



T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**KADINLARDA TREADMİLL EGZERSİZ TESTİNİN
KARDİYAK TROPONİN İLE İLİŞKİSİ VE
SONUÇLARINA MENSTRUAL DÖNGÜNÜN ETKİSİ**

Dr. Aysu OKTAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Ağustos, 2023
İSTANBUL



**T.C.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KADINLARDA TREADMİLL EGZERSİZ TESTİNİN
KARDİYAK TROPONİN İLE İLİŞKİSİ VE
SONUÇLARINA MENSTRUAL DÖNGÜNÜN ETKİSİ**

Dr. Aysu OKTAY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. DR. Mehmet Ali AĞIRBAŞLI**

**Ağustos, 2023
İSTANBUL**

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Aysu OKTAY "nin hazırladığı ve jüri önünde savunduğu 'Kadınlarda treadmill egzersiz testinin kardiyak troponin ile ilişkisi ve sonuçlarına menstrual döngünün etkisi 'başlıklı tez başarılı olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez danışmanı

Prof. Dr. Mehmet Ali AĞIRBAŞLI

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Üyeler

Prof. Dr. Mustafa ÇALIŞKAN

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Şeref KUL

.....

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Tez savunma tarihi: 10 / 08 / 2023

YAZAR BİLDİRİMİ

“KADINLARDA TREADMİLL EGZERSİZ TESTİNİN KARDİYAK TROPONİN İLE İLİŞKİSİ VE SONUÇLARINA MENSTRUAL DÖNGÜNÜN ETKİSİ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Aysu Oktay

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ağustos, 2023

Dr. Aysu OKTAY

İmza:

BİLGİLENDİRME

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkisi yoktur.
- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

Dr. Aysu OKTAY

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile örnek olan, her konuda yardım ve desteğini hissettiğim, tezimin her aşamasında yanımda olan, saygıdeğer hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Mehmet Ali Ağırbaşı'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği olan değerli hocam, eğitim sorumlum Prof. Dr. Mustafa Çalışkan'a, saygıdeğer hocam Prof. Dr. Şeref Kul'a,

Tez sürecimde de yanımda olan ve temel istatistik bilgilerinden faydalandığım, klinik pratikte de hiçbir zaman yardımını esirgemeyen Doç. Dr. Adem Atıcı'ya,

Klinisyenliği öğrenip mesleki bilgi mesleki bilgi ve tecrübelerimin oluşumunda ve gelişmesinde büyük katkıları olan, kliniğin her bireyinin büyük bir ailenin bir parçası gibi hissetmesini sağlayan çok değerli Doç. Dr. Ömer Faruk Baycan, Doç. Dr. Mustafa Adem Tatlısu, Doç. Dr. Gönül Açıksarı, Uzm. Dr. Ahmed Selami Tekin, Doç. Dr. Feyza Aksu, Yrd. Doç. Dr Yusuf Yılmaz'a

Tez sürecimde yorulmadan sürecin başından beri yardımlarını esirgemeyen tezin her aşamasında ve her yönden katkı sağlayan İnanç Torustağ'a,

Efor hemşiremiz Yüksel Coşgun'a,

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan tüm değerli hocalarıma, mesleki gelişimime katkı sağlayan Prof. Dr. Aytekin Oğuz, Prof. Dr. Banu Mesçi ve Prof. Dr. Mehmet Uzunlulu'ya,

Asistan hekimlik süresince beraber çalıştığım Dr. Fatma Betül Çelik, Dr.Tuğçe İrgi, Dr. Oğuz Konal'a isimlerini tek tek sayamadığım hepsinin bende ayrı yeri olan değerli asistan arkadaşlarıma,

Tez sürecimin sorunsuz ilerlemesine katkılarından dolayı Biyokimya ABD'da görev yapmakta olan Prof. Dr. Ferruh Kemal İşman, Dr.Ayşegül Özel ve Eda Kazancı'ya,

İyi bir insan ve iyi bir hekim olarak yetişmemde büyük emekleri olan, desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili annem Leyla Oktay, babam Özcan Oktay, kardeşim Aslı Oktay'a tüm kalbimle teşekkür ederim.



İÇİNDEKİLER

ONAY.....	i
YAZAR BİLDİRİMİ	ii
BİLGİLENDİRME	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	x
TABLO LİSTESİ	xii
ŞEKİL LİSTESİ.....	xiii
GRAFİK LİSTESİ.....	xiv
ÖZET	xv
ABSTRACT.....	xvii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. KORONER KALP HASTALIĞI.....	3
2.1.1. Miyokard İskemisi	3
2.1.2. Miyordial İskeminin Klinik Bulguları	4
2.1.3. Angina ile Başvuran Hastalarda İstenilecek Kardiyak Tetkikler.....	4
2.1.3.1. EKG	4
2.1.3.2. Egzersiz Stres Testi (Efor Testi).....	5
2.1.3.3. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi	5
2.1.3.4. Ekokardiyografi	5
2.1.3.5. Stres Ekokardiyografi	5
2.1.3.6. Çok Kesitli Koroner BT Anjiyografi.....	6
2.1.3.7. Koroner Anjiyografi	6
2.2. EGZERSİZ STRES TESTİ (EFOR TESTİ) YAPILIŞI VE DEĞERLENDİRİLMESİ	6
2.2.1. Egzersiz Stres Testinin Amacı ve Fizyolojisi	6
2.2.2. Egzersiz Tipleri	6
2.2.3. Efor Testinin Kontraendikasyonları.....	8
2.2.4. Efor Testi Öncesinde Yapılacaklar	8
2.2.5. Elektrokardiyografik Yerleşim	8
2.2.6. Lead Spesifisitesi	9

2.2.7. Egzersiz Araç ve Gereçleri	9
2.2.8. Egzersiz Protokolü	10
2.2.9. Testin Güvenilirliği	12
2.2.10. Postegzersiz Periyodu	13
2.2.11. Efor Testinde Semptom Değerlendirilmesi.....	14
2.2.12. Egzersiz Testine Yanıt	14
2.2.12.1. Efor Testine Kalp Hızı Cevabı	14
2.2.12.2. Egzersiz Stres Testinde Kan Basıncı Cevabı.....	15
2.2.12.3. Egzersiz Sırasında Miyokardın Oksijen Tüketimi	16
2.2.12.4. Efor Testinde Maksimal Egzersiz Kapasitesi Değerlendirilmesi	16
2.3. EFOR EKG SIRASINDA EKG DEĞİŞİKLİKLERİ	17
2.3.1. Eforla Ekg’de Görülen Değişiklikler	17
2.3.2. Efor Testinin Sonlanım Noktaları	20
2.3.3. Efor Testindeki St Segmenti Değişikliğinin Yorumlanması.....	21
2.3.4. Kah Teşhisi ve Ciddiyetini Belirlemede Egzersiz Ekg’nin Önemi.....	22
2.3.5. Efor Testinin Doğruluğunu Etkileyen Faktörler	23
2.3.5.1. False Pozitif Sonuç	23
2.3.5.2. False Negatif Sonuç.....	23
2.4. KARDİYAK TROPONİNLER VE YÜKSEK DUYARLILIKLI TROPONİN	24
2.4.1. Troponin Dolaşımında Saptanması ve Klerensi.....	24
2.4.2. Kardiyak Troponinler Yapısal Özellikleri	24
2.4.3. Egzersiz İlişkili Troponin Artışı	25
2.4.4. Troponin Salınımı Mekanizması.....	26
2.4.5. Troponin Yüksekliği Olası Sebepleri.....	27
2.4.5.1. Reverbile Kardiyak Hasar	27
2.4.5.2. Apoptosis	28
2.4.5.3. Miyokardial Nekroz.....	28
2.4.5.4. Nonkardiyak Nedenler.....	28
2.4.6. Troponin Sonucunun Yorumlanması ve Yüksek Duyarlılıklı Troponinler ...	29
2.4.7. Egzersiz Yoğunluğu ve Troponin İlişkisi	29
2.4.8. Egzersiz İlişkili Troponin Artışının Sublinik Kardiyovasküler Hasar Öngörücüğü	29
2.5. MENSTRUAL SIKLUS VE SEKS STEROİDLERİ	30
2.5.1. Hormonal Değişiklik ve Menstrual Siklus.....	31

