sağlanamaz. İskemide gerekli oksijen ve metabolik substratlar taşınmadığı gibi zararlı metabolizma ürünleri de uzaklaştırılmaz. Oluşan miyokardiyal hipoksi ve anaerobik metabolizma iskemisinin temel özelliklerindendir. İskemi yaratan durum yani kalbin oksijen gereksinimindeki artış ortadan kalkınca iskemide geri dönüş olabilir ancak iskemi süresi uzarsa nekrotik ve apoptotik yollarla geri dönüşsüz hücre ölümü yani MI gelişebilir (7).

4.2. Kalbin Anatomisi:

Kalp dokulardan gelen kanı akciğerlere, akciğerlerden gelen kanı dokulara gönderen dolaşım sisteminin pompasıdır. Sağ ve solda birer atriyum ve ventrikül olmak üzere dört boşluktan oluşur. Sağda atrium ve ventrikülleri triküspit kapak; solda ise mitral kapak ayırır. Kalbin sol ventrikülü ile kalpten çıkan ve insanın en büyük atardamarı olan aort damarının başlangıcı arasında aort kapağı vardır. Pulmoner kapak da sağ ventrikül ile pulmoner damar arasındadır. Kalbin sağına tüm vücuttan gelen kanı toplayan damarlar (vena cava inferior ve vena cava superior) açılır. Bu kan pulmoner arter ile sağ sistemden ayrılır. Akciğerlerden

pulmoner venler ile dönen kan, sol atriyum ve sol ventrikülü dolaşarak aort damarları ile tüm vücuda pompalanır (8). Kalbin dış yüzünü ise perikard denilen çepeçevre bir zar kaplar. Bu zar ile kalp arasında, kalbin çalışırken rahat hareket edebilmesi için çok az miktarda kayganlaştırıcı perkardiyal sıvı bulunur.



Şekil 1. Kalbin anatomisi

4.3. Koroner Arter Anatomisi:

Kalbin tüm odacıkları kan ile dolu olmasına rağmen kardiyak dokuların beslenmesi için damarlanması gerekmektedir. Kalbin arteriyel kanlanması sağ ve sol olmak üzere iki ana koroner arterden kaynaklanmaktadır. Bu damarlar aortanın başlangıcından çıkarak kalpte koroner sulcus içinde seyederler ve kalbin epikardiyal yüzeyinde kalbin oksijenizasyonunu sağlarlar. Venöz direnaja ise kardiyak venler ile sağ atriya açılır (8,9).

4.3.1. Sol Ana Koroner Arter (LMCA):

Sol ana koroner arter ana, ön inen dal (LAD), sirkumfleks arter (LCX) olarak başlıca üç kısımdan oluşur. Bazen birkaç santimetrelik ana koroner arter olmayabilir, her iki dal ayrı ayrı sol koroner sinüsten çıkar.

4.3.2. Sol Ön İnen Koroner Arter (LAD):

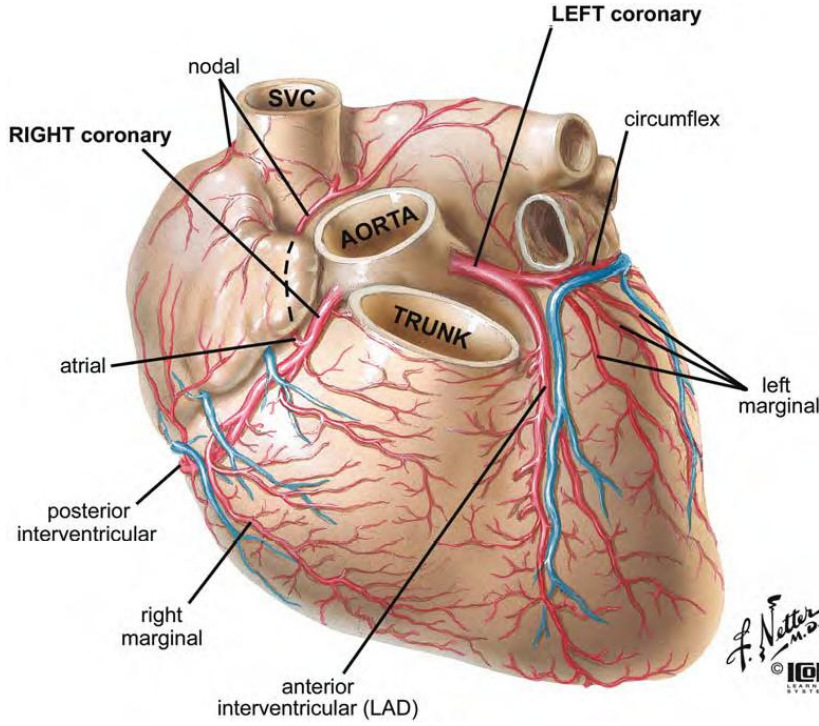
Ön ventiküller arası olukta ilerleyen LAD kalbin apeksine kadar uzanarak sol ventikülün ön duvarını, septumun 2/3 ön kısmını besler. LAD'nin sol ventriküle verdiği yan dallara diagonal arterler adı verilir.

4.3.3. Sirkumfleks Koroner Arter (LCX):

LCX kalbin arkasına doğru atriyoventriküler oluğun üzerinde seyrederek. Seyri boyunca sol ventriküle çeşitli yan dallar verir. LCX dalları birinci marjinal, ikinci marjinal gibi isimler alır ve sol ventrikülün lateral ve arka yüzeyini besler.

4.3.4. Sağ Koroner Arter (RCA):

RCA sağ atriyoventriküler (AV) olukta ilerler ve AV düğümü, septumun 1/3 inferobazal bölümünü kanlandıran posterior desendan arteri oluşturur (10). RCA'nın diğer dalları, akut marjinal dal ile anterior ventriküler daldır. Birçok hastada sağ koroner arter bifurkasyon yapar, posterior desendan arter (PDA) ve sağ ventriküle posterior dallarını verir. Posterior desendan arter, posterior interventriküler sulkusta ilerleyerek apekse kadar uzanır. Bazı küçük dallar, septumu deler ve septumun 1/3 arka kısmını besler.



Şekil 2. Koroner arterlerin anatomisi (8)

4.4. Koroner Dolaşım Fizyolojisi:

Koroner dolaşım kardiyak fonksiyonunu sağlanması için kalbe oksijen ve besin sunar ve bu sayede vücudun geri kalanının kanla beslenmesini sağlar. Koroner kan akımını saptayan en önemli faktör oksijen tüketimidir. Miyokardın oksijen tüketimi kalbin yaptığı iş ile orantılı olarak iş yükü artıkça koroner kan akımı artar. İstirahat halindeki insanlarda koroner kan akımı yaklaşık 225 ml ve total kalp debisinin %4–5’ i kadardır. Ağır egzersizde kalp debisi 4–6 katına çıkarak kanı normalden daha yüksek bir arteriyel basınca karşı pompalar. Bu da kalbin yaptığı işi 6-8 kat artırır. Koroner kan akımı ise 3–4 kat artar. Miyokardiyal oksijen sunumu ve gereksinimi arasındaki dengesizlik kontraktıl disfonksiyon, aritmiler, infarktüs ve olası ölümle ilişkili olan miyokardiyal iskemiye yol açar (11,12).

4.5. Koroner Ateroskleroz ve Fizyopatolojisi:

Ateroskleroz özellikle büyük ve orta ölçekli arterlerin aterojenik lipoproteinler, özellikle modifiye LDL ile dolması ile oluşan arterin kronik ve yaygın immünoinflamatuar bir hastalığıdır (13). Otopsilerinden edinilen gözlemler ile yapılan incelemelerde, koroner aterom plağı gelişiminin bir dizi basamağı takip ettiği düşünülmüştür (14). 5-10 yaş arasındaki çocukların koroner arterlerinde yağlı çizgilerin sıklıkla bulunması, bunun aterosklerotik plak

gelişiminde ilk basamak olduğunu düşündürmektedir. Yirmili yaşlarda tümsek plaklar ön inen koroner arter proksimali gibi erken yaşlarda yağlı çizgilerin sık bulunduğu yerlerde görünürler (15). Orta yaşlardan sonra çoğu kişide tüm plak tiplerinin bulunması, plağın ortaya çıkışının tüm hayat boyunca devam ettiğini düşündürür. American Heart Association plak tiplerinin isimlendirilmesinde ve nasıl gelişebilecekleri konusunda önerilerde bulunmuştur (16,22).

Tip I; monositlerin endotel yüzeyine yapışıp, arter lümeninden intimaya geçmeleri ile oluşur. Tip II; çoğu monosit kökenli olan lipid yüklü köpük hücrelerinin sağlam endotel altında, kümelenmesinden oluşan yağlı çizgilerdir. Tip III; ek olarak az miktarda ekstrasellüler lipid kümeleri içerir. Tip I-III lezyonlar daha ileri lezyonların öncülleridir ancak klinik semptomlara yol açmazlar. Tip IV; Endotel altında lezyon içinde düz kas hücreleri belirir ve lipid kümeleri bir araya gelerek bir lipid çekirdek oluştururlar. Tip V; yoğun bağ dokusu depolanması mevcuttur. Fibröz bir kapsül oluşur. Çekirdeği lümeninden ayıran kapsül kısmı plak başlığıdır. Bir lipid çekirdek ile fibröz başlık içeren plaklar tip Va olarak isimlendirilir. Tip VI plaklar çoğunlukla tip Va plaklarda gelişen trombozun komplike ettiği plaklardır. Yoğun kalsifikasyon (tip Vb) ve neredeyse tamamen kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşan (tip Vc) plak tipleri de vardır. Genel olarak, KAH'da bulunan plaklar, olası tüm morfolojik dağılımı sergilerler fakat daha uniform paternler gösteren bireylerde vardır. (17).

4.6. Koroner Arter Hastalığında Anjina:

İntimada biriken giderek artan lipidler daha sonra fibröz doku tarafından kaplanır ve sıklıkla kalsifiye olur, sonuç olarak damar lümenini kısmen daraltan ya da tıkayan aterosklerotik plak oluşur. Plak endotel yüzeyinin zedelenmesi ile trombüse uygun bir zemin oluşur. Böylece arterlerdeki kan akımı engellenir (18). İskemiye bağlı olarak anjina adı verilen göğüs ağrısı oluşur.

Stabil (kararlı) angina, egzersizle ya da emosyonel stresle gelen, retrosternal, baskı karakterinde, süresi dakikalarla ölçülen, sol kola, sırta, çeneye yayılan ağrıdır. Unstable (kararsız) angina pectoris, göğüs ağrısının son iki ayda ortaya çıkan, günde üçten fazla olan, kronik zemindeki anginanın şiddetinin, karakterinin, süresinin artması ve istirahat sırasında ortaya çıkmasıdır. Tıkanıklık devamlı olmayıp, akım bazen engellenir. Sorumlu plağın olduğu yerde mural trombüs ve değişen vazomotor tonus iki ana mekanizma olarak ileri sürülmüştür (19). Prinzmetal varyant angina, epikardiyal koroner arterlerin fokal olarak spazma uğraması sonucu ortaya çıkan unstabil anjina formudur. Çoğunlukla istirahat esnasında ortaya çıkar. En

az 30 dk süren, sıkıştırıcı karakterde, retrosternal bölgede, kola, sırtta yayılan, az sayıdaki hastada epigastrik bölgede hissedilen, nitrogliserine yanıt vermeyen göğüs ağrısı, beraberinde kardiyak enzimlerde yükselme de var ise miyokard infarktüsüne bağlı göğüs ağrısıdır.

Stabil anjinalı hastaların %90'dan fazlasında, anjinalının nedeni en az bir koroner arterde %70'den fazla daralma olmasıdır. %10'dan azında ise, daha az derecede ateromatöz darlık olması, koroner arter spazmı ya da küçük damar hastalığı bulunmasıdır (20). Bu tarz darlıklar efor sırasında akımı kısıtlayarak göğüs ağrısı semptomuna yol açabilir.

4.7. Koroner Arter Hastalığında Risk Faktörleri:

Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda, zamanla kardiovasküler hastalığın ortaya çıkmasında etkili olduğu düşünülen bazı etmenler söz konusudur. Bu özellikleri tanımlamak için risk faktörü kavramı kullanılmaktadır. Risk faktörlerinin tanımlanması ve tedavisi asemptomatik kişilerde KAH'ın önlenmesi ve KAH belirlenmiş kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi için gereklidir.

Değiştirilebilmeyen Risk Faktörleri	Diğer Yeni Tanımlanan Risk Faktörleri
Yaş	Metabolik Sendrom
Cinsiyet	Obezite
Aile Öyküsü	Sedanter yaşam
Siyah Irk	Renal yetmezlik
Değiştirilebilen Risk Faktörleri	Enflamasyon belirteçleri
Hiperlipidemi	Artmış Fibrinojen seviyesi
Sigara kullanımı	Hiperhomosisteinemi
Diyabet	Oksidatif stress
Hipertansiyon	Lipoprotein A
	Enfeksiyöz ajanlar

Tablo 1. Klasik ve yeni risk faktörleri

Ateroskleroz gelişen kişilerde risk faktörlerinin genel popülasyona göre daha sık bulunduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. KAH risk faktörleri değiştirilebilir ve değiştirilemez faktörler olarak gruplanabilir. Erkek cinsiyet, ileri yaş, etnik köken, düşük doğum ağırlığı, aile öyküsü değiştirilemez risk faktörleridir. Diğer faktörler değiştirilebilen (hiperkolesterolemi, hipertansiyon, sigara kullanımı, diabetes mellitus (DM), obezite ve düşük HDL düzeyi) faktörler olarak sınıflanır. Bu risk faktörlerine ek olarak KAH'a yol açtığı bilinen bazı başka faktörler de tanımlanmıştır. Risk faktörleri tablo 1'de belirtilmiştir.

4.7.1. Yaş:

Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaşın üstü KAH için major bir risk faktörüdür. Yaşlanmayla birlikte KAH' ın mortalitesi de giderek artmakta olup TEKHARF çalışmasına göre, erişkin nüfusta genel olarak KAH prevalansı % 3.8 iken, erişkinlerde kalp hastalığı prevalansının yaş gruplarına göre dağılımı ise 49 yaş veya daha gençlerde %2.3 iken, 50-59 yaş grubunda %13.3, 60-69 yaş grubunda %21.6, 70 yaş ve üzerinde %20 olarak bildirilmektedir (1).

Koroner kalp hastalığı insidansı ve prevalansı yaş ile artar, buradan yola çıkarak yaşın en önemli risk faktörü olduğu düşünülebilir (1,2,21). Aterosklerozun erken lezyonları çocukluk çağında ortaya çıkmaktadır. Koroner kalp hastalığından ölüm oranı ile belirlenen klinik olarak aşikar hastalığın görülmesi ise ileri yaşlarda, her dekada artar. Örneğin 40 yaşından 60 yaşına kadar MI sıklığında 5 kattan fazla artış vardır (22).

4.7.2. Cinsiyet:

Erkeklerde koroner kalp hastalığı prevalansı kadınlara göre daha yüksektir. Prevalans erkeklerde yaklaşık %4.3 iken kadınlarda %3.5 'dir (23) Yaşamları boyunca kadınların dörtte birinde KAH gelişme riski varken erkeklerde bu oran üçte birdir. Erkeklerde KAH kadınlardan yaklaşık 10-15 yıl önce başlar (24,25). Diğer risk faktörleri eşitse, erkekler ateroskleroza kadınlardan çok daha fazla eğilimlidirler. Kadınlar menopoza kadar, hastalık yapan ileri aterosklerozdan bir miktar korunurlar. Diğer predispozan durumlar olmadığı sürece premenopozal kadında MI nadirdir. Kadınların lehine olan bu korunma, menopozdan sonra, MI sıklığının her iki cinsiyette de aynı olduğu yedinci sekizinci dekada doğru yavaş yavaş azalır (22).

4.7.3 Dislipidemiler:

Total ve LDL kolesterolün yüksek olması, HDL kolesterolün düşük olması KAH için her iki cinsiyette de bağımsız risk faktörüdür. Total kolesterol düzeyinin 200 mg/dl'nin üzerinde ve LDL kolesterol düzeyinin 130 mg/dl'nin üzerinde olması başlıca risk faktörü olarak kabul edilmektedir (19).

HDL kolesterol düzeyleri ile KAH görülme riski arasında ters bir ilişki vardır. HDL kolesterolün 35mg/dl'nin altında olması risk faktörü olarak kabul edilirken 60 mg/dl'nin üzerinde olması KAH gelişimi için negatif bir risk faktörü (koruyucu faktör) olarak kabul edilmektedir (14,26).

4.7.4. Sigara:

En önemli önlenabilir risk faktörlerinden biridir. Sigara içenlerde KAH insidansı 2-4 kat fazladır. KAH'dan ölüm riski günde içilen sigara, inhalasyon derinliği, sigaraya başlama yaşı ve içilen yıl sayısı ile ilişkilidir (27).