2.5.2. Mestrual Siklusların Düzeni.....	31
2.5.3. Menstrual Siklus Sırasında Hormon Düzeyleri	32
2.6. FOLİKÜLER FAZDA VÜCUTTA BEKLENEN HORMONAL ETKİLER	33
2.7. SEKS HORMONLARI VE KORONER ARTER HASTALIĞI İLİŞKİSİ.....	33
2.7.1. Östrojenin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri.....	34
2.7.1.1. Östrojenin Kısa Süreli Etkileri	34
2.7.1.2. Östrojenin Uzun Süreli Etkileri	34
2.7.1.3. Östrojenin İndirekt Vasküler Etkileri	35
2.7.1.4. Östrojenin Kalp Kası Üzerine Etkileri	35
2.7.2. Menstrual Siklus Fazlarının Verifikasyonu	35
2.7.2.1. Transvajinal Usg İle Seri Folikül Taraması.....	35
2.7.2.2. Takvim Odaklı İnceleme	36
2.7.2.3. Basal Vücut Sıcaklığı Ölçümü	36
2.7.2.4. Tükürük Hormon İncelemesi.....	36
2.7.2.5. İdrarda LH Tetkiki.....	36
2.7.2.6. Serum Hormon Analiz.....	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. ÇALIŞMANIN YERİ VE ZAMANI	38
3.2. HASTA SEÇİMİ, DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ	38
3.3. TEST ZAMANININ MENSTRÜAL SİKLUZ FAZLARINA GÖRE PLANLANMASI VE E2, FSH, LH, PROGESTERON DÜZEYLERİ	40
3.4. EGZERSİZ EKG TEST ÇEKİM PROTOKOLÜ	42
3.4.1. Estin Yorumlanması.....	43
3.4.2. Troponin ve E2, FSH, LH, Progesteron Çalışma Kitleri	43
3.4.3. Primer ve Sekonder Sonlanım Noktaları	44
3.4.3.1. Primer Sonlanım	44
3.4.3.2. Sekonder Sonlanımlar	44
3.4.4. İstatistiksel Analiz.....	45
3.4.5. Güç Analizi	45
4. BULGULAR.....	46
4.1. DEMOGRAFİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	46
4.2. BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE HORMON DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	47

4.3. EFOR ÖNCESİ VE SONRASI TROPONİN DEĞERLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	49
4.4. EGZERSİZ EKG TESTİNDEKİ PARAMETRELERİN DEĞİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	51
5. TARTIŞMA.....	56
5.1. KISITLILIKLAR	64
5.2. SONUÇ	64
6. KAYNAKÇA.....	66
EKLER	72
EK-1: ETİK KURUL ONAY FORMU	72
EK-2: ORJİNALLİK BEYAN FORMU	74

KISALTMALAR

ACC/AHA	Amerikan Kardiyoloji Koleji/ Amerikan Kalp Cemiyeti
AD.....	Aort Darlığı
AKS	Akut Koroner Sendrom
BB	Beta Bloker
BT	Bilgisayarlı Tomografi
BMJ.....	British Medical Journal
CK-MB	Creatin kinase Myokard binding
CTnT.....	Kardiyak Troponin I
CTnI.....	Kardiyak Troponin T
CO.....	Kardiyak output
DKB.....	Diyastolik Kan Basıncı
DM.....	Diyabetes Mellitus
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ER	Eostrogen Receptor
HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HGB	Hemoglobin
HKMP.....	Hipertrofik Kardiyomiyopati
HTC	Hematokrit
HL	Hiperlipidemi
Hs-Tn	High Sensitive Troponin
HT	Hipertansiyon
IKH	İskemik Kalp Hastalığı
IV	İntravenöz
KAG.....	Koroner Anjiyografi
KAH.....	Koroner Arter Hastalığı
KMP.....	Kardiyomiyopati
KV.....	Kardiyo-Vasküler
LAD	Left anterior desendan arter
LBBS.....	Tam Sol Dal Bloğu
LDL.....	Küçük Yoğunluklu Lipoprotein
LVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi

MCV	Mean Corpuscular Volume
METs	Metabolik Eşdeğer
Mİ.....	Miyokart infarktüsü
MPS	Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi
NO.....	Nitrik Oksit
NPD	Negatif Prediktif Değer
NSTEMİ.....	Akut ST Yükselmesiz Miyokart İnfarktüsü
PKG	Perkütan Koroner Girişim
Pro-BNP.....	pro Beyin Tipi Natriüretik Peptid
PPD	Pozitif Prediktif Değer
PTP.....	Pretest Probabilite (Test Öncesi İhtimali)
PLT	Platelet sayısı
PVR.....	Periferik Vasküler Resistans
SKB.....	Sistolik Kan Basıncı
STEMİ	Akut ST Yükselmeli Miyokart İnfarktüsü
SV	Stroke Volüm
SVT.....	Supraventriküler Taşikardi
ST/KH.....	ST depresyonu/Kalp atım hızı
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri
TKD	Türk Kardiyoloji Derneği
T.kol.....	Total kolesterol
TG	Trigliserid
TnT.....	Troponin T
TnI.....	Troponin I
URL	Upper referans limit
VKI	Vücut Kitle İndeksi
VLDL.....	Çok düşük yoğunluklu lipoprotein
WBC	White Blood Cell sayısı
WPW.....	Wolff Parkinson White syndrome
QTc	corrected QT mesafesi

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1:	ACC Klavuzlarına göre Efor testi endikasyonları	7
Tablo 2.2:	Efor testinin kontraendikasyonları	8
Tablo 2.3:	Bruce Protokolü	10
Tablo 2.4:	Egzersiz protokolleri ve uygulanışları	12
Tablo 2.5:	Efor testini sonlandırma kriterleri	13
Tablo 3.1:	Pre-test robabilite % (Test öncesi-olasılık) değerlendirilmesi	22
Tablo 3.2:	Progesteron, Estradiol, FSH, LH dönemlere göre serumda değer aralıkları	41
Tablo 4.1:	Çalışma sonucunda elde edilen demografik veriler	46
Tablo 4.2:	Menstrüal kanama sırasında ve menstrüasyon sonrasında östrojen, FSH, LH, Progesteron, Troponin efor öncesi(1) ve efor sonrası (2) değerleri	47
Tablo 4.3:	Menstrüal kanama dönemi ve sonrasında kanda tespit edilen efor öncesi ve sonrası (2) troponin değerleri ile karşılaştırılması	50
Tablo 4.4:	Menstrüasyon sırasında ve sonrasında efor testindeki parametrelerin değişkenliği ve istatistiksel anlamlılıkları	52

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1:	EKG leadlerin efor testi öncesi konumlandırılması	9
Şekil 2.2:	EKG	17
Şekil 2.3:	ST segmenti depresyonunun miktarı ve pozitifliğinin değerlendirilmesi	18
Şekil 2.4:	ST segmentinin çökme yönüne karar verilmesi	19
Şekil 2.5:	Egzersiz ilişkili troponinin etkilendiği değişkenler	25
Şekil 2.6:	Tropomyosin bağlı troponin kalsiyum girişi sonrası kasılma dönemindeki pozisyonu ve havuzda serbest dolaşan troponinin şekilsel gösterimi	26
Şekil 2.7:	Egzersiz ile kardiyomiyosit geçirgenliğinin artışı ekstrasellüler bleb oluşumu ile cTn artışına sebep olan temel 3 mekanizma (sağda)	27
Şekil 2.8:	Puberteden menopoza sonrasına kadar yaşa göre östrojen seviyesi.....	30
Şekil 2.9:	Menstrual siklus boyunca hormonların değişimi.....	32
Şekil 2.10:	Menstrüal siklus boyunca Östrojen ve Progesteron hormonlarının seviyeleri.....	32
Şekil 3.1:	Kan hormon düzeylerindeki dalgalanma	44

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 4.1: Menstrüasyon dönemi ve sonrasında östrojen seviyesindeki değişim	47
Grafik 4.2: Menstrüasyon dönemi ve sonrasında FSH (folikül stimulan hormon) seviyesindeki değişim.....	48
Grafik 4.3: Menstrüasyon dönemi ve sonrasında LH (Lüteinleştirilen hormon) seviyesindeki değişim.....	48
Grafik 4.4: Menstrüasyon dönemi ve sonrasında progesterone hormonu seviyesindeki değişim	49
Grafik 4.5: Menstrüasyon ile ilişkisi troponin değişkenliği.....	50
Grafik 4.6: Menstrüasyon dönemi ve sonrasında egzersizin indüklediği troponin salınımını gösteren grafik	51
Grafik 4.7: Menstrüasyon döneminde maksimum ST depresyonu olan derivasyonun D2 olduğu gösteren grafik	54
Grafik 4.8: D2 derivasyonunda erken ve geç foliküler fazdaki ST çökmesi miktarlarının karşılaştırılması.....	54
Grafik 4.9: Menstrüasyon sonrası dönemde maksimum ST depresyonu olan derivasyonun D2 olduğu gösteren grafik	55

ÖZET

KADINLARDA TREADMİLL EGZERSİZ TESTİNİN KARDİYAK TROPONİN İLE İLİŞKİSİ VE SONUÇLARINA MENSTRUAL DÖNGÜNÜN ETKİSİ

İskemik kalp hastalıkları dünyada mortailite ve morbiditenin en önemli sebeplerinin başında gelmektedir. Her geçen gün tanı yöntemlerinde gelişmeler olsa da uzun zamandır klinikte kullanımı olan egzersiz stres testi, İKH teşhisi için kullanılan temel ve güvenilir yöntemlerden birini oluşturmaktadır.