4.7.5. Hipertansiyon (HT):

Halen 35 yaş üzerindeki nüfusumuzun 26 milyon olduğu varsayımıyla, halkımızda yaklaşık 4.7 milyon erkek ve 6.3 milyon kadında HT bulunduğu tahmin edilebilir. HT KAH için önemli bir risk faktörüdür. Bir risk faktörü olarak hipertansiyon tek başına değerlendirildiğinde, 115/75 mmHg'nın üzerine çıktığında riskin artmaya başladığı gözlenmektedir. Bu düzeyin üzerindeki her 20 mmHg'lık sistolik ve her 10 mmHg'lık diyastolik basınç artışı kardiyovasküler hastalık riskini 2 kat artırmaktadır (28,29).

4.7.6. Diyabet Mellitus (DM)

DM, kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rolü büyük olan bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığına bağlı morbidite ve mortalite normal popülasyona göre 2-3 kat daha fazladır (30). TEKHARF çalışmasında yapılan taramada diyabet prevalansının erişkinlerde 3.3 milyona vardığını, yeni diyabet gelişme insidansının yılda 360 bin olduğunu meydana çıkarmış, bunun da kardiyovasküler sağlığımız için çok kaygı verici olduğunu vurgulamıştır (31).

4.7.7. Aile Hikayesi:

Yapılan çalışmalarda ailede birinci derecede akrabalarında erken yaşta ortaya çıkan KAH hikayesi olması ile KAH arasında ilişki saptanmıştır (32). 55 yaşından önce erkek veya 65 yaşından önce kadın birinci derece bir akrabada KAH bulunması pozitif aile hikayesi olarak kabul edilir. Aile öyküsü olan kişide ateroskleroz gelişim riski 1.3-1.6 kat artmaktadır (21,33). Erken yaşta koroner kalp hastalığına sahip yakın sayısı arttıkça veya ailede koroner kalp hastalığına yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar (34,35).

4.7.8. Siyah ve Beyaz Irk:

Siyah ırkta KAH görülme prevalansının beyazlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Kuzey Karolina'da 1986–1994 tarihleri arasında yapılan 65 yaş üstü 4136 erkek ve kadını kapsayan kohort çalışmasında, 65–80 yaşlarında koroner kalp hastalığına bağlı ölüm

hızı siyah ırkta beyazlara göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Fakat siyah ırkta, 80 yaş üstünde mortalite hızının anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır (36).

4.7.9. Diğer Risk Faktörleri:

Obezite (VKİ $>30\text{kg/m}^2$), stres, fizik aktivite azlığı, düşük doğum ağırlığı, hemostatik ve trombojenik faktörler (doku tipi plazminojen aktivatörü (tPA)/PAI-1, fibrinojen, D-dimer, faktör V Leiden), enflamasyon belirteçleri (serum amiloid A, IL-6, IL-18, TNF, hücre adezyon molekülleri, D40 ligandı, myeloperoksidaz), diğer lipid türevleri (lipoprotein (a), apoA, apoB), oksidasyon markerları (okside LDL, glutatyon), östrojen, sol ventrikül hipertrofisi, erektil disfonksiyon, psikososyal faktörler ve hiperhomosisteinemi KAH'ı açısından diğer risk faktörleri olarak tanımlanmışlardır (26).

Hastalara ait risk faktörlerini gözönünde bulundurarak hastaların KAH gelişme açısından risk tanımlamasını yapmayı sağlayan Diamond Forrester, Framingham, Duke skorlaması gibi yöntemler vardır (2,21,37). Diamond ve Forrester hastaların yaş cinsiyet ve ağrı tipini kullanırken, Framingham risk skorlamasında hastaların KAH için major risk faktörleri göz önüne alınarak hastalarda 10 yıl içinde KAH olma riskinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu skorlama sistemi ile hastaların yaş, cinsiyet, hipertansiyon, DM, sigara öyküsü, HDL ve LDL düzeylerine göre karşılık gelen skorlamalar üzerinden hesaplama yapılarak hastanın KAH için toplam riski belirlenir (21).

4.8. Diamond Forrester klinik Test Öncesi Olasılık hesaplama (TÖO):

Diamond ve Forrester (DF) 30 yıl önce 4952 hastada yaptıkları çalışmalarında hastaların yaş, cinsiyet ve ağrı verilerini KAG sonuçları ile karşılaştırarak, hastaların KAH olma olasılığını hesapladılar. Bu değerler güncel çalışmalarda halen KAH'ı için TÖO olarak kabul edilmektedir. DF metodunda hastaların TÖO'larını hesaplamak için hastaların, yaş, cinsiyet ve ağrı tipi kullanılır.

Göğüs ağrısı, ağrının 3 özelliği göz önünde bulundurularak tiplendirilir. Eğer aşağıda sayılan 3 özellikten 3'ü de varsa tipik göğüs ağrısı, 2'si varsa atipik göğüs ağrısı, 1'i varsa göğüs ağrısı dışı (nonanjinal) ağrı olarak kabul edilir. Hiçbiri yoksa hastalar asemptomatik olarak sınıflanır (2). Ağrının;

1. Retrosternal özellikte olması
2. Egzersizle başlaması
3. Dinlenmekle veya nitrogliserinle dakikalar içinde gerilemesi.

TABLE I
Pretest Likelihood for CAD*

Age	Group TA	Group AA	Group NA	Group AS
Males				
60-69	0.943±0.004	0.671±0.013	0.281±0.019	0.123±0.005
50-59	0.920±0.006	0.589±0.015	0.215±0.017	0.097±0.004
40-49	0.873±0.010	0.461±0.018	0.141±0.013	0.055±0.003
30-39	0.697±0.032	0.218±0.024	0.052±0.008	0.019±0.003
Females				
60-69	0.906±0.010	0.544±0.024	0.186±0.019	0.075±0.006
50-59	0.794±0.024	0.324±0.030	0.084±0.012	0.032±0.004
40-49	0.552±0.065	0.133±0.029	0.028±0.007	0.010±0.002
30-39	0.258±0.066	0.042±0.013	0.008±0.003	0.003±0.001

* Each value represents the a priori probability for coronary artery disease (CAD) $\pm$ 1 standard error. TA, typical angina; AA, atypical angina; NA, nonanginal pain; AS, asymptomatic.

Şekil 3. DF'a göre hastaların yaş, cinsiyet ve ağrı özelliklerine göre TÖO değerleri (38).

Hesaplanan TÖO sonrası hastalar düşük, orta, yüksek riskli (DR,OR,YR) olarak 3 risk grubuna ayrılarak değerlendirilir (10-90, 20-80, 30-70 gibi). Bu çalışma 30-70 yaş arası hastaları çalışmaya dahil etmiş bu yaş aralığı üstü ve altındaki hastalarda çalışma yapmamıştır ancak KAH riskinin yaş ile artıp azaldığı da bilinmektedir (1,2). Kardiyoloji güncel kılavuzlarında hastaların TÖO'larının değerlendirilmesi önerilmektedir (3). Hastanemiz Kardiyoloji kliniğinde de esas olarak yaş cinsiyet ve ağrı sınıflamasını göz önünde bulundurarak TÖO değerlendirilmektedir.

4.9. Egzersiz Stres Testi:

Egzersiz testi uzun yıllardır yaygın klinik kullanımı olan bir testtir. Egzersiz testinde en önemli EKG bulgusu ST segment depresyon ve elevasyonudur. Egzersiz testini pozitif kabul etmek için derviasyonda QRS kompleksinin bitiminden 60-80 milisaniye sonra ≥ 1 mm horizontal ya da downsloping ST segment depresyon veya elevasyonu izlenmesi gerekmektedir (39). Ardışık 3 izoelektrik derviasyonda J noktasından 80 milisaniye sonra ortaya çıkan ≥ 1 mm düz ya da downsloping ST segment çökmesi test için pozitiflik kriteridir. Test özellikle kadınlarda atipik göğüs ağrısını değerlendirmede yeterli değildir. Unstabil anjina, anormal EKG, aort stenozu ve ostrüktif kardiyomiyopati olan hastalarda stres test önerilmez.

Egzersizin ilk 3 dakikasinda ST segment çökmesi olması, ≥ 2 mm düz yada downsloping ST segment çökmesi, egzersiz kesilmesinden sonra 4 dakika daha devam etmesi ya da az iş yükü altında ortaya çıkması (dakikadaki kalp hızı 120'nin altında, yada ≤ 6.5 METs iş miktarında, sistolik kan basıncı 120 mmHg'nın altında iken), bir çok derivasyonda depresyon görülmesi daha geniş bir alanın iskemiden etkilendiğini, prognozun kötü olduğunu gösterir. Altı dakikadan önce iskemi izlenen, test esnasında hipotansiyon gelişen hastalarda çoklu damar hastalığı veya sol ana koroner hastalığı açısından ciddi risk altında oldukları düşünülebilir (40).

70 yaşın altında stabil anjinası olan hastalar, göğüs ağrısı yada iskemik EKG değişikliği olmadan Bruce protokolünde 6 dakikayı tamamlıyor ve kalp hızının %85'inden fazlasına ulaşıyorsa, genellikle medikal tedavi ve hayat tarzı değişiklikleri ile tedavi edilebilir (40).

EKG'de ST segment değişikliği olmadan yalnızca tipik anjinal göğüs ağrısı olması KAH tanısında yüksek prediktif değere sahiptir. Eğer tipik anjinaya 1 mm'lik ST segment depresyonu (horizontal veya downsloping) da eşlik ediyorsa KAH tesitinde prediktif değeri 90%'dır. Eğer tipik anjinanın eşlik ettiği >2 mm ST-segment depresyonu görülürse KAH için bu bulgunun neredeyse diagostik olduğu belirtilmektedir. Egzersiz esnasında test öncesi TA'e göre sistolik kan basıncında düşme olması (bilinen ventriküler disfonksiyon yoksa) anlamlı KAH tanısında %80 prediktif değere sahiptir (4).

4.10. Koroner Anjiyografi (KAG):

KAG epikadiyal koroner arter dallarının 0-1mm'lik rezolüsyon ile detaylı olarak gösterilmesini sağlar. Bunu sağlamak için her koroner artere yönelik birçok görüntü alınmalı ve bu esnada ilgili arterlerin yeterince kontrastlanması sağlanmalı ve diğer koroner arterler ile süperpozisyonu önlenmelidir. Koroner damarlardaki stenoz, kontürleri düzgün ve geniş görünen segmentler ile karşılaştırıldığında damar lümenindeki daralmayı ifade eder. Lezyonlar formül doğrultusunda hesaplanır ve stenoz yüzdesi (%) olarak raporlanır.

$\% \text{Stenoz} = 100 \times [(\text{lümen çapınormal} - \text{lümen çapıhasta}) / \text{lümen çapınormal}]$ olarak tanımlanır. Lümenin %100 daralması tam tıkanma oklüzyondur. Oklüzyon damar distalinde ise aynı damar ya da başka damardan gelişen kolleteraller ile retrograd doluş görülebilir. Eksantrik stenoz uzun lezyon lümen çapının 2 katından uzun olan lezyondur (4). %70 ve üzeri KAD revaskülarizasyon gerektiren ciddi koroner darlığın göstergesidir.

KAG, KAH'nın tespit edilmesinde güvenilir bir görüntüleme yöntemi olarak kabul edilmiştir. İlk kez Sones tarafından 1959 yılında uygulanmaya başlayan koroner anjiyografi, halen epikardiyal koroner arterlerin görüntülenmesinde “altın standart” olarak kullanılmaktadır (3). Fakat invaziv ve pahalı bir yöntemdir. Düşük de olsa mortalite riski taşımaktadır (41) Bu testin yapılacağı hastaların seçimi için çeşitli çalışmalar yapılmıştır. (42,43).

4.11. Myokard Perfüzyon Sintigrafisi (MPS):

MPS radyofarmasötigin (RF) IV yoldan uygulanması ve miyokarddaki dağılımının istirahat ve egzersiz sonrası gama kamera ile belirlenmesine dayalı bir yöntemdir. Miyokardın kan akımı stres sırasında nisbeten heterojen olarak dağılır ve KAH belirlenmesini sağlar. Görüntüleme için kullanılan sistemler SPECT yöntemi ile üç boyutlu değerlendirmeye olanak sağlamaktadır. Sistem rezolusyonları 10-15 mm'dir (44).

4.11.1. MPS 'de kullanılan Radyofarmasötikler:

4.11.1.1. Tl-201:

Potasyum analogudur. Miyokard hücreleri tarafından tutulması bölgesel kan akımına, Na K-ATPaz pompa sistemine ve hücrelerin canlılığına bağlıdır. Elektron yakalama sonucu 68–83 keV arasında karakteristik X ışınları yayınlayan Tl-201, Tc-99m ile bağlanan MPS ajanlarına göre uzun bir yarı ömre ($T_{1/2}=73$ saat) sahiptir ve hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu daha yüksektir. Tl-201 siklotonda üretilmektedir bu nedenle nispeten pahalıdır ve düzenli aralıklarla temini gerekir. Düşük enerjisi nedeni ile saçılma daha çok uğrayan fotonları görüntülerde meme, göğüs duvarı ve diafragma atenüasyonlarına daha fazla yol açar. İV olarak uygulanmasının ardından kapiller yatakta ilk geçiş tutulumu %85 oranındadır. Redistribüsyon olarak adlandırılan özelliği nedeniyle dolaşıma kısmen geçerek 2-4 saat içinde tekrar miyokard hücreleri tarafından alınır. Bu özelliği nedeniyle efor sonrasında ve istirahatte miyokard perfüzyonu tek enjeksiyon ile değerlendirilebilir. Vasküler kompartmandaki Tl-201'in atılımı böbrek yolu ile olur (45,46,47)

4.11.1.2. Tc-99m İşaretli Ajanlar :

1990’larda Tc-99m ile bağılı ajanlar geliştirilmiştir. Tc-99m’in 6 saat olan yarı ömrü ve 140KeV olan gama ışınımı ile Tl-201’in zayıflıkları olan uzun yarı ömür ve düşük enerji sorununa çözüm getirmek amaçlanmıştır.

4.11.1.2.1. Tc-99m MIBI:

İsonitril analogu olan MIBI lipofilik, monovalant, katyonik bir ajandır. Tc-99m perteknetat ile işaretlenir ve İV enjeksiyon sonrasında koroner perfüzyon miktarı ile doğru orantılı olarak miyokard hücreleri tarafından alınır. Tc-99m MIBI’nin hücre membranını pasif difüzyonla geçer. Tl-201’den farklı olarak hücrelerden redistribüsyonu ihmal edilebilir düzeydedir. Bu nedenle efor ve istirahat anındaki görüntülemeler için kez RF enjeksiyonu gereklidir. Tc-99m MIBI enjeksiyonu sonrası rest görüntüleme zamanı enjeksiyondan sonra 30-60 dakika, stres sonrasında ise 15-30 dakika olarak önerilmektedir (46,47). Tc-99m MIBI ile elde edilen görüntülerin rezolüsyonu Tl-201’e göre daha iyi düzeydedir.

4.11.2. MPS için Kardiyak Stres uygulama:

Hastalara kardiyak stres için iki farklı yöntem kullanılır. Efor fiziksel ve farmakolojik olarak iki yöntemle de yapılabilir.

4.11.2.1. Fiziksel Efor:

Hastalar belirli bir eğimi olan kayan bir band üzerinde yürütülür. Her üç dakikada bir bandın eğim ve hızı artırılır. Bir başka yöntem olarak bisiklet ergometre ile üç dakikada bir artan zorluğa karşı hastalar bisiklet pedalını çevirirler. Her iki yöntem ile hastanın kalp hızının hedeflenen kalp hızına ulaşması sağlanır (48). Kalp hızı ile birlikte kalbin kontraktilesi ve kan basıncı artışı da olur. Hedef kalp hızı 220-yaş formülü ile hesaplanır. Testin yeterli olması için kalp hızının elde edilen değerin %85’inden daha yüksek bir değere ulaşması gerekir. Kalp hızı daha düşük olursa test submaksimal olarak kabul edilir. Efor testinin sonlandırılma kriterleri ve kontrendike olduğu durumlar tablo 2’de gösterilmiştir.