İKH teşhisinde bir başka yöntem olan kardiyak troponinler (I ve T) yüksek miyokardiyal duyarlılığa sahip olup günümüzde miyokardiyal hasarın belirteci olarak kullanılmaktadır. Troponin, kardiyomiyositlerdeki kontraktil ünitenin yapısından ya da serbest kısmından miyokardiyal hasar sonrası seruma salınır. Yüksek duyarlılıklı troponinlerin keşfi ile üst referans limitinin altında bile troponin değişimleri saptanabilir hale gelmiştir.

Bu çalışmaya etik kurul onayı alındıktan sonra, Şubat 2023-Temmuz 2023 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Hastanesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran, düzenli menstrüal siklusa sahip 49 kadın hasta alındı. Hastalara egzersiz stres testi yapıldı.

Egzersiz testi planlanan hastalar menstrüal sikluslarına göre menstrüal kanama sırasında ve sonrasında olmak üzere toplam 2 kez GE Healthcare T2100-ST Treadmill & CASE 6.73 Stress cihazı kullanılarak Bruce protokolüne göre teste alındı. Egzersize başlamadan önce E2, FSH, LH, Progesteron ve troponin egzersiz öncesi ve sonrası damar yolu aracılığı ile alındı ve çalışıldı. Kanlar biyokimya laboratuvarında -80 °C sıcaklıkta saklandı.

Çalışmadaki birincil son noktamız, adet döngüsünün farklı evrelerinde kandaki östrojen hormonuna ilişkili treadmill testindeki ST/HR indeksleri arasındaki farkı belirlemektir.

Sekonder sonlanım noktamız ise ST depresyonu, efor kalp hızı ve kan basıncı cevabı, maksimal egzersiz kapasitesinde dönemsel farklılık olup olmadığı idi. Bir diğer sekonder sonlanımı ise efor öncesi ve sonrası yüksek duyarlılıklı troponinin menstrüal siklusa göre değişimi oluşturmaktaydı.

Bizim çalışmamızda egzersiz ile indüklenen troponin değişikliğinin düzenli adet döngüsü devam eden bireylerde menstrüal siklus ile değişkenliği gösterilmiştir. Çalışma verilerimize göre menstrüal kanama sonrasındaki ‘geç foliküler faz’ döneminde efor öncesi ve sonrasında bakılan kardiyak troponin değişikliğinde istatistiksel anlamlı bir fark olmadığı ($p=0.407$), menstrüasyon sırasında bakılan efor öncesi ve sonrası troponin değerinde istatistiksel anlamlı fark görülmüştür ($p=0.011$).

Bizim çalışmamız bu yönü ile menstrüal siklusla dolaşıma troponin akışının normal referans değerleri içinde dahi olsa değişiklik olabildiğini ve bu değişikliğin menstrüasyondan etkilendiği gösteren ilk çalışmadır.

Egzersiz stres testinin diğer prognostik bulgularından olan ST/KH index'i, ST/KH eğimi, maksimum. egzersiz kapasitesi, kan basıncı ve kalp hızlarında menstrüal kanama döneminde, kanama olmayan döneme göre anlamlı farklı sonuç izlenmemiştir ($p>0.05$).

Pratikte sıkça kullanılan egzersiz stres testi özellikle kadınlarda dönemsel değişiklikleri araştırmak amacı ile dizayn edilmiştir. Primer sonlanım noktaları arasında fark görülmemiş, ancak sekonder sonlanım noktası olan eforla troponin değişiminde menstrüal dönemde anlamlı bir fark görülmüştür. Troponinde üst referans limitinin altındaki değişikliklerin bile KVH açısından risk taşıyıp taşımadığı ise hala tartışma konusudur ve yeni çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Yüksek duyarlılıklı troponin, menstrüal siklus, ST/KH index

ABSTRACT

Ischemic heart diseases are one of the most important causes of mortality and morbidity in the world. Although there are improvements in diagnostic methods, the exercise stress test, which has been used in the clinic for a long time, is one of the basic and reliable methods used for IHD examination.

Cardiac troponins (I and T), another method of the diagnosis of IHD, have high myocardial sensitivity and are currently used as a marker of myocardial damage. Troponin is released from the structure of the contractile unit in cardiomyocytes or from its free part to the serum after myocardial injury.

With the discovery of high sensitive troponins, troponin changes have become detectable even below the upper reference limit.

After the ethics committee approval, between February 2023 and July 2023 49 female patients with regular menstrual cycles, who applied to the Cardiology outpatient clinic of Istanbul Medeniyet University Hospital Prof. Dr. Süleyman Yalçın City Hospital with the complaint of chest pain included in this study. Exercise stress test performed on this patients.

Patients who were scheduled for exercise test were tested according to the Bruce protocol using the GE Healthcare T2100-ST Treadmill & CASE 6.73 Stress device, for a total of 2 times, during and after menstrual bleeding, according to their menstrual cycle.

E2, FSH, LH, progesterone and troponin were taken with vascular access and studies in blood serum before and after exercise. Samples stored biochemistry laboratory at -80 °C.

Our primary endpoint in the study was determine difference between ST/HR indexes in the treadmill test related to the estrogen hormone in the blood at the different phases of menstrual cycle.

Our secondary termination point was detect ST depression, heart rate and blood pressure response to effort, maximum exercise capacity according to periodic menstrual changes.

Another secondary endpoint was the change in high sensitive troponin before and after exercise according to the menstrual cycle.

In our study, the variability of exercise-induced troponin change with menstrual cycle in individuals with regular menstrual cycles was shown.

According to our data, while there is no statistically significant difference in the changes of cardiac troponin measured before and after exercise in the 'late follicular phase' period after the menstrual bleeding ($p=0.407$), the troponin values before and after exercise in the troponin measured during menstruation shows statistical significance ($p=0.011$).

With this aspect, our study is the first study showing that shows there can be a change in the troponin flow into the circulation with the menstrual cycle, even within the normal reference values, and this change is affected by menstruation.

No significant difference was observed in ST/HR index, ST/HR slope, maximum exercise capacity, blood pressure and heart rates, which are among the other prognostic findings of the exercise stress test, in early follicular period compared to the late follicular period ($p>0.05$).

The exercise ECG test, which is frequently used in practice, was designed especially to investigate the periodic changes in women. There was no difference between the primary endpoints, but a significant difference was observed in the secondary endpoint, which is the change in troponin with exercise, during the menstrual period.

Whether changes in troponin below the upper reference limit carry a risk for CVD is still a matter of debate and new studies are needed.

Keywords: High sensitive troponin, menstrual cycle, ST/HR index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada mortalite ve morbiditenin temel sebepleri arasında yerini almaktadır. (1) Bunların en önemli kısmını ise iskemi kaynaklı kardiyak hastalıklar oluşturmaktadır. Günümüzde iskemik kalp hastalıklarını belirlemek, risk faktörleri analiz ederek ile belirli hasta gruplarında iskemi araştırılması ile mümkün olabilmektedir.

KAH çocukluk döneminde intima tabakasında lipid birikiminin artması ile başlayan oluşmasında birden fazla faktörün rol oynadığı kompleks bir süreçtir ve tarama testleri ile akut koroner sendrom gelişmeden tespiti ve ilerlemesinin durdurulması, stabilizasyonu mümkündür. Bu sebeple tanı ve teşhis önemini korumaktadır. (1), (30)

Efor elektrokardiyografisi (EKG), KAH teşhisinde sık kullanılan ve kolay uygulanabilen yöntemlerden biridir. Avrupa Kalp Cemiyeti'nin (ESC) 2013 yılında yayınladığı 'Stabil Koroner Arter Hastalığı Yönetimi Kılavuzu'na göre efor EKG'sinin duyarlılığı %45-50 ve özgüllüğü %85-90 olarak gösterilmiştir. (2)

Kardiyovasküler hastalık sıklığı kadın ve erkek cinsiyet arasında risk faktörleri ve hormonal değişiklikler sebebi ile belirgin farklılıklar göstermektedir. Premenoposal dönemde postmenoposal kadınlara göre aterosklerotik olay sıklığı ve iskemik kalp hastalığı belirgin şekilde daha düşük bulunmuştur. (6)

Kadınlarda menapoz öncesi risk daha düşük olmakla birlikte, erkeklerle kıyaslandığında ise egzersiz sonrası 'iskemik' elektrokardiyografik değişiklikler kadınlarda daha fazla görülmektedir. Bu da false pozitif sonuç olarak adlandırdığımız sonuçlarla fazlasıyla karşılaşıldığını ve sebeplerine yönelik daha fazla araştırma gerektirdiğini göstermektedir.

Çalışmamızda kardiyoloji polikliniğine kardiyak yakınma ile başvuran düzenli adet gören genç kadın hastalar dahil edilmiş olup, koroner iskemi araştırmak için efor testi planlanan hastaların, efor testi sonuçlarının menstrual siklus dönemleri ile ilişkisinin olup olmadığı ve bunun efor testi üzerine etkileri araştırılması hedeflenmiştir. Efor testindeki değişikliklerin hormon düzeylerinin değişmesi ile ilişkisi araştırılırken aynı zamanda efor testi öncesi ve sonrasında kardiyak biyobelirteçlerden biri olan troponin değerinde

değişiklik olup olmadığı, bunun bir kardiyovasküler risk öngörütüsü olarak kullanılabilirliği de amaçlarımız arasında yer almaktadır.

Bu çalışmada menstrual siklusu düzenli bireylerde menstrual döngünün günlerine göre kanama dönemi ve kanama dışındaki dönemde toplamda 2 ayrı efor testi planlanırken treadmill egzersiz testlerindeki iskemi bulguları karşılaştırıldı. Östrojen hormonunun dönem erken ve geç foliküler fazlarda bakılıp hormon seviyesi yüksekliğinin premenopozal döneme benzer şekilde kardiyovasküler hasarı direkt ve ya indirekt olarak etkileyip etkilemediğini anlamak çalışmamızın amacını oluşturmuştur.



2. GENEL BİLGİLER

KAH, Avrupa'daki tüm ölümlerin % 45'ini ve Avrupa Birliği'ndeki tüm ölümlerin % 37'sini oluşturmaktadır. (7) Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre halkımızda yaklaşık olarak yılda toplam 230 bin yeni koroner olayın gerçekleştiği, yılda 160 bin erkek ile 120 bin kadının öldüğü, koroner kökenli ölümün yaklaşık 66 bin erkek ile 61 bin kadında meydana geldiği tahmin edilmektedir (3). (Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), eldeki verilere göre KAH'a bağlı ölümlerin önümüzdeki yirmi yılda kadınlarda %120, erkeklerde %137 artacağını öngörmektedir. Bu sebeple koroner arter hastalığı, risk faktörleri araştırmak, ateroskleroz ilerlemeden önlem almak oldukça önem taşımaktadır.

2.1. KORONER KALP HASTALIĞI

2.1.1. Miyokard İskemisi

Kardiyovasküler sistem tüm vücuda kan ve oksijen götüren, tüm organ ve sistemleri saran vasküler bir yapıdır. Miyokardiyal oksijen talebi kalbin optimal fonksiyonları sürdürmek için ihtiyaç duyduğu oksijen miktarıdır ve gerekli oksijen kalbe koroner arterler aracılığı ile getirilir. İdeal koşullarda, gelen miyokardiyal oksijen miktarı miyokardın talebini geçmez.

Miyokard iskemisi miyokardın oksijen gereksinimi ile miyokarda oksijen sunumu arasındaki dengenin kaybolmasından meydana gelir. Miyokardın oksijen ihtiyacındaki arz-talep dengesizliği olarak da anlatılmaktadır. Bu her iki şekilde de meydana gelebilir. Hem miyokardın kendisinin oksijen ihtiyacının artması, hem de miyokarda oksijen sunumundaki yetersizlikten meydana gelir.

Miyokardın oksijen taşıma kapasitesi bazı durumlarda düşebilmektedir. Alyuvarların konsantrasyonundaki azalma yada hemoglobinin oksijen doygunluğundaki azalma bu durumlardandır. Hemoglobin kırmızı kan hücrelerinin oksijen taşıyan kısmıdır ve 4 molekül oksijen bağlanarak tam doygunluğa ulaşır. Her oksijen molekülü dokuya salındığında kalan oksijene daha yüksek affinite ile bağlanmaktadır.

Oksijen taşıma kapasitesi, oksijenizasyona katkıda bulunsa da temel belirleyicisi koroner kan akımıdır. Koroner kan akımı, basıncın vasküler resistansa bölünmesi ile elde edilir. Miyokardın oksijen tüketimi ise koroner kan akımının, arteriyal-venöz oksijen farkının çarpılması ile hesaplanır. Kardiyak siklus sırasında diyastole koroner damarlara kan akışı olup maksimum akım elde edilir. Ayrıca siklusun bu fazı subendokardın en distal kısımlarına kan akımının ulaştığı tek fazdır. (15)(16)

2.1.2. Miyokardial İskeminin Klinik Bulguları (4)

Bir damardaki %70 ve üzerindeki darlıklar miyokardın talebini karşılayamadığından genellikle semptomlara sebep olabilmektedir. Miyokardın iş yükü ve oksijen ihtiyacının arttığı stres durumlarında belirginleşen göğüs ağrısı, efor dispnesi, terleme gibi klinik semptomlar ortaya çıkmaktadır. Bu durum stabil angina olarak adlandırılmaktadır.

Hasta angina semptomları ile başvurduğu ilk yapılacak test, 12-lead elektrokardiyografi en kısa sürede çekilerek kalbin elektriksel fonksiyonu değerlendirilir. Sonrasında aşağıda bahsedeceğimiz iskemi tetkikleri hastanın kliniğine ve hastaya uygulanabilirliğine göre karar verilir.

2.1.3. Angina ile Başvuran Hastalarda İstenilecek Kardiyak Tetkikler (4)

"Angina pectoris" terimi miyokart iskemisine bağlı semptomları tanımlamak için kullanılmaktadır. Sıklığı, şiddeti ve süresi değişmeden iki aydan daha uzun süren angina için "kararlı (stabil) angina pectoris" tanımı kullanılır. Angina pectoris, miyokardın oksijen ihtiyacı artması ya da sunumundaki azalma ile oluşan miyokart iskemisi sonucu ortaya çıkar.

2.1.3.1. EKG

KAH şüphesi olan hastaların tamamına 12-derivasyonlu istirahat elektrokardiyogramı çekilmelidir. Normal bir istirahat EKG'si iskemi tanısını ekarte ettirmese de istirahat EKG'si önceye ait iskemi bulguları veya anormal repolarizasyon gibi koroner arter hastalığı belirtilerini gösterebilmektedir. (11)

EKG çekmekte temel amaç göğüs ağrısının miyokardial iskemi nedenli olup olmadığını göstermektir. Bununla birlikte EKG 'nin sol ventrikül hipertrofisi, aritmi, sağ ventriküler strain, dal blokları vb. durumları açığa çıkardığı bilinmektedir. (8)

EKG’de ST segmenti ventriküler depolarizasyon ve ventriküler repolarizasyon arasındaki süreyi temsil eder. EKG ‘de yeni gelişen ST segment elevasyonu %80-90 olguda akut miyokard enfarktüsü için diagnostik kabul edilmektedir. (9) ST depresyonu koroner stenoza tahmin etmede kullanılırken lokalizasyonda ve iskemi göstermede daha az sensitif olup hastaların yaklaşık yarısında akut MI göstermektedir. (10)

2.1.3.2. Egzersiz Stres Testi (Efor Testi)

Stres testi, kalbin egzersiz sırasındaki çalışmasını göstermektedir. Bunun için hastaya treadmill ya da bisiklet ile efor yaptırılması sağlanır. Efor sırasında kalp debisinin artması ve kastedilen PVR artması ile kan hayatî organlara doğru yönelmektedir. Sempatik sistem aktif sistem haline gelir.