<i>Efor testinin kontrendikasyonları</i>	<i>Eforun sonlandırılma kriterleri</i>
Akut miyokard enfarktüsü	Sistolik kan basıncında 10 mmHg'den fazla düşüş
Stabil olmayan anjina	Ciddi anjina
Kontrol edilemeyen kardiyak aritmiler	Ataksi, baş dönmesi gibi nörolojik bulgular
Ciddi aort darlığı	Siyanoz
Semptomatik kalp yetmezliği	Ventriküler taşikardi
Akut pulmoner emboli veya enfarktüs	1 mm den fazla ST yükselmesi
Akut miyokardit	Hastanın teste devam etmek istememesi

Tablo 2. Efor testi kontrendikasyonları ve sonlandırılma kriterleri

4.11.2.2. Farmakolojik Stres:

Farmakolojik stres için dipiridamol-adenozin gibi koroner vazodilatör ajanlar ve dobutamin–arbutamin gibi pozitif inotropik ajanlar kullanılmaktadır (49). Vazodilatasyon yapan ilaçlar kullanılacağında kafein içeren içecekler ve metilksantin içeren ilaçlar farmakolojik stres öncesinde kesilmelidir. Maksimum efor yapamayan ve fiziksel eforu ortopedik, nörolojik, periferik vasküler hastalıklar nedeniyle yapamayacak olan hastalara farmakolojik stres tercih edilir (50).

4.11.3. Kantitatif Değerlendirme (Autoquant):

MPS görüntüleri Autoquant sisteminin 20 segment üzerinden skorlamasına göre puanlandırılmaktadır. Sistemin içindeki normal veriye göre sıfırdan dörde kadar myokard segmentlerinin perfüzyonu hem stres hem rest görüntülerde sıfır ile dört arasında numaralandırılmaktadır. Nuralandırmaya karşılık gelen perfüzyon dereceleri tablo 3'de gösterilmektedir.

Puan	Perfüzyon
0	Normal perfüzyon
1	Hafif azalmış perfüzyon
2	Orta derecede azalmış perfüzyon
3	Belirgin azalmış perfüzyon
4	Perfüzyon yok

Tablo 3. Autoquant sistemi segmenter perfüzyon puanlama sistemi

Stres görüntülerinden elde edilen puanlamaların toplam değeri toplam stres skoru (SSS), ve rest görüntülerinden elde edilen puanlamaların toplam değeri toplam rest skoru (SRS) olarak adlandırılmaktadır. SSS ve SDS puanlamalarının birbirinden çıkarımından diferansiyel skor hesaplanmaktadır. Sistem rest görüntünün yüksek skoruna izin vermez ayrıca Stres-Rest: $4-3=0$ $3-2=0$ olarak puanlamaktadır. Diğer çıkarımlar için normal matematiksel çıkarma yöntemi işlemektedir. Sonuçta SDS skorunun bir ve üzerinde olması iskemi lehine bir bulgu olarak değerlendirilmektedir.

4.11.4. KAH Tanısında MPS ve Prognostik Değeri:

Bilinen şüpheli KAH değerlendirilmesinde MPS önemli bir yöntemdir. Noninvaziv bir görüntüleme tekniği olarak yüksek prognostik ve diagnostik etkinliğe sahiptir. Daha önceleri MPS için Tl-201 kullanılırken, şimdilerde Tc-99m ile işaretli ajanlar sıklıkla kullanılmaktadır.

KAH tanısında, bilinen ve şüpheli KAH'da izlemde ortaya çıkabilecek hafif ve ağır kardiyak olay, nonkardiyak cerrahiye gidecek hastaların sahip olduğu risk açısından güçlü bir öngörüye sahiptir. Perfüzyon görüntülemesi ile tehlike altında olan miyokard miktarı tespit edilir ve koroner hastalığın patolojik etkileri gösterilebilir. Bu da kardiyovasküler hastalığı ve ölümü öngörebilir. KAH tanısında MPS, değişik teknik ve uygulama merkezlerine göre kısmi farklılıklar göstermekle birlikte yapılan metaanalizlerde ergonometrik yöntem için duyarlılık %87 (71–97), özgüllük %73 (47–100), farmakolojik yöntem için duyarlılık %89 (72–93), özgüllük %75 (28–100) olarak bildirilmiştir (51). Yine başka bir çalışmada duyarlılık ve özgüllük aralığı 85–90% and 70–75% olarak bildirilmiştir (52). MPS ayrıca GATED SPECT çalışmasıyla ventriküler fonksiyonların değerlendirilmesine olanak tanır. GATED çalışmasıyla elde edilen bilgiler de MI ve kardiyak ölümün öngörüsünde ek prognostik bilgi

sağlar. Sol ventrikül EF %50 ve üzeri olan hastalarda yıllık kardiyak olay riski %2 iken, EF'nu %50'nin altında olan hastalarda %5.8 olarak bulunmuştur (53).

Yapılan çalışmalara göre hastalarda MPS'nin normal olması kardiyak olay riskinin yıllık %1'in altında olduğunu gösterir. Benzer şekilde KAH açısından düşük risk grubundaki kişilerde MPS'nin normal olması 9 yıl içerisinde kardiyak olay geçirme ihtimalinin %1'in altında olduğunu gösterir (54).

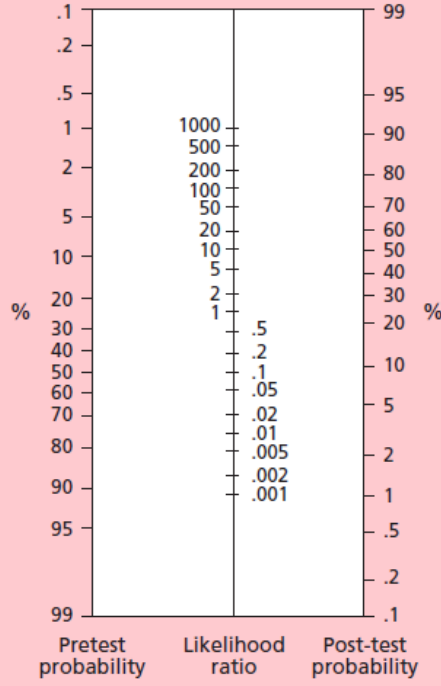
MPS'nin klinik kullanımının iyice anlaşılması için Bayes teorisi üzerinde kısaca durmakta fayda vardır. Buna göre hastalar yaş, cinsiyet ve semptomlarına göre KAH açısından düşük olasılıklı, orta olasılıklı ve yüksek olasılıklı olmak üzere üç gruba ayrılırlar. MPS'nin tanıya en fazla katkısı test öncesi KAH açısından orta olasılıklı grupta olmaktadır (4). Test öncesi KAH olasılığının düşük veya yüksek olduğu grupta ise MPS'nin tanıya önemli bir katkısı bulunmamaktadır.

4.12. Bayes Teoremi:

Bayes teoremi klinik veriler ve noninvaziv testlerin sonuçlarına dayanarak KAH olasılığının hesaplanmasında kullanılabilecek bir yöntemdir. Hastanın klinik bilgilerini kullanarak bulunan TÖO'tan testin duyarlılık, özgüllük değerleri göz önüne alınarak bir takım formüller ile TSO hesaplanması yöntemidir. Bu sayede test sonucu hastalık var ya da yok olarak sonuçlandırmaktansa hastalığın olma olasılığı tahmin edilebilir (4).

Bayes' nomogram

Pre-test probability is located on the first axis and joined to the appropriate likelihood ratio on the second axis. The post-test probability is then read off the third axis.



Şekil 4. Bayes nomogramı (55)

4.13. Olabilirlik Oranı (LR) değerleri:

Olabilirlik oranları (LR) testin duyarlılık ve özgüllük değerleri üzerinden hesaplanır. LR testin tanı koymadaki gücünün bir ifadesidir. Pozitif LR (LR+) Testin pozitif dediği hastalar için LR değeri, Negatif LR (LR-) ise testin negatif dediği hastalar için LR değerinin ifadesidir.

LR+: duyarlılık/1-özgüllük, LR-:1-duyarlılık/özgüllük olarak hesaplanabilir (Şekil 5). Bu değerler 1'den uzaklaştıkça testin tanı koyma gücü artmaktadır.

Estimating the sensitivity and specificity of diagnostic tests¹

		True diagnosis 'gold standard'		
		Disease present	Disease absent	
Test results	Positive	a True positive	b False positive	a + b
	Negative	c False negative	d True negative	c + d
		a + c	b + d	

Sensitivity = $a / (a + c)$
 Specificity = $d / (b + d)$
 Positive predictive value = $a / (a + b)$
 Negative predictive value = $d / (c + d)$
 Positive likelihood ratio = $a / (a + c)$
 Negative likelihood ratio = $c / (a + c)$
 Positive likelihood ratio = $b / (b + d)$
 Negative likelihood ratio = $d / (b + d)$

Şekil 5. Testte duyarlılık, özgülük, PPD, NPD, LR+ ve LR- hesaplama yöntemi (55)

4.14. TÖO'dan TSO Hesaplama:

TÖO'dan TSO aşağıda verilen formülde olduğu gibi hesaplanmaktadır (56).

Pretest probability (TÖO)/1-PP=Pretest Odds (TÖOdds)

TÖO*LR= Posttest Odds (TSOdds)

Posttest Probability (TSO)=TSOdds/(TSOdds+1)

5. GEREC VE YÖNTEMLER:

Ocak 2008- Temmuz 2011 tarihleri arasında DEÜTF Nükleer Tıp Anabilim Dalında KAH öntanısıyla veya bilinen KAH olan hastalarda koroner damar tıkanıklığı araştırması amacıyla MPS yapılan hastalar retrospektif olarak incelendi. MPS yapılan 1050 hasta arasından MPS sonucu iskemi ve enfarkt olarak yorumlanmış 380 hasta bulundu. Bu hastaların 248'ine MPS sonrasında yakın zaman içerisinde (<6ay) KAG yapılmıştı. İki yüz kırk sekiz hastanın MPS esnasındaki RADOS sisteminde yer alan anamnez formundan ve hastane bilgi sisteminden (PROBEL) hasta bilgilerine ulaşarak retrospektif olarak hastaların cinsiyeti, MPS yapıldığı esnadaki yaşı, göğüs ağrısı semptomu ve ağrının özellikleri, daha önceden bilinen KAH veya geçirilmiş revaskülarizasyon öyküsü (PTCA, MI, stent veya CABG öyküsü) değerlendirilmeye alındı. MPS ve KAG sonuçları incelendi. Bu bilgilerde eksiklik olan 20 hasta çalışma dışında bırakıldı ve 228 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastalar iki ana gruba ayrıldı. Birinci gruba önceden bilinen KAH olmayan hastalar (KAHN), ikinci gruba ise daha önceden bilinen KAH'ı olan hastalar dahil edildi.

5.1. Test Öncesi Risk Düzeyi Hesaplanması:

5.1.1. Klinik Verilere Göre TÖO:

KAHN hastalarda MPS öncesi TÖO DF modeline göre hesaplandı (2). DF hesaplamasında 30-70 yaş arası hastalar dikkate alınmıştı. Bu nedenle çalışma grubumuzda yer alan 30 yaş altında hastalar 30 yaş grubuna 70 yaş üstü hastalar ise 70 yaş grubuna dahil edilerek hesaplamalar yapılmıştır.

KAHP hastalarda DF modeli uygulanamadığından bu hastalar TÖO düzeyi hesaplanmadan yaş, cinsiyet ve göğüs ağrısı faktörlerine göre KAG sonuçları KAD açısından değerlendirildi.

5.1.2. MPS Öncesi Egzersiz Testi Verilerine Göre TÖO:

Hastaların MPS uygulamasının bir basamağı olarak yapılan egzersiz testinde Treadmill yürüme bandında BRUCE veya MODİFİYE BRUCE protokolüne göre egzersiz yaptırılmıştı. Egzersiz tolere edemeyen hastalarda ise 5microgram/kg düzeyinden başlayarak 3 dakikada bir 5microgram/kg artan dozlarda dobutamin uygulaması ile farmakolojik stres uygulanmıştı.

Hastaların fiziksel ya da farmakolojik egzersiz esnasındaki EKG'leri kaydedilmişti. Hastalara işlem esnasında maksimal egzersiz (Emaks) uygulaması hedeflenmekte (kalp hızı:220-yaş), Emaks'ın %85 ve üzerinde olması durumunda egzersiz yeterli kabul edilmekteydi. Emaks'ın %85'e ulaşmadan testi sonlandırma endikasyonları hasta istemi, hastanın genel durumunda ya da vital belirtilerinde kötüleşme ve göğüs ağrısı semptomunun ortaya çıkmasıydı.

Egzersiz testi esnasında kaydedilen EKG derviasyonlarında QRS kompleksinin bitiminden 60-80 milisaniye sonra ≥ 1 mm horizontal ya da downsloping ST segment depresyon ve ya elevasyonu araştırıldı. Emaks %85 altında kalan ve EKG değişiklik bulgusu olmayan hastaların egzersizleri yetersiz kabul edildi. Emaks %85 altında kaldığı halde anlamlı ST segment değişikliği olan hastaların ise egzersizi yeterli olarak değerlendirildi.

KAHN hasta grubumuzda 139 hastanın 74'ünde (%53.2) egzersiz testi EKG verilerine ulaşılabilirdi. On hastanın egzersiz testi yetersiz kabul edilerek hastalar gruptan dışlandı ve 64 hastanın egzersiz verileri değerlendirildi. KAHP hasta grubumuzda ise 89 hastanın 48'inde (%53.9) egzersiz testi verilerine ulaşılabilirdi. Egzersiz testi yetersiz kabul edilen 7 hasta gruptan dışlandı ve 41 hastanın egzersiz verisi değerlendirmeye alındı. Hastaların egzersiz esnasındaki EKG'lerinden ST segment çökmesi değerlendirildi. Hastalar ST segment çökmesi değerleri 1mm'nin altında ise egzersiz testi negatif, 1mm ve üzerinde ise test pozitif olarak yorumlandı. 2mm ve üzerinde ST segment çökmesi olanlar pozitif grup içinde ayrıca değerlendirildi. KAHN grupta egzersiz testi verilerinden literatürde bildirilen egzersiz testinin LR+ ve LR- değerleri baz alınarak hastaların önceden hesaplanmış olan TÖO değerleri üzerinden TSO değerleri hesaplandı.

5.2. MPS Görüntülemesi:

Görüntüleme için MIBI vial içinde hazır kitler şeklinde kullanılmıştı (Platom). Her bir kit içinde 1mg "metoksiizobutilizonitril" , 0.064 mg kalay klorid, 1 mg "L-sistein", 2.6 mg "sodyum nitrat" ve 20 mg mannitol içermekteydi. MIBI'yi işaretlemekte kullanılan Tc-99m, Molibden 99-Teknesyum 99m jeneratöründen elde edilmişti. Sterilite kurallarına dikkat edilerek uygun miktarda Tc-99m, MIBI içeren vial içine ilave edilmişti. Kit 10 dk süresince kaynayan su içeren bir kapta ısıtılmış, sonrasında soğutulmuştu.

5.2.1. Görüntüleme Öncesi Hasta Hazırlığı:

Görüntüleme öncesinde hastalar eğer kullanıyorsa kalsiyum kanal blokörü, beta blokörleri işlemiden 48 saat önce, nitrat türevi ilaçlar ise 24 saat önce kesilmişti. Tetkikten önce 24 saat süreyle çay ve kahve alımı kısıtlanmış ve hastalara en az 6 saat açlık sonrası MPS yapılmıştı.

5.2.2. Görüntüleme Protokolü:

Bölümümüzde MPS tek gün protokolü ile 8mCi Tc-99m MIBI enjeksiyonundan 45-60 dk sonra PHILLIPS marka çift başlı gama kamera ile GATED SPECT görüntüler elde edilmişti (rest görüntüleme). Takiben 2-3 saat sonra hastalara stres test uygulanmıştı. Stres testinde hastalara pik egzesiz sırasında 22mCi Tc-99m MIBI enjeksiyonu yapılmakta ve işlem sonlandırılmaktaydı. Stres testinden 15-30 dk sonra hastalara tekrar GATED SPECT görüntüleme yapılarak stres görüntüleme elde edilmiş daha sonra rest ve stres görüntüler JETSTREAM iş istasyonunda AUTOSPECT ve AUTOQUANT 7.0 programlarında işlenmiş, sonrasında ise vizüel olarak değerlendirilmişti.

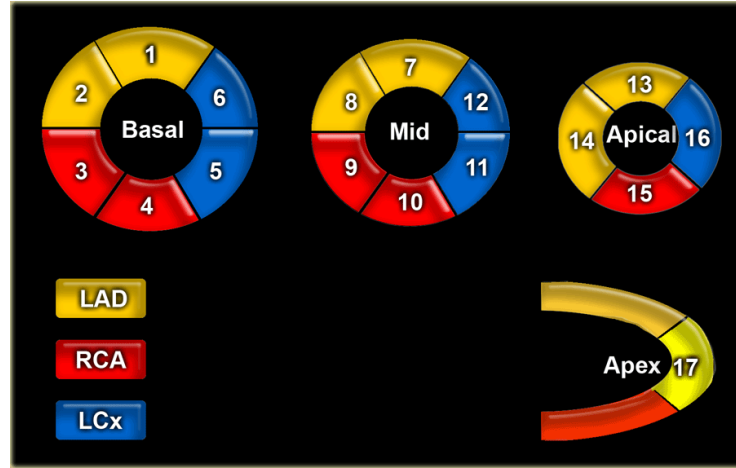
5.3. MPS Değerlendirilmesi:

5.3.1. Vizüel Değerlendirme:

MPS'nin yorumlanması ve raporlanması aşamasında yorumcular arası değişkenliğin iyi olduğu bilinmektedir (57). Bu nedenle 228 hastaya ait MPS'nin bölümümüzdeki 6 Nükleer Tıp Uzmanı tarafından değerlendirilen raporlamaları incelendi. Raporlarda iskemi ve enfarkt olarak yorumlan hasta verileri değerlendirildi. Bilinen KAHN grupta enfarkt olarak yorumlanan perfüzyon defektleri iskemi lehine kabul edilirken, bilinen KAH ve MI öyküsü olan hastalarda sadece enfarkt olan raporlandırmalar dışlanmıştı. İskemi ile birlikte enfart alanları olan raporlar ise iskemi lehine kabul edilmişti.

5.3.2. Damar Bazında Değerlendirme:

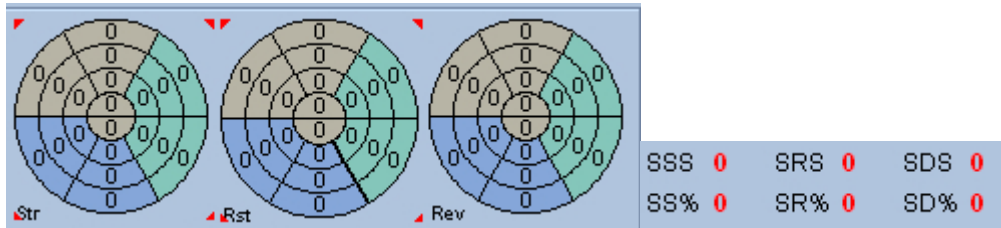
MPS'de LAD, LCX ve RCA alanları ayrı ayrı damar bazında değerlendirildi. Apikal, anterior ve anteroseptal kesitler LAD, anterolateral ve inferolateral kesitler LCX, inferior ve inferoseptal kesitler RCA alanı olarak kabul edildi. (Şekil 6).



Şekil 6. LAD, LCX ve RCA'nın sol ventrikülde perfüze ettiği alanlar (58)

5.3.3. Kantitatif Değerlendirme (Autoquant):

MPS görüntüleri Autoquant sisteminde 20 segmentte rest ve stres görüntülerden oluşturulan SDS skorları değerlendirildi. Sıfır normal, bir ve üzeri ise iskemi bulgusu kabul edildi. Ayrıca hastalar SDS değeri dördün altında olan ve dört ve üzerinde olan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılarak da değerlendirildi.



Şekil 7. Autoquant sisteminde hastaların skorlarının hesaplanması

5.4. Koroner Anjiyografi Sonuçlarının Değerlendirilmesi:

KAG sonucunda KAH pozitif demek için damar lümen çapında %70 ve üzerinde darlık olması anlamlı koroner arter darlığı kabul edildi (KAD). Anjio sonucunda bu değerin altında darlık olan veya hiç darlık olmayan hastalar KAD açısından negatif kabul edildi. LAD, LCX ve RCA için her damar ayrı ayrı KAD açısından değerlendirildi. Ayrıca tüm hasta grubunda üç damardan en az birinde KAD olması da değerlendirildi.

5.5. Olabilirlik Oranı Değerleri:

Egzersiz testinde 1mm ve üzeri ST segment çökmesi için bildirilen sensitivite %50, spesifisite %90'dır (59,60,61). Bu değerlere göre 1mm ve üzeri ST segment çökmesi için

hesaplanan LR+ değeri 5 iken 1mm altında ST segment çökmesi için LR – değeri ise 0.555’dir. Eğer 2mm ve üzeri ST segment çökmesi varsa LR+ değeri 11.08 olarak hesaplanmıştır (2). Çalışmamızda egzersiz testi için bahsedilen LR değerleri kullanıldı.

MPS için genel olarak LR+ değeri 3.56 olarak kabul edilmiştir (62). Öncelikle hastaların TÖO’ları hesaplanıp, daha sonra literatür ışığında elde edilen LR+ değeri olan 3.56 kullanılarak MPS sonrası TSO değerleri hesaplandı. Ayrıca egzersiz verisi olan 64 hastanın egzersiz için yukarıda bahsedilen LR değerleri kullanılarak öncelikle egzersiz sonrası TSO değerleri hesaplandı. Daha sonra bu değerlerden MPS sonrası TSO değerleri hesaplandı. Böylece egzersiz verilerinin MPS’nin TSO olasılık değerlerini etkileyip etkilemediğini saptamak amaçlandı.

Sonuç olarak hastalar TÖO ve TSO değerlerine göre üç gruba ayrıldı. TÖO ve TSO değerleri $<20\%$ olanlar düşük riskli, $20-80\%$ olanlar orta riskli ve $\geq 80\%$ olanlar yüksek riskli olarak gruplandırıldı (42). Elde edilen bu risk değerleri ve MPS arasında ilişki araştırıldı ve risk sınıflarının MPS sonucuna olan katkısı değerlendirildi.

5.6. İstatistiki Yöntem:

Hastaların damar alanlarına göre duyarlılık ve özgüllük değerleri 4 gözlü tabloda hesaplandı.

Duyarlılık: $GP/(GP+YP)$ Özgüllük: $GN/(GN+YN)$,

Veriler SPSS 15.0 programına yüklenerek istatistiki açıdan incelendi. Hastaların yaş, cinsiyet ve göğüs ağrısı semptomu, TÖO ve TSO değerleri ve bu değerlerden hesaplanan sınıflar ile KAG sonuçları arasında ki-kare ve T-Testi ile anlamlı ilişki arandı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi. Pozitif MPS’sinin KAD saptamada kullanılabilecek eşik TÖO ve TSO değerlerinin hesaplanması için Receiver Operating Characteristics (ROC) analizi kullanıldı. ROC eğrisinin altında kalan alanın (EAA) yorumlanmasında; EAA 0.90-1.00 = mükemmel, 0.80-0.90 = iyi, 0.70-0.80 = orta, 0.60-0.70 = zayıf, 0.50-0.60 = başarısız olarak değerlendirildi (63).

6. BULGULAR:

Hasta bilgileri tablo 4' de özetlenmiştir.

	Bilinen KAH yok	Bilinen KAH var	Toplam
Hasta Sayısı	139 (%61)	89 (%39)	228
Cinsiyet			
Kadın	63 (%45.3)	30 (%33.7)	93 (%40.8)
Erkek	76 (%54.7)	59 (%66.3)	135 (%59.2)
Yaş	57.9 (±10.9)	61.1 (±10.6)	59.2 (±10.9)
Yaş aralığı	(24-83)	(36-80)	(24-83)
Göğüs ağrısı			
Tipik	42 (%30.2)	36 (%40.4)	78 (%34.2)
Atipik	54 (%38.8)	28 (%31.5)	82 (%35.9)
Nonanjinal	33 (%23.7)	13 (%14.6)	46 (%20.1)
Yok	10 (%7.2)	12 (%13.5)	22 (%9.6)

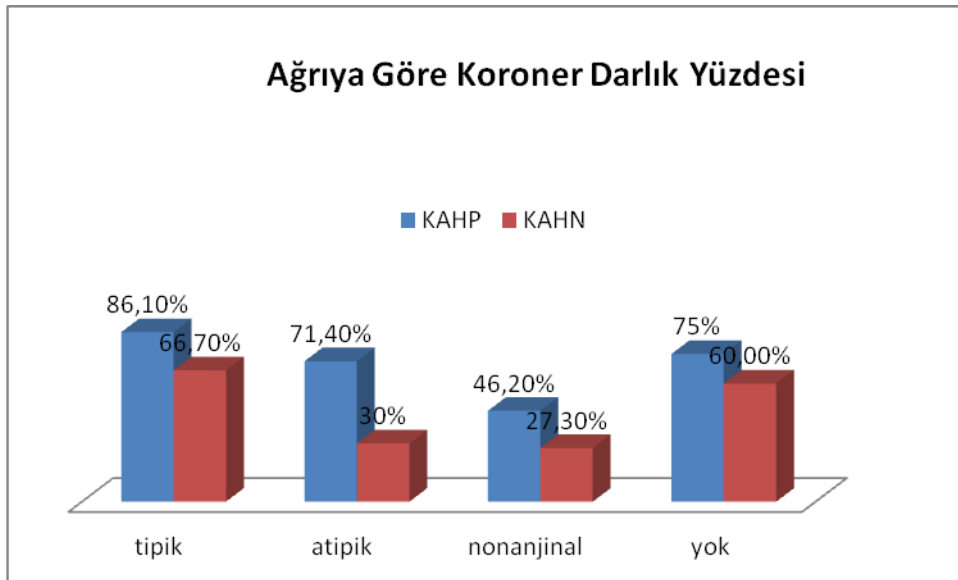
Koroner Arter Darlığı			
Var	59 (%42.4)	66 (%74.3)	125
Yok	80 (%57.6)	23 (%25.7)	103
Birden çok damarda lezyon olması			
İki damar	23	15	38
Üç damar	10	5	15
Toplam	33 (%23.7)	20 (%22.5)	53

Tablo 4. Tüm hastalarda ve KAHN ve KAHP grupta hastaların genel bilgileri tabloda özetlenmiştir.

Toplam 125 hastada KAD izlendi. KAHP hastaların %74.2'sinde, KAHN grupta %42.4'ünde KAD vardı (p=0.000).

6.1. KAHN Grupta Bulgular:

Bu grupta KAD olan 59 hastada ortalama yaş 60.2 (± 10.5), KAD olmayan 80 hastada ise 56.2 (± 11) olarak saptandı ($P=0.032$). Erkek hastaların 40'ında (%52.6) kadın hastaların ise 19'unda (%30.2) KAD mevcuttu ($p=0.008$). Hastalar ağrı tiplerine göre sınıflara ayrıldıklarında tipik ağrısı olan hastaların 28'inde (%66.7), atipik ağrısı olanların 16'sında (%29.6), nonanjinal ağrısı olanların 9'unda (%27.3) ve semptomu olmayan hastaların 6'sında (%60) KAD saptandı ($p=0.000$) (Şekil-1). MPS pozitif olan hastalarda hastanın aynı zamanda tipik ağrısı da var ise KAG ile darlık saptanması %66.7, ancak nonanjinal ağrısı var ise bu oran %27.3 olarak bulunmuştur.



Şekil 8. KAHN ve KAHN grupra hastaların ağrı tiplerine göre yüzde olarak KAD görülme oranları

6.1.1. Klinik TÖÖ:

TÖÖ'a göre hastaların 38'i (%27.3) DR'li, 68'i (%48.9) OR'li, 33'ü (%23.7) YR'li olarak gruplandırıldı.

6.1.2. Egzersiz Testi Sonrası Bulgular:

64 egzersiz verisi olan hastanın 24'ünde (%37.5) egzersiz testi pozitif, 40 hastada (%62.5) ise negatifti. Egzersiz testi pozitif olan hastaların 20'sinde (%31.3) egzersiz testi esnasında 1-2mm arası, 4 hastada (%6.3) 2mm ve üzerinde ST segment çökmesi saptandı. Egzersiz testi pozitif saptanan 24 hastanın 15'inde (%62.5), egzersiz testi negatif olan

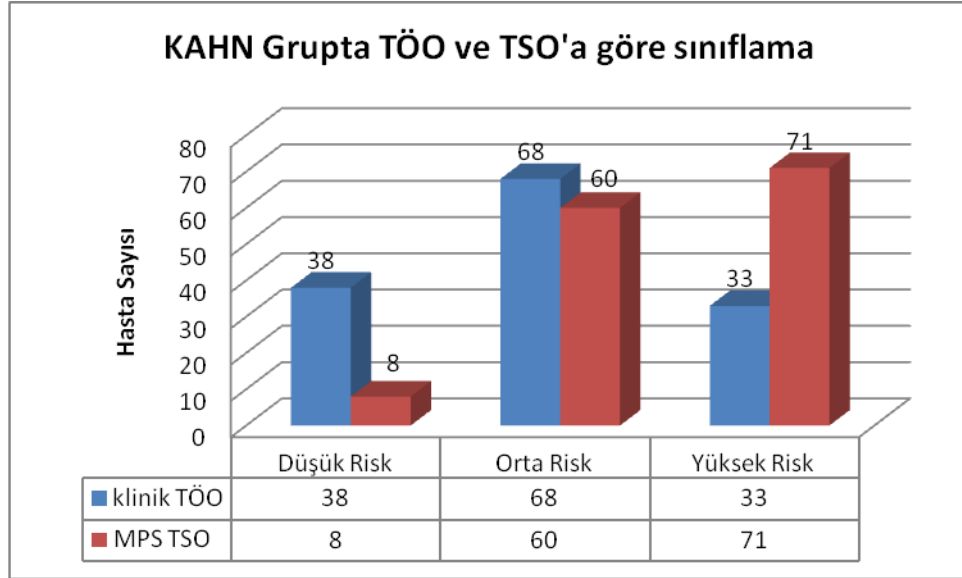
gruptaki 40 hastanın 13'ünde ise (%32.5) KAD mevcuttu. Testin duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %53.5 ve %75 olarak hesaplandı.

6.1.3. Egzersiz Testi Sonrası Sınıflama:

Egzersiz testi olan 64 hasta TÖO'larına göre değerlendirildiğinde 13 (%20.3) hasta YR'li, 31 (%48.4) hasta OR'li, 20 hasta (%31.2) DR'li gruptaydı. Düşük, orta ve yüksek riskli hastalarda KAD oranı sırasıyla %25, %41.9, %76.9 idi ($p=0.013$). Egzersiz testi sonrası DR'li hastaların 6'sı yanlış 3'ü doğru olarak, OR'li hastaların ise 2'si yanlış 5'i doğru olarak bir üst risk grubuna geçmişti. OR'li hastaların 3'ü doğru, 1'i ise yanlış olarak, YR'li hastaların ise 1'i yanlış olarak bir alt risk grubuna geçmişti. Egzersiz testi verileri göz önünde bulundurulduktan sonra TSO'larına göre 19 (%29.7) hastanın YR, 30 (%46.9) hastanın OR, 15 hastanın (%23.4) ise DR grubunda olduğu saptandı. Düşük, orta ve yüksek riskli hastalarda sonuçta KAD oranı %20, %36.7, %73.7 idi ($p=0.004$).

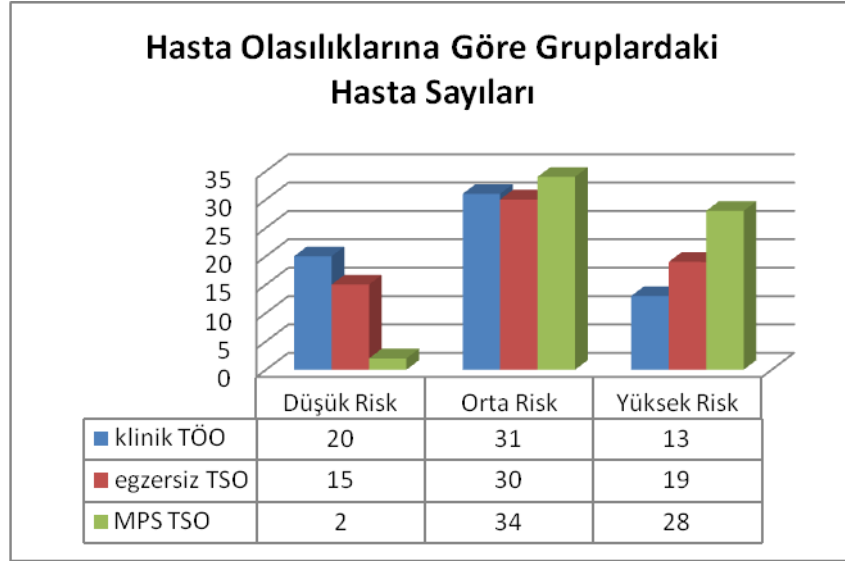
6.1.4. MPS Görüntüleme Sonrası Sınıflama:

MPS yapılan 139 hastanın TÖO'larına göre değerlendirildiğinde hastaların 38'i (%27.3) DR, 68'i (%48.9) OR, 33'ü (%23.7) YR grubundaydı. Tüm hastalarda düşük, orta ve yüksek riskli hastalarda sonuçta KAD saptanma oranları sırasıyla %26.3, %36.8, %72.7 idi ($p=0.000$). Pozitif MPS sonuçta TÖO'a göre DR'li olan 38 hastanın 7'sini doğru, 23'ünü yanlış olarak OR'li, OR'li 68 hastanın 14'ünü doğru, 24'ünü yanlış olarak YR'li gruba taşımıştı. MPS TSO'a ise DR'li 8 hastanın 3'ünde, OR'li 60 hastanın 18'inde YR'li 71 hastanın 38'inde, KAD saptanma oranı sırasıyla %37.5, %30.0, %53.5 idi ($p=0.024$) (Şekil-9).