2.1.3.3. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi

Miyokard perfüzyon sintigrafisi diğer adıyla talyum sintigrafisi KAH tanısında 1980’li yılların başından beri kullanılan en yaygın yöntemlerden biridir. Radyoaktif maddenin (Talyum 201 klorür, Tc99m MIBI) ya da adenoazin analogunun intravenöz yoldan damar yolu ile hastaya verilmesi ile başlar. Hastada adenoazin ile oluşan kardiyak stres ile kalbin miyokardiyal oksijen talebinde artış gözlenir. Hasta bu esnada kan basıncı, ritim, oksijen saturasyonu görmek için monitörize edilir. Ardından, nükleer stres testinin ikinci kısmı başlar ve koroner damarlarda nükleer izotop birikimi, koroner arterlerin ve arterial yapının net görüntülerinin elde edilmesi sağlanır.

2.1.3.4. Ekokardiyografi

İstirahat iki boyutlu ve Doppler transtorasik ekokardiyografi (TTE) kalp yapısı ve ventrikül işlevi hakkında bilgi verir. TTE ile bölgesel duvar hareket bozukluklarının görülmesi hastada KAH olasılığını artırır.

Ayrıca ayırıcı tanıda düşünülecek kalp kapak hastalığı, kongenital kalp hastalıkları ve HKMP gibi göğüs ağrısına neden olabilecek nedenler dışlanabilir. (12)

2.1.3.5. Stres Ekokardiyografi

Bölgesel duvar hareket bozukluklarının ortaya çıkarılmasına yardımcı olur. Hastada stres egzersiz ya da yapamayacak hastalar için dobutamin ile indüksiyon yapılabilir. Düşük dobutamin dozları ile kontraktilitenin artması, yüksek dozlar ile kontraktilitenin azalması iskemi için diagnostiktir. Adenoazin ve dipiridamol da kullanılabilen ajanlardandır.

2.1.3.6. Çok Kesitli Koroner BT Anjiyografi

Epikardiyal koroner arterlerin ayrıntılı ve anatomik incelemesini sağlamaktadır.64 kesitli BT kullanıldığında duyarlılık %97, özgüllük %86 ya yaklaşmaktadır. Koroner arterlerde kalsifikasyonların olması ve eski koroner stentler görüntüyü bozmaktadır ancak uygun koşullarda negatif prediktif değeri %99 lara çıkmaktadır.

2.1.3.7. Koroner Anjiyografi

Koroner arterdeki darlıkları değerlendirmede standart teknik olup anatomik değerlendirmede gold standard testtir. Stabil anjınının yönetiminde koroner anjiyografinin yeri değişmekle birlikte iskemi kanıtı olan ve semptomatik hastalarda invaziv değerlendirmeyi sağlar.

2.2. EGZERSİZ STRES TESTİ (EFOR TESTİ) YAPILIŞI VE DEĞERLENDİRİLMESİ

2.2.1. Egzersiz Stres Testinin Amacı ve Fizyolojisi

Efor testi 6 dekattan daha uzun süredir kullanılmaktadır ve Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 8 milyondan fazla kişiye egzersiz stres testi uygulanmaktadır. Egzersiz stres testi olarak adlandırılan bu test fizyolojik strese kardiyovasküler cevabı değerlendirmekte, bazen bu stres farmakolojik ajanlarla da benzer şekilde yaratılabilmektedir ve geleneksel olarak bu test efor testi olarak adlandırılmaktadır. (14)

2.2.2. Egzersiz Tipleri

Egzersiz kas aktivitesinin metabolik(aerobik ve anaerobik) ve mekanik (dinamik ve statik) parametrelerine göre ikiye ayrılmaktadır. Dinamik (isotonik) egzersiz kas grubunun hareketine göre konsentrik(kas boyunun kısalarak kasılması) ve egzantrik(kas boyunun yerçekimine karşı uzayarak kalması) olarak tanımlanır. Statik (izometrik) egzersizde kasta herhangi bir hareket yoktur. Metabolik parametrelere göre ise oksijen kullanımına göre anaerobik ve aerobik olarak ikiye ayrılmaktadır. Bir çok egzersiz türü bunların birden fazlasını içermektedir.

Güncel olarak kullanılan egzersiz testleri ise genelde dinamik ve aerobik egzersiz grubundadır.

Tablo 2.1: ACC Klavuzlarına göre Efor testi endikasyonları (4)

ACC Göre Efor Testi Endikasyonları	Obstrüktif KAH Tanısında
Sınıf I	Yaş, cinsiyet, semptom ile değerlendirildiğinde pretest olasılığı orta olan hastalar
Sınıf IIa	Vazospastik anginası olanlar
Sınıf IIb	Yaş, cinsiyet ve semptoma göre ile değerlendirildiğinde pretest olasılığı düşük ve yüksek olan hastalar, Basal ST depresyonu ≤ 1 mm ve digoksin kullanan hastalar
Sınıf III	Basal EKG değişikliği olan (WPW, ≥ 1 mm ST depresyonu, komplet LBBB) hastalar
	Semptomatik ve KAH Öyküsü Olanlarda
Sınıf I	RBBB veya EKG ≤ 1 mm ST depresyonu olanlar dahil KAH şüphelenilen hastalar Aktif KY bulgusu olmayan düşük riskli USAP hastalarında 8-12 saat sonra Aktif KY bulgusu olmadan orta riskli USAP hastalarında başvurudan 2-3 gün sonra
Sınıf IIa	Orta riskli USAP(kardiyak biyomarker normal, EKG’de anlamlı değişiklik olmadığında)
Sınıf IIb	Basal EKG anormallikleri saptandığında
Sınıf III	Yüksek riskli USAP hastalarında
	MI Sonrasında
Sınıf I	Taburculuk öncesinde prognoz ve tedavi etkinliği değerlendirmede 4-6 gün sonra submaksimal, Taburculuk sonrası semptom oluşunca ya da 14-21 gün sonra Taburculuk sonrası geç dönemde semptom oluşunca ya da 3-6 hafta sonra
Sınıf IIa	Revaskularizasyon sonrası aktivite kararı
Sınıf IIb	EKG anomalileri varlığında
Sınıf III	Yaşam beklentisi revaskularizasyon kararını etkileyecek düzeyde, ciddi komorbid durumu olan hastalarda
	Asemtomatik ve KAH Olmayan Hastalarda
Sınıf I	yok
Sınıf IIa	DM olan asemtomatik yoğun egzersiz programına başlayacaklar
Sınıf IIb	Birden fazla risk faktörü olan asemtomatik ≥ 45 yaş kadın, ≥ 55 yaş erkek bireylerde
Sınıf III	Rutin görüntülemeye
	Kalp Hastalığı Öyküsü Olanlarda
Sınıf I	yok
Sınıf IIa	Kronik AY olan hastalarda fonksiyonel kapasite öngörmeye
Sınıf IIb	AS olan asemtomatik bireylerde semptom ve tansiyon değerlendirmek için
Sınıf III	Semptomatik AS olanlar
	Kongenital Kalp Hastalığı Olanlar
Sınıf I	Yok
Sınıf IIa	30 yaş altında egzersiz kapasitesi ve semptom değerlendirmede Doppler ekokardiyografide Mean gradient ≥ 30 mm, Peak gradient ≥ 50 mmHg olan AS hastalar atletik spor planlıyorsa Doppler ekokardiyografide Mean gradient ≥ 40 mm, Peak gradient ≥ 64 mmHg olan asemtomatik bireylerde atletik spor planlanıyor ya da gebelik planı varsa Subvalvular AS olanlarda egzersiz kapasitesi, EKG ve sol ventrikül çıkış yolundaki gradient değişimleri hesaplamada
Sınıf III	Ciddi PAH olan ASD ve PDA olanlar Semptomatik AS olan bireyler

2.2.3. Efor Testinin Kontraendikasyonları

Tablo 2.2: Efor testinin kontraendikasyonları (14)

Efor Testi Kesin Kontraendikasyonlar	Efor Testi Göreceli Kontraendikasyonlar
-Son 48 saat içerisinde geçirilen AKS öyküsü	-Semptomatik orta-ciddi aort darlığı
-Devam eden unstabil angina	-Bilinen sol ana koroner arter tıkanıklığı olanlar
-Dekompanse kalp yetersizliği	-Ventrikül hızının kontrol altına alınamadığı aritmiler
-Akut pulmoner embolizasyon	-Yüksek dereceli ya da tam atrioventriküler blok
-Akut miyokardit, perikardit	-Ciddi obstrüksiyon olan hipertrofik kardiyomiyopati
-Akut endokardit	-Yakın zamanda SVO veya TIA öyküsü
-Akut aort diseksiyonu	-SKB >200 mmHg ya da DKB >110 mmHg
-Akut derin ven trombozu	-Ciddi anemi, elektrolit bozuklukları ya da hipertiroidi
-Hemodinamik stabilizasyonu bozan aritmiler	
-Semptomatik ciddi aort stenozu	

2.2.4. Efor Testi Öncesinde Yapılacaklar

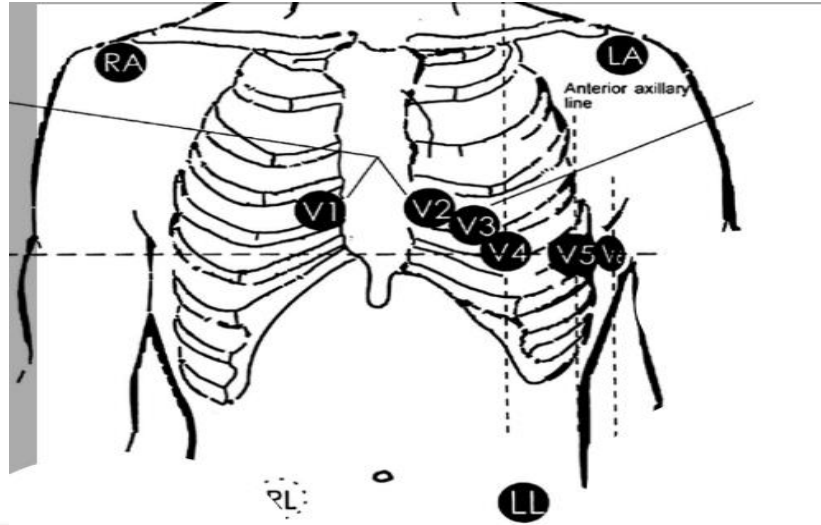
Hastaya işlemin nasıl ve ne zaman yapılacağı anlatılarak randevu oluşturulur. Hasta öncesinde belirtilen günde rahat kıyafetler ile rahat ayakkabılar ile gelmesi söylenir. Hasta 3 saat önceden yemek yemeyi kesmesi ve ilaçlarını küçük miktarda su ile alması anlatılır. A testin hemen öncesinde çay, kahve, sigara benzeri şeyler tüketmemelidir. Belirtilen kardiyak ilaçlarını kesmiş olmalıdır. Beta blokerler hastada kalp hızı ve kan basıncı yanıtını etkileyeceğinden testin güvenilirliğini etkilerler(14).

2.2.5. Elektrokardiyografik Yerleşim

Başlamadan önce eski EKG'lerle karşılaştırma yapıp değişiklik olup olmadığını anlamak için EKG tekrarlanır. Burada ekstremitte elektrotları artefaktları azaltmak için gövdeye yerleştirilir ve bu sebeple de test öncesi EKG 'nin tam olarak aynısı elde edilmez. Denge frontal düzleme doğru kayar ve inferior leadlerde voltaj artışı görülür. Bu durumda daha önce MI geçirdiği bilinen Q dalgalı MI ekg'lerinde bazen Q dalgası görülemez hale gelir bazen de Q dalgası varmış gibi görünebilmektedir. Kan basıncı yine egzersiz öncesinde ölçülmelidir. Egzersiz öncesi hiperventilasyon son güncel klavuzlarda eleştirilmiştir çünkü non-spesifik EKG değişikliği yaratıp false-pozitif sonuçlara sebep olabilmektedir.

Elektrot ve kablolar uygun cilt bölgesine yerleştirilir.12 elektrotlu rutin ekg ekstremitte elektrotlarının test sırasında hastanın ekstremitelerine yerleştirilmesi mümkün olmayabileceğinden bu elektrotlar gövdeye yakın konumda yerleştirilir. Sağ ve sol kola

yerleştirilen elektrotlar klavikula lateraline konurken, bacağa yerleştirilmesi gereken lead göğüs kafesinin altına konumlandırılır. (14).



Şekil 2.1: EKG leadlerin efor testi öncesi konumlandırılması (14)

2.2.6. Lead Spesifisitesi

Lateral prekordial derivasyonlar olan ve özellikle V4-V6 arasında görülen ST depresyonu tüm leadlerde görülenin %90'ını oluşturmaktadır. Özellikle V5 derivasyonu AVR ile birlikte en yüksek spesifisiteye sahiptir. Akut MI sırasında görülen ST elevasyonu lokalizasyonu belirtirken, iskemi araştırırken gördüğümüz ST depresyonu lokalizasyon vermez. (14).

2.2.7. Egzersiz Araç ve Gereçleri

Treadmill ve bisiklet dünya çapında en sık kullanılan dinamik egzersiz tipleridir. Treadmill egzersiz testi genelde Amerika'da kullanılırken, bisiklet Avrupa'da kullanılmaktadır. Treadmill egzersiz testinin ortopedik açıdan kısıtlılık yaratması ve denge sorunları sebebi ile dezavantajları varken, bisiklet ile yapılan testler daha erken yorgunluk yarattığından dezavantajlıdır.

Treadmill egzersiz testi:

Koşu bandında hasta stabilitesini sağlamak ön ve yan raylara sahip olmalıdır. Bununla birlikte hastalar rayları kavramaması konusunda teşvik edilmelidir, çünkü bu eylem vucut ağırlığını destekler ve iş yükünü azaltır, bu da oksijen alımının fazla tahmin edilmesine sebep olur. Doğru yapıma şekli elleri ile tutunmadan, yumruklarını kapatarak, alıştıktan sonra dengeyi korumak için her elin bir parmağını raylara koymaları yararlıdır. Koşu bandı değişken hız ve derece kapasitesine sahip olmalı ve doğru kalibre edilmelidir.

Çoğu modern bilgisayar odaklı koşu bandı, çok çeşitli ve kademeli rampa egzersiz protokolüne uyum sağlayacak şekilde programlanabilir. Koşu bandı derece ve hızını tahmin etmede MET seviyelerine dönüştürmek için standart tablolar kullanılabilir. (14)

2.2.8. Egzersiz Protokolü

Kliniklerde uygulanan egzersiz testi protokolleri, en başta düşük bir iş yükü ile başlatılır, ısınma periyodu geçildikten sonra iş yükü kademeli arttırılarak her seviyede yeterli zaman harcanarak, maksimum efor sonrası recovery periyodu gerçekleştirilir. Farklı treadmill egzersiz protokolleri bulunmaktadır.

MET: Metabolik eşdeğer ya da oturur pozisyonda istirahat oksijen alım ünitesi olarak tanımlanır. 1 MET=3, 5 Ml/kg/dk oksijen alımıdır. Bu sayede prognoz ve maksimum kapasiteyi objektif olarak değerlendirilebilmekte farklı test protokolleri karşılaştırılabilmektedir. (40)

Egzersiz kapasitesi, birçok faktörden etkilenmekle birlikte erkeklerde ve kadınlarda yaklaşık olarak hesaplanabilir.

Erkeklerde; [Öngörülen MET ERKEK = $18 - (0.15 \times \text{Yaş})$],

kadınlarda ise [Öngörülen METKADIN = $14.7 - (0.13 \times \text{Yaş})$] ile hesaplanır(44).

Tablo 2.3: Bruce Protokolü (40)

EVRE	Süre(dk)	Hız(km/sa)	Eğim%	İş yükü(MET)
1	3	2, 74	10	5
2	6	4, 02	12	7
3	9	5, 47	14	10
4	12	6, 79	16	14
5	15	8, 05	18	16
6	18	8, 85	20	18
7	21	9, 65	22	21
8	24	10, 46	24	24
9	27	11, 26	26	27
10	30	12, 07	28	30

Standard Bruce protokolünün avantajı son-kademe dengesine ulaşabilmesi iken dezavantajı evreler arası geniş iş yükü farkı bulunduğundan VO2 max daha az doğrulukla elde edilmektedir. Kas-iskelet sistemi problemlerinden obez, yaşlı, duruş problemleri hastalar vb en erken evrelerde efor testini bitirmek durumunda kalmaktadır. Bruce yerine başka protokoller uygulanmaya başlanmıştır.