Şekil 9. KAHN grupta tüm hastaların TÖO ve MPS sonrası TSO'larına göre risk sınıflarındaki hasta sayıları

Egzersiz sonuçları olan 64 hastada ise egzersiz verileri dikkate alınmaksızın MPS sonrası TSO'a göre DR'li 20 hastanın dördünü doğru 13'ünü yanlış olarak 17'i hastayı, OR'li 31 hastadan yedisini doğru 12'sini yanlış olarak 19 hastayı bir üst risk grubuna taşımıştı. Egzersiz verileri göz önünde bulundurularak yapılan MPS TSO'a göre ise DR'li grupta üç hastayı doğru 10 hastayı yanlış olarak toplam 13 hastanın, OR'li grupta ise beş hastayı doğru dört hastayı ise yanlış olarak toplam 9 hastanın risk gruplarında değişikliğe yol açarak hastaları bir üst gruba taşımıştı. MPS sonrasında TSO göre hastalar gruplandırıldığında ise 28 (%43.8) hastanın YR'li, 34 (%53.1) hastanın OR'li, 2 hastanın ise (%3.1) DR'li grupta olduğu saptandı. Düşük, orta ve yüksek riskli hastalarda sonuçta KAD darlık olma sırasıyla %0, %26.5, %67.9 idi ($p=0.002$).



Şekil 10. Egzersiz testi olan 64 hastanın klinik ve egzersiz testi verilerinden elde edilmiş risk sınıflamasında hasta sayısının gruplara göre dağılımı gösterilmektedir.

6.1.5. SDS Skorları:

Toplam 32 hastada SDS skoru sıfır iken 107 hastada ise bir ve üzerindeydi (1-16). SDS skoru sıfır olan 32 hastanın 21'inde (%65.6) KAG sonucu normal iken diğer 11(%34.4) hastada KAD mevcuttu. SDS bir ve üzeri olan 107 hastanın 44'ünde KAD (%41.1) izlendi ($p=0.292$). SDS puanı dört ve üstünde olan hasta sayısı 44, dördün altında olan hasta sayısı ise 95 idi. SDS puanı dört ve üstünde olan hastaların %68.2'sinde SDS puanı dördün altında olan hastaların ise %30.5'inde KAD izlendi ($p=0.000$). SDS skoruna ve TÖO'a ait risk gruplarına göre dağılım tablo 5'de özetlenmiştir.

MPS	DR		%	OR		%	YR		%	p değeri
	KAD+	KAD-		KAD+	KAD-		KAD+	KAD-		
SDS=0	2	7	%22.2	3	14	%17.6	6	0	%100	$p=0.001$
SDS $\geq$ 1	8	21	%27.6	22	29	%43.1	18	9	%66.6	$p=0.013$
SDS<4	8	23	%25.8	8	36	%18.2	13	20	%65	$p=0.001$
SDS $\geq$ 4	2	5	%28.6	17	7	%70.8	11	2	%84.6	$p=0.034$

Tablo 5. KAHN grupta SDS skorlarına ve TÖO risk gruplarına göre hastaların dağılımı

MPS	DR				%	OR				%	YR				%
>1mm ST segment çökmesi	+	-	+	-		+	-	+	-		+	-	+	-	
	KAD+		KAD-			KAD+		KAD-			KAD+		KAD-		
SDS=0	1	0	2	2	%20	0	0	0	7	%0	1	0	0	0	%100
SDS≥1	3	1	5	6	%27	7	6	2	9	%59	3	6	0	3	%75
SDS<4	4	0	5	5	%29	1	4	0	14	%26	2	3	0	3	%63
SDS≥4	1	1	2	2	%33	6	2	2	2	%67	2	3	0	0	%100

Tablo 6. Egzersiz testi olan grupta Egzersiz test sonucu, TÖÖ'a göre sınıflar ve KAG sonuçlarına göre hastaların dağılımı

Egzersiz verisi olan hastalarda SDS puanları, egzersiz ve KAG sonuçları ile karşılaştırıldığında SDS sıfır olan 13 hastadan egzersiz testi negatif ve DR'li olan iki ve OR'li olan yedi hastada KAD izlenmezken, SDS sıfır olduğu halde DR'li ve YR'li grupta birer hastada KAD izlendi ve bu hastalarda egzersiz testi pozitif. SDS sıfır olan hastalarda egzersiz testi de negatif olan DR'li ve OR'li olmak üzere toplam dokuz hasta vardı ve bu hastalarda KAD izlenmedi (%0). DR'li ve egzersiz testi pozitif olan hastalardan ise bir hastada (%33.3) ve YR'li grupta olup egzersiz test pozitif olan bir hastada (%100) KAD izlendi. SDS bir ve üzerinde olan hastalarda ise DR'li grupta egzersiz negatif olan hastaların birinde (%14.7) , egzersiz pozitif olan hastaların üçünde (%37.5), OR'li hastalarda egzersiz negatif olan hastaların altısında (%40), egzersiz pozitif olan hastaların yedisinde (%77.7), YR'li hastalarda ise egzersiz negatif olan hastaların altısında (%66.6) ve egzersiz pozitif olan hastaların üçünde (%100) KAD izlendi. Bulgular tablo 6'da özetlenmiştir.

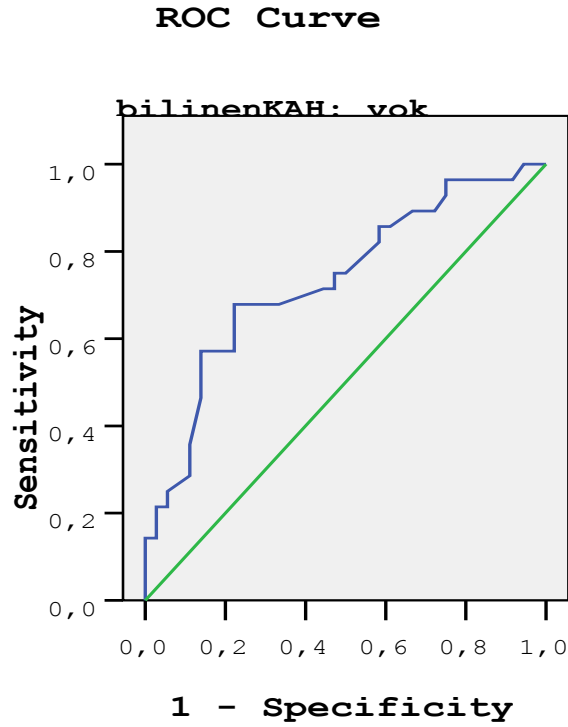
6.1.6. TÖÖ ve TSO'lara Göre KAD Olan ve Olmayan Hastalarda Bulgular:

139 hastada KAG ile anlamlı KAD saptanan hastalarda TÖÖ ortalaması %60, KAD saptanmayan hastalarda %41 idi ($p=0.000$). MPS sonrası TSO KAD izlenen hastalarda %79.7, KAD izlenmeyen hastalarda %62 olduğu saptandı ($p=0.000$).

Egzersiz testi olan 64 hastada ise KAD saptanan hastalarda egzersiz sonrası TSO ortalaması %65.8, KAD saptanmayan hastalarda %39.2 idi ($p=0.001$). MPS sonrası TSO KAD pozitif olan hastalarda %81 , KAD negatif hastalarda %59.7 olduğu saptandı ($p=0.001$).

6.1.7. ROC Analizi (Egzersiz Testi Olan 64 Hasta İçin):

Egzersiz verileri değerlendirilmeden klinik TÖO göz önünde bulundurularak MPS yapıldığı takdirde TSO'a göre ROC eğrisi çizdirildiğinde hesaplanan EAA 0.656 idi. Egzersiz göz önüne alınarak hesaplanan TÖO'dan MPS sonrası TSO'a göre ROC eğrisi çizdirildiğinde hesaplanan EAA 0.734 olarak saptandı. ROC eğrisinde MPS'nin TSO'a göre KAD öngörüsünde en iyi duyarlılık ve özgüllük değerleri TSO'ın %80 olduğu %67.9 ve %77.8 değerleriydi. Bu bulguya göre KAD'ı olan hastaları %67.9'u TSO'ın $\geq$ %80 olan hastalardı.



Diagonal segments are produced by ties.

Şekil 11. Egzersiz verileri olan hastalarda TSO'a göre ROC eğrisi

bilinenKAH	Positive if Greater Than or Equal To(a)	Sensitivity	1 - Specificity
yok	,00000	1,000	1,000
	,10737	1,000	,972
	,17347	1,000	,944
	,21309	,964	,917
	,22830	,964	,861
	,23856	,964	,833
	,27455	,964	,806
	,32674	,964	,750
	,34704	,929	,750
	,40997	,893	,667
	,53456	,857	,611
	,62626	,857	,583
	,67244	,821	,583
	,69426	,750	,500
	,69908	,750	,472
	,70905	,714	,472
	,72513	,714	,444
	,73363	,679	,333
	,76463	,679	,278
	,79702	,679	,250
	,80408	,679	,222
	,81800	,643	,222
	,85257	,571	,222
	,88790	,571	,167
	,90656	,571	,139
	,92065	,536	,139
	,93132	,500	,139
	,94305	,464	,139
	,95146	,357	,111
	,95670	,321	,111
	,96417	,286	,111
	,96867	,214	,056
	,97094	,214	,028
	,97956	,143	,028
	,98924	,143	,000
	,99279	,107	,000
	,99526	,071	,000
	,99730	,036	,000
	1,00000	,000	,000

Şekil 12. Egzersiz verileri olan hastalarda MPS TSO'a göre ROC eğri koordinatları

6.1.8. Damar Düzeyinde Lezyon Değerlendirme:

6.1.8.1. LAD Alanı:

MPS’de KAHN grupta 139 hastanın 70’inde (%50.4) LAD’de perfüzyon defekti yorumlanmıştı. KAG sonucunda ise toplam 42 hastada KAD mevcuttu. MPS’de pozitif saptanan 70 hastanın 19’u GP, 51’i ise YP idi (PPD:%27.14). MPS ile perfüzyon defekti saptanmayan 69 hastanın 46’sı GN, 23’ü ise YN (NPD:%66.67). MPS’nin hasta grubumuzda LAD için duyarlılık %45.24, özgüllük %47.42 olarak hesaplandı.

Kadın hastaların 43’ünde LAD’de perfüzyon defekti yorumlanmıştı. Bu hastaların dokuzunda (PPD:%20.93) KAD saptandı. MPS normal olan 20 hastanın ise yedisinde KAD mevcut iken 13 hasta KAD izlenmedi (NPD:%65). Kadın hastalarda LAD damar lezyonu için MPS duyarlılık %56.25, özgüllük %27.66 olarak hesaplandı.

Erkek hastaların 27’sinde MPS’de perfüzyon defekti izlenirken, 49 hastada MPS normaldi. MPS pozitif olan 27 hastanın 10’unda (PPD:%37.04), MPS normal olan hastaların ise 16’sında KAD saptandı, MPS normal olan hastaların 33’ünde KAD mevcut değildi. (NPD:%67.35). Erkek hastalarda duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %38.4 ve %66 idi.

6.1.8.2. LCX alanı:

139 hastanın 45’inde (%32.3) LCX’de perfüzyon defekti yorumlanmıştı. KAG sonucunda ise toplam 30 hastada KAD mevcuttu. MPS’de pozitif saptanan 45 hastanın 21’i GP (PPD:%46.67), 24’ü YP idi. MPS ile perfüzyon defekti saptanmayan 94 hastanın ise 85’i GN (NPD:%90.43), dokuzu ise YN idi. LCX için grup içi duyarlılık %70, özgüllük %77.98 olarak hesaplandı.

Kadın hastaların 18’inde LCX’de perfüzyon defekti yorumlanmıştı. Bu hastaların 7’sinde (PPD:%38.89) KAD saptandı. MPS normal olan 45 hastanın ise üçünde KAD mevcut iken 42’sinde KAD izlenmedi (NPD:%93.33). Kadın hastalarda LCX damar lezyonu için MPS duyarlılık %70, özgüllük %79.25 olarak hesaplandı.

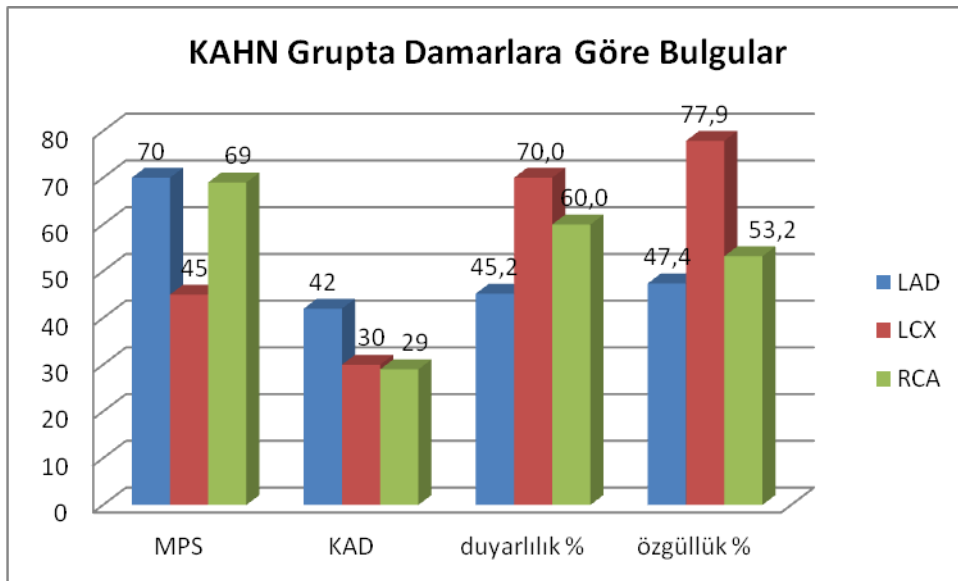
Erkek hastaların 27’sinde MPS’de perfüzyon defekti izlenirken 49 hastada MPS normaldi. MPS pozitif olan 27 hastanın 14’ünde (PPD:%51.85), MPS normal olan 49 hastanın ise altısında KAD izlendi, MPS normal olan 43 hastada ise KAD mevcut değildi (PPD:%87.76). Erkek hastalarda ise duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %70 ve %76.79 idi.

6.1.8.3. RCA Alanı:

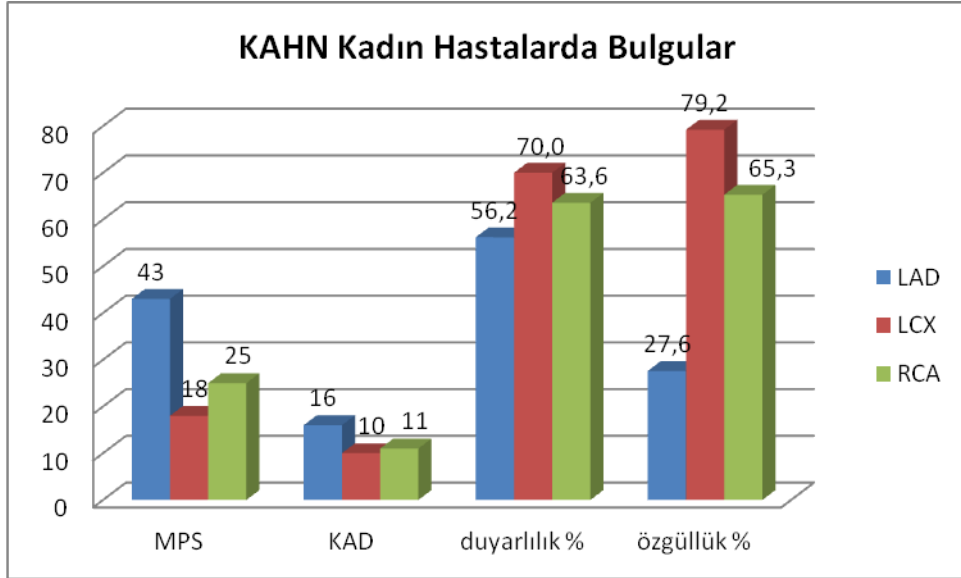
139 hastanın 69'unda (%49.6) RCA alanında perfüzyon defekti olarak yorumlanmıştı. KAG sonucunda ise toplam 29 hastada KAD mevcuttu. MPS'de pozitif saptanan 69 hastanın 18'i GP (PPD:%26.1), 51'i ise YP MPS ile perfüzyon defekti saptanmayan 70 hastanın 58'i GN (NPD:%82.7), 12'si ise YN idi. Duyarlılık %60, özgüllük %53.2 olarak hesaplandı.

Kadın hastaların 25'inde RCA'da perfüzyon defekti yorumlanmıştı. Bu hastaların yedisinde (PPD:%28) KAD izlendi. MPS normal olan 38 hastanın ise dördünde KAD saptanmıştı, 34 hastada ise KAD mevcut değildi (NPD:%89.5). Kadın hastalarda RCA damar lezyonu için MPS duyarlılık %63.6, özgüllük %65.4 olarak hesaplandı.

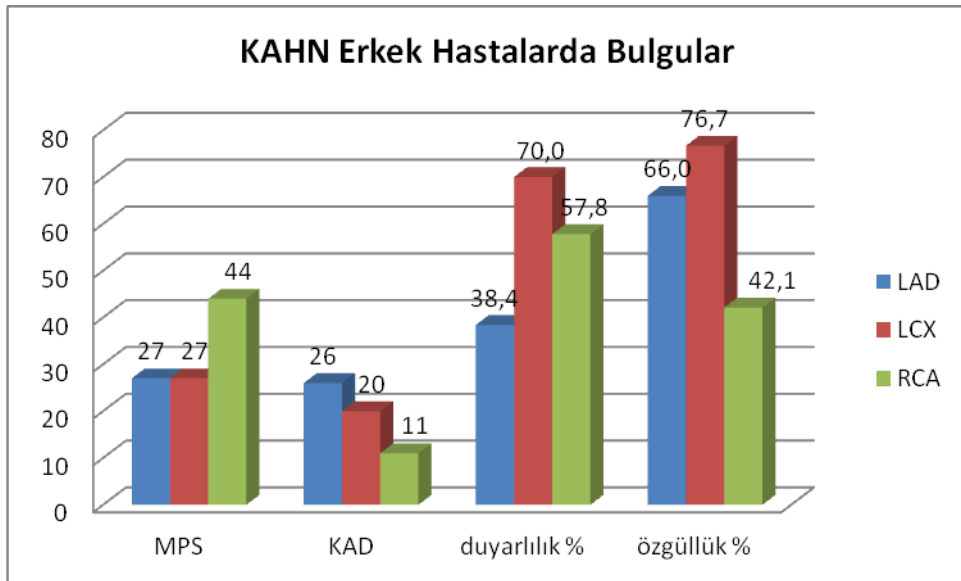
Erkek hastaların 44'ünde RCA'da perfüzyon defekti yorumlanmıştı. Perfüzyon defekti izlenen 44 hastanın 11'inde (PPD:%25) KAD izlendi, MPS normal olan 32 hastanın ise 8'inde KAD izlendi, 24'ünde KAD mevcut değildi (NPD:%75). Erkek hastalarda ise duyarlılık ve özgüllük değerleri sırasıyla %57.9 ve %42.1 idi.



Şekil 13. KAHN hastalarda LAD, LCX ve RCA için MPS ve KAG bulguları



Şekil 14. KAHN kadın hastalarda LAD, LCX ve RCA için MPS ve KAG bulguları

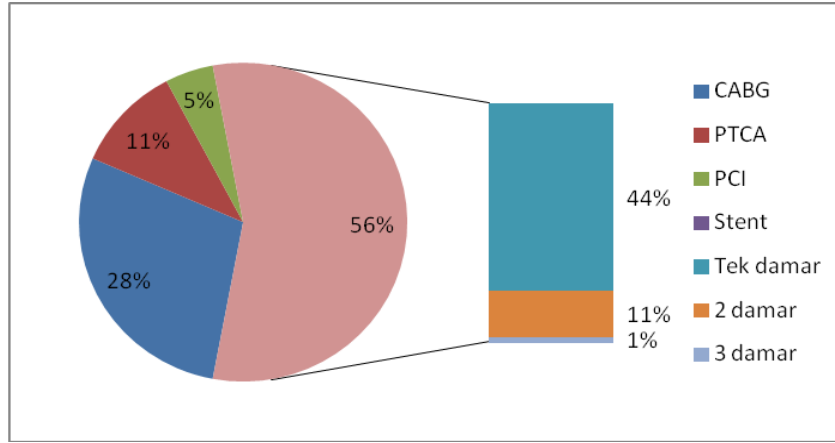


Şekil 15. KAHN erkek hastalarda LAD, LCX ve RCA için MPS ve KAG bulguları

6.2. KAHP Grupta Bulgular:

Hasta özellikleri tablo 4’de özetlenmiştir. Şekil 16’da ise hastaların daha önceden uygulanan revaskülarizasyon işlemlerine göre dağılımı görülmektedir.

Toplam 89 hastanın 66’sında (%74.2) KAD saptandı. Erkeklerin 44’ünde (%74.6), kadınların ise 22’sinde (%73.3) KAD mevcuttu ($p=0.899$). KAD olan hastalarda yaş ortalaması $62.3 (\pm 10.1)$, olmayanlarda ise $57.8 (\pm 11.3)$ izlendi ($p=0.077$). Hastalar ağrı tiplerine göre sınıflara ayrıldıklarında tipik ağrısı olan hastaların 31’inde (%86.1), atipik 20’sinde (%71.4) nonanjinal ağrısı olan hastaların 6’sında (%46.2) ve semptomu olmayan hastaların 9’unda (%75) anlamlı koroner darlık mevcuttu ($p=0.044$) (Şekil-8).



Şekil 16. KAHP hastaların dağılımı:

6.2.1 Egzersiz Verileri:

KAHP hasta grubumuzda egzersiz verilerine ulaşılan 41 hastanın 11’inde (%26.8) egzersiz testi esnasında 1-2mm arası ST segment çökmesi mevcuttu. Sekiz hastada (%19.5) 2mm ve üzerinde ST segment çökmesi saptandı. 22 hastada (%53.7) ise anlamlı ST segment çökmesi mevcut değildi. Egzersiz testi pozitif olan hastalar %46.3, negatif olanlar %53.7 idi. Egzersiz testi negatif gruptaki 22 hastanın 13’ünde (%59) KAD mevcuttu. Egzersiz testi pozitif saptanan 19 hastanın ise 14’ünde (%73.7) KAD izlendi. Testin duyarlılık, özgüllük değerleri sırasıyla %44.8 , %50 olarak hesaplandı.

6.2.3. SDS Skorları:

Toplam 11 hastada SDS skoru sıfır iken 78 hastada ise ≥ 1 (1-15) idi. SDS skoru sıfır olan 11 hastanın üçünde (%27.3) KAG sonucu normal iken diğer sekiz (%72.7) hastada KAD

izlendi. SDS bir ve üzeri olan 78 hastanın 58'inde KAD (%74.4) izlendi ($p=0.908$). SDS puanı ≥ 4 olan hasta sayısı 47, <4 olan hasta sayısı ise 42 idi. SDS puanı ≥ 4 olan hastaların %72.3'ünde SDS puanı <4 olan hastaların ise %76.2'sinde KAD izlendi ($p=0.679$).

6.2.3. Damar Düzeyinde Lezyon Değerlendirme:

6.2.3.1. LAD Alanı:

Ellibeş hastada LAD'de perfüzyon defekti izlenmişti. Otuzüç hastada LAD'de KAD izlendi. Bu hastaların 25'i MPS pozitif olan hastalardı. LAD için duyarlılık %75.7, özgüllük %46.4, PPD %45.4, NPD %76.4 olarak hesaplandı.

Kadın hastaların 23'ünde LAD'de perfüzyon defekti izlenmişti. 15 hastada LAD'de KAD izlendi. Bu hastaların 14'ü MPS pozitif olan hastalardı. Kadınlarda LAD için duyarlılık %93.3, özgüllük %40, PPD:60.8, NPD:85.7 olarak hesaplandı.

Erkek hastaların 32'sinde LAD'de perfüzyon defekti izlenmişti. 18 hastada LAD'de KAD izlendi. Bu hastaların 11'i MPS pozitif olan hastalardı. Erkek hastalarda duyarlılık %61.1, özgüllük %48.8, PPD %34.4, NPD %74.1 idi.

6.2.3.2. LCX Alanı:

Kırküç hastada LCX'de perfüzyon defekti izlenmişti. Yirmisekiz hastada LCX'de KAD izlendi. Bu hastaların 18'i MPS pozitif olan hastalardı. LCX için duyarlılık %64.2, özgüllük %60.6, PPD %42.8, NPD %78.7 olarak hesaplandı.

Kadın hastaların 11'inde LCX'de perfüzyon defekti izlenmişti. On hastada LCX'de KAD izlendi. Bu hastaların altısı MPS pozitif olan hastalardı. Kadınlarda LCX için duyarlılık %70, özgüllük %75, PPD %58.3, NPD %83.3 olarak hesaplandı.

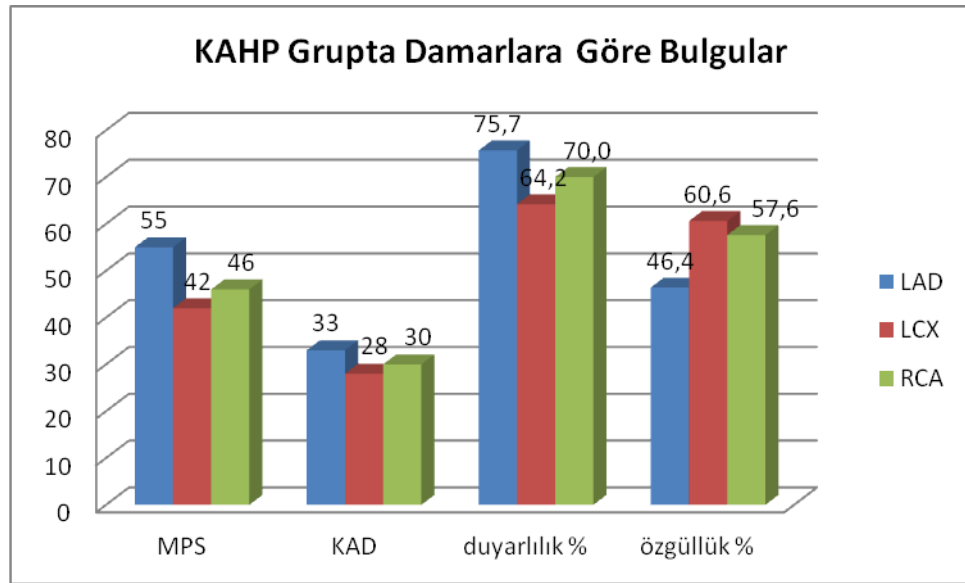
Erkek hastaların 32'sinde LCX'de perfüzyon defekti izlenmişti. Onsekiz hastada LCX'de KAD izlendi. Bu hastaların 12'si MPS pozitif olan hastalardı. Erkeklerde duyarlılık %66.7, özgüllük %51.2, PPD %37.5, NPD %77.8 olarak hesaplandı.

6.2.3.3. RCA Alanı:

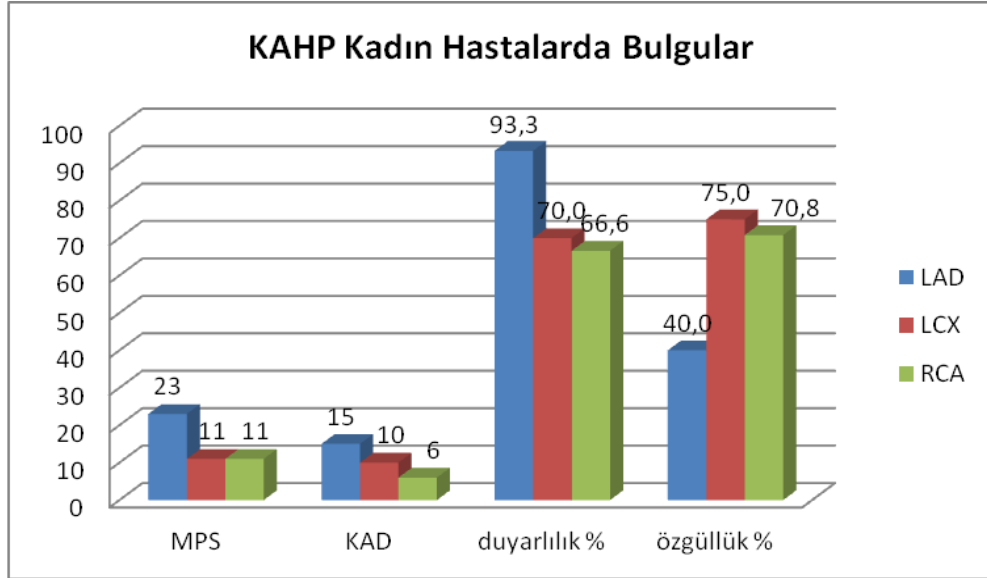
Kırkaltı hastada RCA'da perfüzyon defekti izlenmişti. Otuz hastada RCA'da KAD izlendi. Bu hastaların 21'i MPS pozitif olan hastalardı. RCA için duyarlılık %70, özgüllük %57.6, PPD %45.6, NPD:%79.1 olarak hesaplandı.

Kadın hastaların 11'inde RCA'da perfüzyon defekti izlenmişti. Altı hastada RCA'da KAD izlendi. Bu hastaların dördü MPS pozitif olan hastalardı. Kadınlarda duyarlılık %66.6, özgüllük %70.8, PPD %36.4, NPD %89.5 idi.

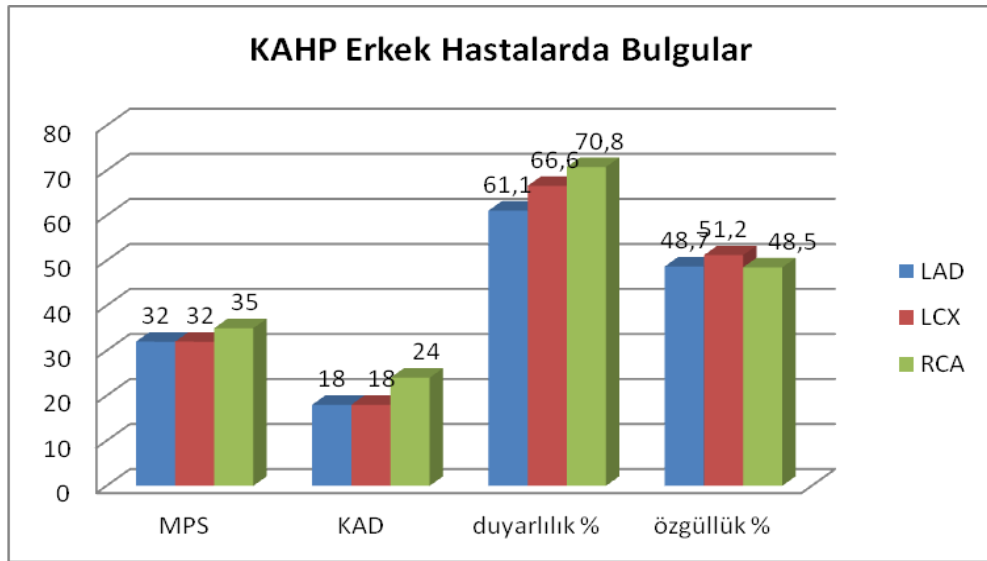
Erkek hastaların 35'inde RCA'de perfüzyon defekti izlenmişti. 24 hastada RCA'da KAD izlendi. Bu hastaların 17'si MPS pozitif olan hastalardı. Erkeklerde duyarlılık %70.8, özgüllük %48.5, PPD %48.5, NPD %70.8 olarak hesaplandı.



Şekil 17. KAHP hastalarda LAD, LCX ve RCA için MPS ve KAG bulguları. Duyarlılık LAD'de (LAD>RCA>LCX), özgüllük ise LCX'de en iyiydi. LAD'de RCA ve LCX'de belirgin olarak düşüktü.



Şekil 18. KAHP kadın hastalarda LAD, LCX ve RCA için MPS ve KAG bulguları



Şekil 19. KAHP erkek hastalarda LAD, LCX ve RCA için MPS ve KAG bulguları

7. TARTIŞMA:

TÖO hesaplamada kullanılan üç temel faktör yaş, cinsiyet ve ağrı tipidir. Bu üç faktörden yaş ile KAH riskinin arttığı bilinmektedir (1,2). Bu çalışmada da literatür ile uyumlu olarak KAHN ve KAD olan hastalarda ortalama yaş 60.2 (± 10.5) olmayanlarda 56.2 (± 11) saptandı ($P=0.032$). KAHP olan grupta ise KAD olan hastalarda 62.3 (± 10.1) olmayanlarda 57.8 (± 11.3) izlendi ($p=0.077$). KAD olan hastalarda yaş KAD olmayanlara göre daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak fark anlamlı değildi. Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür (28). Yaş ile KAD saptanma riskinin her iki cinsiyette de arttığı bilinmektedir (1). Özellikle bilinen KAH olmayan hastalarda yaş güvenilir bir faktördür.