Bruce protokolü dışında uygulanabilecek diğer protokoller;

Cornell protokolü: Evre sürelerini 2 dakikaya düşürerek evlere arası iş yükü değişimini dengelemektedir. Cornell protokolü, Bruce protokolünün her bir evresi iki küçük ve kısa evreye ayırmakta ve cihazda ST / KH eğimini belirleyerek, eforlu EKG'nin niceliğini artırmaktadır (58).

Bu protokol yüksek kalp hızlarında ortaya çıkan ST çökmelerini saptamada kullanılabilir (59). Küçük evrelere bölünmesi sebebi ile kısıtlı efor kapasitesi olan hastalarda tercih edilebilir.

Naughton protokolü, genelde Mİ sonrası tercih edilir. Hastaları en uygun tedavi yöntemine karar vermek ve risk sınıflandırması için kullanılır. (43)

Naughton ve Balke protokolleri: Ayrıca aşamalar arasında iş yükünde daha ılımlı artışlar sağlar ve yaşlı, bakımsız hastalar için yararlı seçenekler arasındadır.

Rampa protokolleri: Hastayı görece düşük bir koşu bandı hızında başlatır ve bu hız, hasta iyi bir adım atana kadar kademeli olarak artırılır. Rampa eğim açısı, sabit aralıklarla (yani, 10 ila 60 saniye veya sürekli olarak) kademeli olarak artırılır. %0 derecede, derecedeki artış hastanın tahmini fonksiyonel kapasitesine göre hesaplanarak protokol 6 ila 12 dakika içinde tamamlanacak şekilde devam ettirilir.

Egzersiz protokolleri, bireysel olarak düzenlenmelidir. Bisiklet ergometrisi için başlangıç genellikle 10 veya 25 W (150 kpm/dk) ile başlayıp kademeli 25W 'luk artışlar yapılır. Koşu bandı veya bisiklet egzersizi için bacaklarını kullanamayan çoğu denek genellikle görüntüleme ile farmakolojik stres testine tabi tutulur.

Tablo 2.4: Egzersiz protokolleri ve uygulamaları (14)

Foksiyonel Sınıf	Klinik Durum	O ₂ ml/kg/min Tüketimi	METS	Bisiklet Erpometrisi	Treadmill Protokolü				METS
NORMAL AND I	Sağlıklı			1 WATT = 6.1 Kpm/min FOR 70 KG BODY WEIGHT Kpm/min	Modifiye Bruce	Bruce			
					6.0	22	6.0	22	
					5.5	20	5.5	20	
					5.0	18	5.0	18	
		56.0	16						16
		52.5	15						15
		49.0	14						14
		45.5	13	1500	4.2	16	4.2	16	13
		42.0	12	1350					12
		38.5	11	1200					11
		35.0	10	1050	3.4	14	3.4	14	10
		31.5	9	900					9
		28.0	8	750					8
		24.5	7	600	2.5	12	2.5	12	7
		21.0	6	450					6
		17.5	5	300	1.7	10	1.7	10	5
II	Sedanter Sağlıklı	14.0	4	150	1.7	5			4
III	Sınırlı Aktivite	10.5	3		1.7	0			3
		7.0	2						2
IV	Semptomatik	3.5	1						1

2.2.9. Testin Güvenilirliği

Egzersiz testi güvenli bir prosedür olarak kabul edilse de test sırasında akut MI ve ölümler bildirilmiştir. Testi yapan kişinin mutlaka eğitimi olmalıdır. Defibrilatör ve uygun ilaçlar kolay ulaşılabilir olmalıdır. Anketler, 10.000 testte 0 ila 6 ölüm veya kardiyak arrest meydana gelebildiğini göstermektedir, ancak test edilen popülasyonda altta yatan kalp hastalığının varlığı, yaygınlığı ve ciddiyetine göre değişebilmektedir. Malign ventriküler aritmiler açısından değerlendirilen hastalarda ve revaskülarize edilmemiş MI sonrası hastalarda risk daha yüksek iken, klinik olarak normal deneklerde ciddi komplikasyonlar sık görülmemektedir.

Bazı durumlarda testi sonlandırmak gerekebilmektedir. Bu durumlar ayrıntılı şekilde aşağıdaki tabloda listelenmiştir. (Tablo 2.5)

Tablo 2.5: Efor testini sonlandırma kriterleri (14)

Efor Testini Sonlandırma Mutlak Kriterler	Efor Testini Sonlandırma Göreceli Kriterler
Önceden MI nedeniyle (aVR, aVL ve V1 dışında) önceden Q dalgaları olmayan derivasyonlarda ST-segment yükselmesi (>1, 0 mm)	İskemi şüphesi olan bir hastada belirgin ST çökmesi(yatay veya >2 mm aşağı eğimli, J noktasından [QRS kompleksinin sonu] 60 ila 80 ms sonra ölçülmelidir)
İş yükündeki artışa rağmen sistolik kan basıncında >10 mmHg ve ya daha fazla düşme ve iskemi ile ilgili başka kanıtlar varsa	Diğer iskemi kanıtlarının yokluğunda, iş yükündeki artışa rağmen sistolik kan basıncında >10 mmHg düşüş (sürekli olarak taban çizgisinin altında)
Orta ila şiddetli anjina	Artan göğüs ağrısı
Merkezi sinir sistemi semptomları (örn. ataksi, baş dönmesi, senkop, presenkop)	Yorgunluk, nefes darlığı, hırıltı, bacak krampları veya topallama gibi nonkardiyak problemler
Zayıf perfüzyon belirtileri (siyanoz veya solgunluk)	Hemodinamik stabiliteyi bozma potansiyeline sahip multifokal ektopi, ventriküler üçüzler, supraventriküler taşikardi ve bradikardiler dahil olmak üzere sürekli VT dışındaki aritmiler
Sürekli ventriküler taşikardi (VT) veya diğer aritmiler, egzersiz sırasında kalp debisinin normal şekilde korunmasına müdahale eden ikinci veya üçüncü derece atriyoventriküler (AV) blok	Abartılı hipertansif yanıt (sistolik kan basıncı >250 mm Hg veya diyastolik kan basıncı >115 mm Hg)
EKG veya sistolik kan basıncını izlemede teknik zorluklar	VT'den hemen ayırt edilemeyen dal bloğu gelişimi
Hastanın eforu sonlandırma isteği	

2.2.10. Postegzersiz Periyodu

Efor anormal yanıtlar iyileşme dönemi sırasında ortaya çıkabilmektedir bu sebeple bu dönemde yavaş yürüme ile soğuma periyodları yaygın olarak kullanılır, ancak artan venöz dönüş ve artan kardiyak iş yükü nedeniyle sırtüstü pozisyonundaki kadar belirgin olmayabilir ve ya ST depresyonunun EKG'ye yansımaları gecikebilir. Egzersizden sonra 6 ila 8 dakika veya hasta semptomatikse ya da kan basıncı değeri ile ST egzersiz öncesi değerlere dönmemişse soğuma periyodu daha uzun süre devam ettirilmelidir. Egzersizin zirvesinde herhangi bir anormallik olmadığında bile, anormal bir elektrokardiyografik yanıt yalnızca iyileşme döneminde ortaya çıkabileceğinden, egzersiz sonrası döneme dikkat edilmesi gerekmektedir.

Egzersiz sonrası iskemik ventriküldeki işlev bozukluğu ve elektrofizyolojik anormaller dakikalar ile saatler sürebilmektedir. İyileşme döneminde kan basıncının da benzer şekilde izlemine devam edilmelidir çünkü anormal yanıtlar(hipotansiyon vb) meydana gelebilir ve aritmiler de iyileşme döneminde gelişebilirler. (5)

2.2.11. Efor Testinde Semptom Değerlendirilmesi

Semptom değerlendirilmesi, egzersiz testinin olmazsa olmazıdır. Semptom değerlendirmesi tipik olarak dispne, anjina ve algılanan değerlendirilmesi demektir. Egzersiz testinin neden olduğu tipik anjinal yakınmalar KAH için ön görücüdür, ST-segment depresyonu görülebilir.

Egzersiz testi sırasında hastanın genel görünümü önemlidir test boyunca gözlemlenmelidir. Siyanoz veya solgunluk gibi zayıf perfüzyon belirtileri ve ataksi, baş dönmesi ve vertigo gibi artan sinir sistemi semptomları, mutlak test sonlandırma kriterleri olarak görülür.