Cinsiyet açısından KAHN grupta erkeklerin 40'ında (%52.6) kadınların ise 36'sında (%30.2) KAD saptandı. Erkek cinsiyette kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek oranla KAD mevcuttu ($p=0.008$). KAHP grupta erkeklerin 44'ünde (%74.60), kadınların ise 22'sinde (%73.30) KAD saptandı ($p=0.899$). Anlamlı fark mevcut değildi. Kadın ve erkek cinsiyet arasında KAH açısından anlamlı fark olduğu bilinmektedir. Kadın hastalarda özellikle östrojenin KAH'dan koruyucu etkisi nedeniyle erkeklere göre KAH ortaya çıkma yaşları daha geçtir (64). Cinsiyet daha önceden bilinen KAH olmayan hastalarda KAD saptanma açısından güvenilir bir test öncesi risk parametresi iken, bilinen KAH olan hastalarda cinsiyete göre KAD saptanması oranlarının benzer olduğu izlenmiştir ve ayırt ettirici bir test öncesi faktör olarak kullanılması önerilmemektedir.

Göğüs ağrısı üç temel özelliği ile tipik göğüs ağrısı olarak sınıflandırılır. Bunlar ağrının retrosternal özellikte olması, egzersizle başlaması ve dinlenmekle veya nitrogliserinle dakikalar içinde gerilemesidir. Bu özelliklerden biri eksik olduğunda ağrı atipik göğüs ağrısı, ikisi eksik olduğunda ise nonanjinal ağrı olarak adlandırılmaktadır (3). Tipik göğüs ağrısı KAH'ın önemli bir belirtisi olarak kabul edilmektedir. Ayrıca risk faktörü açısından en yüksek oranda tipik, daha sonra sırasıyla atipik göğüs ağrısı, nonanjinal ağrı olmasıdır. Ağrı semptomunun olmaması hastaya daha düşük oranda test öncesi risk olmasını sağlar (2,65). Hasta grubumuzda hem KAHN hem KAHP olan hastalarda KAD saptanması en çok tipik ağrısı olan hastalarda izlendi, daha sonra sırasıyla ağrı semptomu tariflemeyen hastalar, atipik göğüs ağrısı olan hastalar ve nonanjinal ağrı tarifleyen hastalarda KAD saptandı. Ağrı tipine göre KAD açısından hem bilinen KAH olmayan hem de olan hastalarda, KAH olmayanlarda daha güçlü düzeyde olmak üzere anlamlı fark izlendi ($p=0.000$, $p=0.044$). Semptomu olmayan

hastalarda KAD yüksek oranda saptanmasının bu hastaların sayısının genel olarak az olmasıyla ilgili olabileceği düşünüldü. Ayrıca çalışmamıza sadece MPS’de iskemi yönünden pozitif yorumlanan hastalar dahil edildiğinden, semptomu olmayan hastaların çoğu KAD ve MPS negatif olabileceğinden bu hastaların çoğunun hasta grubumuzun dışında kalmış olduğu düşünüldü.

TÖÖ’a göre hastaların 38’i (%27.3) DR’li, 68’i (%48.9) OR’li, 33’ü (%23.7) YR’li olarak bulundu. Tanı testlerinin TÖÖ’ın çok yüksek veya çok düşük olduğu hastalarda testin uygulanmasının, TSO’a katkısının sınırlı olacağından yapılması genellikle önerilmemektedir (42). Robert Detrano ve arkadaşları çalışmalarında KAD açısından hastaların TÖÖ’larını DF modeline göre hesaplamışlar ve hastalara önce noninvaziv kardiyak tanı testleri (stres EKG, MPS ve kardiyak sinefloroskopi) ve ardından KAG uygulamışlar. KAD olan ve olmayan hastaların TÖÖ’larından TSO’larını hesaplayarak risk gruplarını karşılaştırmışlar ve TÖÖ’lığı yüksek riskli olan hastaların %78.9’unda düşük olan hastaların ise %9’unda KAD izlemişler. Yüksek riskli ve düşük riskli hastalarda Bayes teoremi ile yapılan tanı testi uygulamasının hastaların test gruplarını değiştirmedeğini saptamışlar. Sonuçta da tanı testlerinin orta olasılıklı grupta uygulanmasının doğru olacağını ve düşük olasılıklı hastaların tanı testi yapılmasına gerek görülmezken, yüksek olasılıklı hastaların da doğrudan KAG’e yönlendirilmesinin uygun olacağını belirtmişler. Günümüzde bu yaklaşım kabul edilmektedir. MPS’ye yönlendirilmesi önerilen hasta grubu da öncelikle OR’li hasta grubudur. Bizim çalışmamızda da OR’li hasta sayısı diğer risk gruplarından fazlaydı.

Başka bir çalışmada KAD şüphesi olan 544 hastada tüm hasta grubunda KAD prevalansı %41 olarak hesaplanmış. Hastaların DF’a göre hesaplanan TÖÖ’larına göre DR’li hastaların %27’sinde, OR’li hastaların %42’sinde, YR’li hastaların %70’inde KAD izlenmiş (66). Bizim çalışmamızda da benzer olarak hastaların TÖÖ’ın YR’li olmasına rağmen hastaların %28’inde ise KAD saptanmazken, DR’li grupta hastaların %26’sında KAD saptandı. DR’li grupta KAD oranının %26 oranında olmasının çalışmamıza katılan hastaların özellikle MPS pozitif olan hastalardan oluşmasından, MPS normal olan hastaların ise çalışmamıza dahil edilmemiş olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Diamond Forrester test öncesi olasılık hesaplamada yaş cinsiyet ve ağrı tipini kullanmış ancak günümüzde diğer risk faktörleri arasında olan DM, lipid düzeyleri, HT ve sigara kullanımı gibi faktörleri göz önünde bulundurmamıştır. Buna karşılık geliştirilmiş Duke klinik skorlama hastalarda bu gibi klinik verileri de kullanmakta, geçirilmiş MI öyküsünü de

göz önünde bulundurmaktadır (37,67). Ancak diğer risk faktörlerinin hastalığı öngörme gücünün yaş cinsiyet ve ağrı tipinden daha düşük olduğu bilinmektedir. Tessa S.S. Genders ve arkadaşları Diamond Forrester modelinin geliştirilmesini amaçladıkları çalışmalarında; DF modelinin özellikle kadınlarda test öncesi olasılığı gereksiz olarak yüksek hesapladığını ileri sürmektedirler. Aynı zamanda DF modelinin kısıtlı olduğu bir alan da 70 yaş üzeri hastaların hesaplamaya dahil edilememesidir. >70 yaş hastaları da çalışmalarına dahil ederek bu hastalarda da TÖO hesaplamışlar (68). Ancak güncel olarak halen DF yöntemi kullanılmaktadır (3,68). Test öncesi riski belirlemede DF pratik, uygulaması kolay ve laboratuvar yöntemlerinden bağımsız bir metoddur.

Egzersiz testinin tek başına KAH tanı testleri arasında önemli yeri olduğu bilinmektedir. Euan Ashley ve arkadaşları yaptıkları sistematik derlemede egzersiz testinin tanısal gücünü hastaların TÖO'ları ile birlikte değerlendirmişlerdir. Skorlama sistemlerinin ve Bayes yaklaşımının tanıya yardımcı olabileceğini; hastalar için hesaplanan olasılıkların, hastaların pahalı ve gereksiz yere invaziv araştırmalara gitmelerini önlemede yardımcı olabileceğini belirtmişlerdi (69).

MPS esnasında da hastaya egzersiz testi uygulanmaktadır. Yapılan egzersiz testinde 1mm ve üzerinde ST segment çökmesi olması iskemi açısından anlamlı kabul edilmektedir. MPS öncesi egzersiz test verilerinin kullanılması KAD'ın saptanmasında TSO'ı olumlu yönde etkileyebilir. Çalışmamızda egzersiz verilerinin de yorumlanması ve TÖO'a eklenmesi durumunda MPS'nin KAD'ı öngörmesini olumlu yönde etkilendiği görülmüştür. Bu nedenle MPS değerlendirilmesi aşamasında egzersiz verilerinin de göz önünde bulundurulması anlamlı olacaktır. Ancak bilinen KAH'ı olan hastalarda çalışma grubumuzda hesaplanan duyarlılık ve özgüllüğün düşük olması bu hastalarda egzersizin yoruma katkı sağlayamayacağını düşündürmektedir. Bu hastalarda testin duyarlılık ve özgüllüğünün düşük olmasının geçirilmiş kardiyak olaya bağlı olarak EKG bulgularında değişiklik olması nedeniyle görülmüş olabileceği düşünüldü.

MPS sonrasında TSO'a göre hastalar gruplandırıldığında hastaların sekizinin (%5.8) DR'li, 60'ının (%43.2) OR'li, 71 hastanın (%51.1) ise YR'li grupta olduğu saptandı. KAD darlık olma sırasıyla %37.5, %30.0, %53.5 idi ($p=0.024$). MPS sonrasında egzersiz verileri de olan hastalarda TSO'a göre hastalar gruplandırıldığında iki hastanın (%3.1) DR'li, 34 (%53.1) hastanın OR'li, 28 (%43.8) hastanın ise YR'li grupta olduğu saptandı. Düşük, orta ve yüksek riskli hastalarda sonuçta KAD darlık olma sırasıyla %0, %26.5, %67.9 idi ($p=0.002$).

MPS sonrası TSO'a göre egzersiz verileri de değerlendirilen DR'li grupta KAD olma oranı %0 idi. Gruplar arasındaki anlam açısından egzersizi olan grupta bulgular daha iyi bulundu. Egzersiz verisinin de MPS öncesi değerlendiriliyor olmasının TÖO'ı doğru olarak kuvvetlendiren bir veri olduğu düşünüldü. Ayrıca ROC'a göre hesaplanan EAA egzersiz katıldığında daha anlamlı bulunmuştu ve bu egzersiz verilerinin değerlendirilmesini destekleyen başka bir bulguydu.

Hastaların TSO'larına göre hesaplanan risk sınıflarında risk oranları ile KAD saptanma arasında anlamlı düzeyde ilişki mevcuttu ve düşük risk grubunda KAD görülme oranı az iken YR grubunda bu oran fazlaydı. MPS'nin de doğru pozitif olduğu hastaların çoğu YR'li gruptaydı. ROC eğrisine göre MPS TSO'a göre KAD öngörüsünde en iyi duyarlılık ve özgüllük değerleri duyarlılığın %67.9 ve özgüllüğün %77.8 olduğu ve TSO'lğun %80 olduğu değerdı. Bu bulguya göre KAD'ı olan hastaların %67.9'u TSO'ın $\geq$ %80 olan hastalardı. Test sonrasında olasılığın $\geq$ %80 olduğu hastalarda MPS'nin 'yüksek olasılıkla iskemi' olarak yorumlanmasının testin KAD'ı öngörmesini arttırdığı görüldü. Bu nedenle MPS görüntülemesi ve yorumlanması aşamasında TÖO ve TSO verilerinin kullanılmasının daha doğru sonuç vermeyi sağlayabileceği düşünüldü.

MPS'ne gelen hastaların KAH açısından TÖO hesaplayabilmek için yaş, cinsiyet ve ağrı tipi verilerinin anamnezde doğru şekilde alınması ve hastanın TÖO'lğunun hesaplanması uygun olacaktır. Hastanın elde edilen TÖO değerinden egzersiz verilerinin de eklenmesiyle saptanan MPS sonrasında oluşan TSO değerinin MPS'nin yorumlanmasında kullanılması testin yanlış pozitiflik oranlarını azaltabilir. TSO %80'in altında olan hastalarda MPS iskemi olarak yorumlandığında hastaların dörtte birinde KAD saptanırken dörtte üçünde KAD izlenmedi. Bu durumda hastaların %75'inin gereksiz yere KAG'ye yönlendirilmiş olduğu görüldü. Bu nedenle TSO'ın $<$ %80 olan hasta grubunda MPS'in 'düşük olasılıkla iskemi' olarak yorumlanmasının gereksiz KAG'leri önleyebileceği düşünülmektedir. MPS'in 'düşük olasılıklı iskemi' olarak yorumlandığı hasta grubunda KAG kararı öncesi sigara, kan lipid düzeyleri, HT, DM ve aile öyküsü gibi ek risk faktörlerinin veya ek bir tanı testinin göz önünde bulundurulması gerekebilir. Ancak daha önceden bilinen KAH olan hastalarda MPS iskemi olarak yorumlandığında KAG yapılırsa hastaların üçte ikisinden fazlasında KAD izlendiği ve bu hastalarda özellikle tipik anjina var ise KAD olma olasılığının %86'nın üzerine çıktığı görülmüştür. Bu hastaların MPS'de iskemi saptandığı takdirde öncelikle KAG ile değerlendirilmelerinin doğru olacağı düşünülmektedir.

2200 hastanın dahil edildiği bir çalışmada, önceden bilinen KAH olmayan hastalarda MPS sonrası kardiyak olay gelişmesi ortalama 566 ± 142 gün takip edilerek, kardiyak olay gelişme olasılıkları hesaplanmış. Hastaların klinik TÖO, klinik ve egzersiz sonrası TSO, klinik, egzersiz ve MPS sonrası TSO elde edilmiş. Bu değerlerden elde edilen ROC eğrileri ile takipte kardiyak olay geçirme açısından, sadece klinik, klinik ve egzersiz ve klinik, egzersiz ve MPS değerlerinin EAA sırasıyla 0.66, 0.73, 0.87 olarak hesaplanmış (70). EAA verileri bizim çalışmamızda da klinik ve MPS'e göre TSO'dan 0.656, klinik ve egzersiz TSO beraber 0.734, klinik, egzersiz ve MPS'ne göre TSO 0.734 olarak hesaplanmıştı. Bu çalışmada MPS sonrası değerlendirmenin egzersiz sonrası bulgulardan iyi olması ancak bizim çalışmamızda MPS olmadan bulguların benzer olması bu çalışmada MPS pozitif ve negatif olan hastalar bir arada iken bizim çalışmamızda sadece MPS pozitif grubun olmasından kaynaklandığını düşündürdü. Bu çalışmada TÖO için yaş, cinsiyet ve ağrıya ek olarak TA değeri, hiperlipidemi, glukoz intoleransı, sigara öyküsü ve dinlenme EKG'si de değerlendirmeye alınmıştı. Aynı şekilde TSO içinde Duke egzersiz skorlamasında olan kan basıncı, kalp hızı ve egzersiz süresi gibi veriler de değerlendirmeye dahil edilmişti. Çalışmamızda bu veriler kullanılmadığı halde elde edilen TÖO ve TSO'ın tanı gücü bahsedilen çalışma ile benzer olarak saptandı.

MPS vizüel yorumlamaya ek olarak Autoquant sisteminden elde edilen skorlar da vizüel yorumu destekleyebilir. SDS skorunun birin üzerinde olması iskemi lehine yorumlanmaktadır (71). Çalışmamızda KAHN hastalarda SDS sıfır olan hastaların %34.4'ünde, $SDS \geq 1$ olan hastaların ise %41.1'inde KAD izlendi. KAHP ise SDS sıfır olan hastaların %72.7'sinde, $SDS \geq 1$ olan hastaların %74.4'ünde KAD izlendi. Her iki grupta da KAD açısından anlamlı fark mevcut değildi ($p=0.292$, $p=0.908$). SSS skoru için yapılan çeşitli çalışmalar olmakla birlikte SSS skorunun <4 olması kardiyak olay geçirme riskinin düşük olduğunun bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (51). SDS skorunun aynı şekilde değerlendirilmesi ile çalışmamızda SDS skorunun ≥ 4 olan ve <4 olan hastalar iki grupta değerlendirildiğinde, KAHN grupta SDS'nin ≥ 4 olduğu hastalarda KAD'ın anlamlı olarak yüksek saptandığı dikkati çekmiştir ($p=0.000$). SDS skorunun ≥ 4 olmasının, bilinen KAH olmayan hastalarda KAD açısından yüksek olasılıklı hastaları ayırmada yol gösterici olduğu düşünülmüştür. Bilinen KAH'ı olan hastalarda ise SDS skorunun risk belirlemede anlamlı bir etkisi gösterilememiştir ($p=0.679$).

KAD en sık LAD'de izlenmektedir (72). Çalışma grubumuzda izlenen koroner darlıklar literatür ile uyumlu olarak LAD alanında daha fazla izlendi. MPS'inde de en fazla perfüzyon

defekti yine LAD'de ardından RCA alanında saptandı. Özgüllük değerleri hem KAHN hem KAHP grupta LCX alanı için en yüksek değere sahip iken KAHN grupta duyarlılık LCX için en yüksek düzeyde, KAHP grupta ise LAD için en yüksek düzeydeydi. Genel olarak duyarlılık ve özgüllüğün düşük bulunması öncelikle hasta grubumuzun MPS ile iskemi olarak yorumlanan hastalardan oluşması, MPS ile normal olarak yorumlanan hastaların 1 yıllık koroner olay yaşama riskinin %1'den az olduğu kabul edilerek (54) bu hastalara gereksiz yere KAG yapılmaması, dolayısıyla hasta grubumuzda MPS normal olarak yorumlanan hastaların çalışmamıza dahil edilmemesinden kaynaklandığı düşünüldü. Kadın ve erkek gruplarında değerlendirildiğinde LAD için hem KAHP hem KAHN grupta duyarlılık kadınlarda erkeklere göre daha yüksek iken, özgüllük erkeklerde bir miktar daha yüksek olarak izlendi. Ayrıca KAHP kadınlarda LAD için duyarlılık KAHN gruba göre belirgin olarak yüksekti (%93.33-%56.2). Her iki cinsiyet ve her iki grupta da LCX için duyarlılık benzer düzeylerde iken, özgüllük her iki grupta da kadınlarda erkeklere oranla bir miktar daha iyiydi. Aynı şekilde RCA için kadında özgüllük LAD'ye göre anlamlı ölçüde yüksekti. Kadın hastalarda LAD için özgüllüğün belirgin düşük olması LAD için YP'liğin çok olmasına bağlandı. LAD alanında yalancı pozitiflik nedeni anterior duvarda meme dokusu atenüasyonuna ve anteroseptal duvarda sol dal bloğuna bağlı olarak görülebilir. İnferior duvarda ise diyafragma atenüasyonuna bağlı olarak MPS YP olabilir. Kadın hastalarda büyük meme dokusuna bağlı olarak daha çok anterior duvarda yani LAD sulama alanında, erkeklerde ise diafragmaya bağlı RCA alanında daha sık YP MPS görülebilir. Ayrıca sendrom X ve mitral kapak prolapsusu da YP MPS nedenlerinden bazılarıdır (73). YP'liğin çalışma grubumuzda fazla olması Bayes yaklaşımıyla hesaplanan hastaların TSO'ları ile birlikte değerlendirildiğinde; TSO'nın düşük olduğu grupta KAD'ın az saptanması MPS için öncelikle düşük olasılıklı hasta grubunun uygun olmadığı bulgusunu desteklemiştir. Bu hastalara MPS yapıldığı takdirde yanlış pozitifliğin mutlaka göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Klinisyenin bakış açısını kolaylaştırmak adına MPS'ini TSO %80 üstü olan hastalara 'yüksek olasılıkla pozitif' %80 altında olan hastalara ise 'düşük olasılıkla pozitif' olarak yorumlamak, iskemi yorumunu hastaya özgü olarak değerlendirmeyi sağlamakta ve perfüzyon defekti yorumlamaktansa her hastayı tek tek ele alıp daha doğru sonuçlara varmayı sağlamaktadır.

8. SONUC:

MPS'nin hastaları KAG'ye yönlendirmesinde doğru pozitif hastaların seçimini arttırmak için bilinen KAH'ı olmayan hastalarda MPS değerlendirirken hastaların yaş cinsiyet ve ağrı tipinden hesaplanan klinik TÖO'nun, yapılan egzersiz testi verilerinin değerlendirilmesini; MPS iskemiye düşündürüyor ise hastaların TÖO'larından TSO'larını hesaplayarak, çalışmamızda belirtildiği gibi %80 ve üzeri sınır değeri alınarak bu değerin üzerinde TSO'ı olan hastalarda MPS'nin 'yüksek olasılıkla pozitif' olarak yorumlanmasını ve bu hastaların öncelikle KAG'ye yönlendirilmesini önermekteyiz.

TSO'ı %80 altında olan hastalarda ise MPS'nin 'düşük olasılıkla pozitif' olarak yorumlanmasını ve bu hastalarda KAG kararının hastaların sigara kullanımı, kan lipid düzeyleri, HT, DM ve aile öyküsü gibi ek risk faktörlerinin veya ek bir tanı testinin göz önünde bulundurularak alınmasını önermekteyiz.

Daha önceden bilinen KAH olan hastalarda ise KAD daha sık görülürken, klinik test öncesi risk değerlendirmede yaş ve cinsiyet faktörlerinin bu hastalarda KAD açısından anlamlı risk öngörüsü sağlamadığının, aynı şekilde egzersiz test verilerinin ve SDS skorlarının da bu hastalarda TÖO tespitine katkısının olmayacağını, ancak, zaten daha önceden var olan KAD öyküsü ve revaskülarizasyon öyküsü olduğundan bu hastaların MPS pozitif olduğunda yüksek olasılıkla KAG ile KAD saptanma riski olduğunun unutulmaması gerekmektedir.

9. KAYNAKLAR:

1. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. Editor: Onat A. TEKHARF Türk halkının kusurlu kalp sağlığı sırrına ışık, tıbbi önemli katkı. Cortex iletişim hizmetleri İstanbul, 2009:19-26
2. Diamond G.A, Forrester J.S. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. The New England Journal of Nuclear medicine, 1979;30:1350-58
3. Stephan D.F, Julius M.G, Jonathan A, Kathleen 2012, ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and the management of patients with stable ischemic heart disease: A report of american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for thoracic surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for cardiovascular angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. Circulation, 2012;126:e387-89
4. Rutherford J.D. Cardiology Core Curriculum ,A problem-based approach. London, BMJ Books, BMA House, Tavistock Square WC1H 9JR; 2003:210-12
5. Cabin HS, Clubb. Cardiac pathology and morphology relevant to cardiovascular imaging. In:Gottschalk A, Hoffer PB, Potchen EJ (Eds). Diagnostic Nuclear Medicine. 2nd ed.Baltimore: Williams&Wilkins; 1988:206-23
6. Handler C, Coghlan G. Living with Coronary Disease. London, Springer, 2007:1-19
7. Taegtmeyer H. From fatal to fetal metabolic adaptation of the heart to environmental stress. In: Cokkinos DV, Patnos C, Heusch G, Taegtmeyer H (eds). Myocardial ischemia from mechanism to therapeutic potential. USA, Springer; 2006:11-14
8. Handbook of cardiac anatomy, physiology and devices, Edited by Iuzzo P.A, Humana Press New Jersey, 2005:51-79
9. Paç M, Akçevin A, Aykut Aka A, Buket S, Sarioğlu T, Solak H, Görmüş N. Kalp ve Damar Cerrahisi Kalbin Cerrahi Anatomisi Chapter 1, Sayfa:10-15
10. İç hastalıkları semiyoloji , Abdülkadir Kaysı (Eds). Alfa,İstanbul;2001:157-58
11. Guyton AC, JE Hall. Türkçe çevirisi, Tıbbi Fizyoloji, 21.bölüm egzersizde kas kan akımı ve kardiyak debi koroner dolaşı ve iskemik kalp hastalığı. Orijinal 10. Edition. Türkçe 1. Baskı. Yüce yayınları A.Ş. ve Nobel tıp kitabevi;2001: 223-34

12. Canty JM. Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. Braunwald's Heart Disease, 8th edition. Philadelphia: Saunders 2008;1167-94
13. Mittal S. Coronary heart disease in practise. UK, Springer; 2005: 107-50
14. Stary HC Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults Arteriosclerosis 1989;9:1-19
15. Wissler RW An overview of the quantitative influence of several risk factors on progressions of atherosclerosis in young people in the United States. Am J Med Sci 1995;310:29-36
16. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation 1995;92(5):1355-74
17. Burke A, Farb A, Malcolm G, et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. N Engl J Med 1997; 336: 1276-82
18. Guyton AC, JE Hall. Türkçe çevirisi, Tıbbi Fizyoloji, 68. Bölüm lipid metabolizması. Orijinal 10. Edition, Türkçe 1. Baskı. Yüce yayınları A.Ş. ve Nobel tıp kitabevi; 2001:781-90
19. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. AHA/ACC scientific statement: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol 1999;34(4):1348-59
20. Kahn GM. Heart Disease Diagnosis and Therapy: A Practical Approach. Second Edition, Humana Press Inc, Totowa, NJ; 2005:127-74
21. Fuster V, Alexander WR, O'Rourke R. Hurst's The Heart. 10th edition, 2001; 221-36
22. Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti, Temmuz 2000, Sayfa 283-89
23. Ünal B, Aslan Ö. Neye Karşı Savaşıyoruz? Koroner Kalp Hastalığı Epidemiyolojisi. MN Kardiyoloji: 2006;13(4):5-9
24. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a

- statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. American Heart Association Circulation. 1998;97:1761-62
25. Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Heart Study. Am J Med 1984; 76:4-12
26. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the AHA and ACC. Circulation 1999;100:1481-92
27. Karlıkaya C, Öztuna F, Aytemur Solak Z, Özkan M ve ark. Tütün kontrolü. Toraks Dergisi 2006;7(1):51-64
28. Onat A. Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. Editor: Onat A. TEKHARF Türk halkının kusurlu kalp sağlığı sırrına ışık, tıbbi önemli katkı. Cortex iletişim hizmetleri İstanbul, 2009:74-88
29. Öngen Z. Çözümü zor bir toplumsal sorun:Hipertansiyon. Klinik Gelişim 2005;18(2):4-7
30. OTO A. Diyabet ve koroner arter hastalığı: gelişen dünyanın korkunç ikilisi. Kardiyovasküler Tıp e-dergisi: 27.11.2007 E-Journal ISSN:2147-1924
31. Onat A. Türk erişkinlerde diyabet ve prediyabet: patogeneze önemli katkı. Editor: Onat A. TEKHARF Türk halkının kusurlu kalp sağlığı sırrına ışık, tıbbi önemli katkı. Cortex iletişim hizmetleri İstanbul, 2009:140-48
32. Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: a public health perspective. Annu Rev Nutr. 1989;9:303-304
33. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 2003.Sayfa, 449-474
34. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. Br Heart J. 1979;42:294-303. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease in a high incidence area. Br Heart J 1979; 42:294-303
35. Williams RR, Hopkins PN, Wu LL, et al. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. Primer in Preventive Cardiology . Dallas:American Heart Association; 1994:93
36. Corti C. Evidence for a Black-white Crossover in All-cause and Coronary Heart Disease Mortality in an Older Population: The North Carolina EPES. Am J Public Health. 1999;89:308-14

37. <http://www.zunis.org/Duke%20Chest%20Pain%20-%20CAD%20Predictor.htm>. 04-04-2013
38. Diamond GA, Forrester JS, Hirsch M, Staniloff HM ve ark. Application of Conditional Probability Analysis to the Clinical Diagnosis of Coronary Artery Disease. *J Clin Invest*. 1980 May; 65(5): 1210–1221 (doi: 10.1172/JCI109776)
39. Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539 Copyright © 1999 American Heart Association, Inc. All rights reserved. *Circulation* is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231 (doi: 10.1161/01.CIR.99.21.2829)
40. Heart Disease Diagnosis and therapy a participial approach. Second edition, Humana Press USA, 2005, p140-141
41. Noto TJ Jr, Johnson LW, Krone R, Weaver WF, Clark DA, Kramer JR Jr, Vetrovec GW. Cardiac catheterization 1990: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions (SCA&I). *Cathet Cardiovasc Diagn* 1991;24:75–8
42. Bayesian probability analysis: a prospective demonstration of its clinical utility in diagnosing coronary disease R Detrano, J Yiannikas, E E Salcedo, G Rincon, R T Go, G Williams and J Leatherman *Circulation*. 1984;69:541-547
43. Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis A Melin, W Wijns, R J Vanbutsle, A Robert, P De Coster, L A Brasseur, C Beckers and J M Detry *Circulation*. 1985;71:535-542
44. Anagnostopoulos C, Henein MY, Underwood SR. Non-invasive investigations. *Br Med Bull*. 2001;59:29-44
45. Machac J, Henzlova MJ.: Basis of myocardial perfusion, metabolism, infarction, and receptor imaging in coronary artery disease and congestive heart failure. The pathophysiologic basis of nuclear medicine. Elgazzar AH (ed). Springer Verlag Berlin, 2001. p: 221-257.
46. Demir M. Nükleer tıp fiziği ve klinik uygulamaları.3. Baskı, İstanbul;2011:309-24
47. Zeissman Ha, O'Malley JP, Thrall JH. The requisites nuclear medicine. Third edition, Philadelphia;2006:450-85
48. Travain MI, Wexler JP.: Pharmacological stress testing. *Semin Nucl Med* 1999; 29: 298-318

49. Hendel RC. Vasodilators: Dipyridamole and adenosine: Advances in radiotracers and imaging of the heart. Congress Symposium, part-II, American Society Of Nuclear Cardiology. June 14, 1995, Minneapolis, Minnesota
50. Rigo P, Braat S. Radiopharmaceuticals for the study of heart. In: Murray IPC, Ell PJ, Strauss HW (Eds). Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. Hong Kong: Churchill Livingstone; 1994, p.1059-68
51. Lindner O, Rusche H, Schäfers M, Schober O. Myocardial Perfusion SPECT: Current Concepts. *Burchert Dtsch Arztebl* 2007; 104(14):A 952–8.
52. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Marco D ve ark. Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2010; 31:2501–55 doi:10.1093/eurheartj/ehq277
53. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, Moriel M, Mazzanti M, Su HT, et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 1995;36:2138-47
54. Ergün EL, Bozkurt MF. Kardiyak nükleer tıp çalışmaları derleme. *Hacettepe Tıp Dergisi*. 2010; 41:113-127
55. Attia J. Moving beyond sensitivity and specificity: using likelihood ratios to help interpret diagnostic tests. *Aust Prescr* 2003;26:111–13
56. Boo S, Waters cm,, Froelicher ES. Coronary heart disease risk estimation in asymptomatic adults. *Nursing Research*. 2012;61:66-9
57. Johansen A, Hoiland-Carlsen PF, Christensen HW, et al. Observer variability in the evaluation of dual-isotope Tl-201/Tc-99m sestamibi rest/stress myocardial perfusion SPECT in men and women with known or suspected stable angina pectoris. *J Nucl Cardiol* 2004;11:710-18
58. <http://rad.desk.nl/en/4a3ff48cccc37> publication date: 12-11-2009
59. Gibbons, RJ, Balady, GJ, Bricker, JT, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation* 2002; 106:1883

60. Morise, AP, Diamond, GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J* 1995; 130:741
61. Froelicher, VF, Lehmann, KG, Thomas, R, et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography. *Ann Intern Med* 1998; 128:965-74.
62. Jong MC, Genders TSS, Geuns RJ, Moelker A. Diagnostic performance of stress myocardial perfusion imaging for coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2012;22:1881-95
63. <http://darwin.unmc.edu/dxtests/ROC3.htm>. 04-04-2013
64. Kaski JC, Aldama G, Cosin-Sales J. Cardiac syndrome X. Diagnosis, pathogenesis and management. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 179-194.
65. Pryor DB, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Rosati RA. Estimating the likelihood of significant coronary artery disease. *Am J Med* 1983;75:771–80
66. Morise AP. Comparison of the Diamond-Forrester method and a new score to estimate the pretest probability of coronary disease before exercise testing. *Am Heart J*. 1999;138(4Pt1):740-45
67. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, Lee KL, Mark DB, Harrell FE Jr, Muhlbaier LH, Califf RM. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1993;118:81–90
68. Genders TSS, Steyerberg EW, Alkadhi H, Leschka S ve ark. A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *European Heart Journal*,2011;32:1316–30 (doi:10.1093/eurheartj/ehr014)
69. Ashley E, Myers J, Froelicher V. Exercise testing scores as an example of better decisions through science. *Med Sci Sports Exerc*. 2002 Aug;34(8):1391-98
70. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I ve ark. Exercise Myocardial Perfusion SPECT in Patients Without Known Coronary Artery Disease, Incremental Prognostic Value and Use in Risk Stratification. 1996; 93: 905-14 (doi: 10.1161/01.CIR.93.5.905)

71. Danios PG, Papaioannou GI, Ahlberg AW, O'Sullivan DM. Usefulness of electrocardiographic- Gated stress technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography to differentiate ischemic from nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;94:14-19
72. Freudenberg H, Lichtlen PR. The normal wall segment in coronary stenoses--a postmortal study. *Z Kardiol*. 1981 Dec;70(12):863-69
73. Verna E, Ceriani L, Giovanella L, Binaghi G, Garancini S. "False-positive" myocardial perfusion scintigraphy findings in patients with angiographically normal coronary arteries: insights from intravascular sonography studies. *J Nucl Med* 2000;41:140-45
Am Heart J. 1999 Oct;138(4 Pt 1):740-45

10. EK 1:

" Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinde İskemi Saptanan Hastalarda Hastanın Pretest Hastalık Riski Olasılığının Test Yorumuna Katkısının Belirlenmesi" isimli çalışma 776-GOA protokol numarası ile 01.11.2012 tarih ve 2012/35-14 nolu karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.