2.2.12. Egzersiz Testine Yanıt

Egzersiz başlayıp egzersiz şiddeti kademeli olarak artmaya başladıkça, çalışan kas kitlesi arttığından iş yükü sekonder olarak oksijen ihtiyacı artar. Bu ihtiyacı karşılamak için kardiyak output(CO), Frank Starling yasasına dayanarak, stroke volum(SV) ve Kalp hızı(HR) arttırılırken periferel arterial-venöz oksijen farkı artmaya başlar.

$$\text{Kalp Debisi} = \text{Atım Hacmi} \times \text{Dakikadaki Atım Sayısı}$$

Submaksimal efor ile hafif-orta yoğunlukta bir egzersiz ile değerlendirme yapılırken iş yükü genellikle anaerobik sınırın altındadır ve 3-5 dk içerisinde ulaşılmaktadır. Kan damarlarında iskelet kaslarına giden damarlarda vazokonstriksiyon gerçekleşir. Ortalama arteryel basınç, sistolik kan basıncı, nabız basıncında artış görülürken total PVR azalmıştır. DKB hafifçe düşer, ve ya değişmez bu beklenen fizyolojik bir yanıttır. Egzersiz ilerledikçe kaslara giden kan akımı yaklaşık 3 katına çıkar. CO artışına bağlı olarak pulmoner vasküler yatağa giden akım yaklaşık 6 katına çıkar.

2.2.12.1. Efor Testine Kalp Hızı Cevabı

Kalp hızı üzerinde hem egzersiz hem de dinlenme durumunda sempatik ve parasempatik sistem anahtar rol oynamaktadır. Sempatik sinir sistemi kalp hızını arttırırken, parasempatik sistem SA nodu inhibe ederek kalp hızında yavaşlamaya sebep olur. Bu karşıt yönlü etkiler otonomik tonus ile düzenlenir ve kalp hızı belli aralıkta tutulur. Baroreseptörler, Bainbridge gibi birkaç reflex mekanizma kalp hızının kontrolü üzerinde etkilidir. Kalp hızını özellikle belirleyen sistem parasempatik sistemdir. Egzersizle başta artan kalp hızı parasempatik sisteme göre, sempatik sistemin dominant haline gelmesi ile normalde kalp hızında artış olmaktadır, buna kronotropik sağlamlık adı

verilirken beklenen şekilde kalp hızı artmaması kronotropik yetersizlik olarak tanımlanmaktadır, sinüs nodu disfonksiyonunu gösterebilmektedir bu durum egzersiz yanıtı değerlendirirken dikkate alınmalıdır, dejeneratif değişikliklerden etkilenebileceği gibi sinüs nodunun iskemisini de gösterebilmektedir.

Egzersiz sırasında beklenen maksimal kalp atım hızı bir formülle hesaplanmaktadır. BB türevi ilaç kullanımı olmayan hastalarda ve yetişkin populasyonda

Maksimum Kalp Hızı:220-yaş (Genelde bu formül kullanılır.)

Karvonen formülü:

Hedef KH = [(max KH– dinlenim KH) × %Yoğunluk] + dinlenim KH

(Bu formül egzersiz şiddetine göre ayarlanan kalp hızını hesaplamak için kullanılmaktadır, özellikle beta bloker kullanımı olan hastalarda dinlenim kalp hızı daha düşük olacağından bu formül önerilmektedir.)

Bu formüllere göre hesaplanan kalp hızının % 85 ine ulaşılması testin sonlandırma kriterlerinden birini oluşturmaktadır.

Bazı durumlarda (kansızlık, metabolik bozukluklar, kalp yetmezliği, uzun dönem yatak istirahati sonrası vb.) akselere KH cevabı görülebilmektedir.

BB kullananlarda kalp hızı yanıtı ve ulaşılan maksimal kalp hızı istenilen seviyelere çıkamamakta bu durum egzersiz testinin yorumlanmasını kısıtlamaktadır. Kalp hızının 30 sn gibi kısa bir sürede başlangıç hızına geri dönmesi beklenir. Son zamanlarda önem kazanan ‘HR recovery’ olarak adlandırılan hızlı düşüşün olmaması prognostik anlamlılığı tartışma konusudur. Recovery dönemi vagal reaktivasyonu göstermektedir. (14)

2.2.12.2. Egzersiz Stres Testinde Kan Basıncı Cevabı

Kan basıncı CO ve PVR ‘ye bağlı olarak değişmektedir. Sistolik kan basıncı kalbin iş yükünün artması ve buna bağlı CO artışı sebebi ile artarken DBP sabit kalır ya da hafifçe düşer. SBP artışı yaş ve cinsiyete bağlı değişiklik gösterebilmekte iken her 1 METS ‘de yaklaşık 10 mmHg artış gösterir. Test sonrası hızlı bir düşüş gösterir ve yaklaşık 6 dk içerisinde test öncesi durumuna geri gelir. Aniden testin durdurulması durumlarında kardiyak göllenmeyi engellemek için sistemik vasküler rezistans artırılır, mümkün olduğunca soğuma periyodu yapılarak test sonlandırılmalıdır.

2.2.12.3. Egzersiz Sırasında Miyokardın Oksijen Tüketimi

Miyokardın oksijen alımı temelde kardiyak duvar stresi, kontraktilite ve kalp hızına bağlıdır. Doğru ölçüm için kardiyak kateterizasyon gerekse de indirekt olarak hesaplanabilmektedir. Koroner kan akımı ile lineer bir ilişkisi vardır ve dinlenik duruma göre yaklaşık 5 kat artmaktadır. Koroner arter stenozunda miyokardın oksijen ihtiyacı karşılanamadığından miyokardial iskemi görülmektedir.

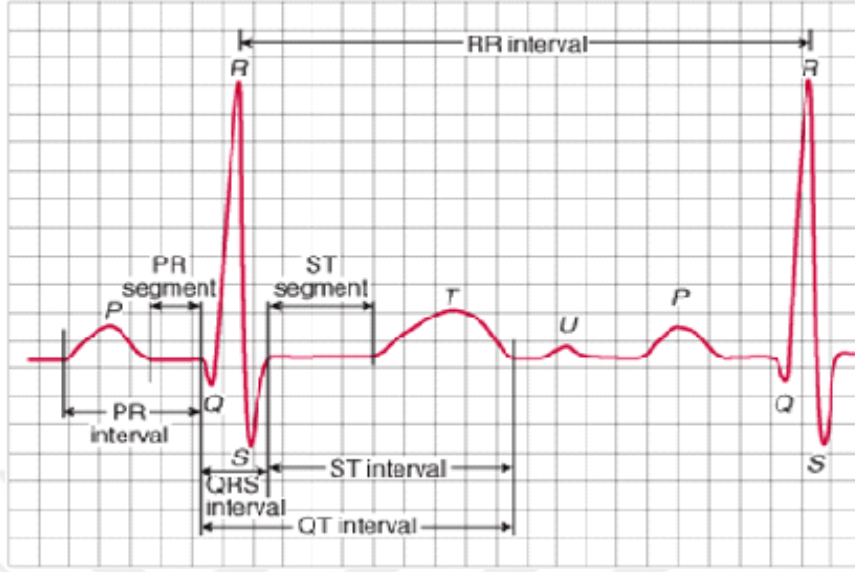
2.2.12.4. Efor Testinde Maksimal Egzersiz Kapasitesi Değerlendirilmesi

Aerobik egzersiz kapasitesi, diğer geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak, sağlıklı bireylerde, özellikle artmış KAH riski taşıyanlarda ve genel popülasyonda ilerde gelişebilecek olumsuz olaylar için önemli bir öngörücülerden birisidir.

Yakın tarihli bir meta-analizde, aerobik kapasitedeki her 1-MET artışının, tüm nedenlere bağlı ölüm ve kardiyovasküler olay oranlarında sırasıyla %13 ve %15 azalma yarattığı gösterilmiştir. (19) Aerobik kapasiteyi tahmin etmek için sıklıkla kullanılan bir egzersiz testi sırasında elde edilen maksimum çalışma kapasitesi, hastanın cihaza uyum sağlayabilirliği, hastaya uygun bir egzersiz protokolü seçimi, test sırasındaki dış etkenler önem taşımaktadır. Egzersiz kapasitesini değerlendirirken farklı protokoller uygulanabildiğinden, ulaşılan MET skoru, egzersiz dakikasından daha duyarlıdır. Yaş ve cinsiyete göre tahmin edilen pik MET seviyeleri tabloda açıklanmıştır ve elde edilen pik değerlerin prognostik önemi vardır. Tüm bulgular rapor edilmelidir. Egzersiz kapasitesinin en doğru tahminini sağlamak için, koşu bandında test yapılırken parmaklık kullanımı en aza indirilmelidir. Ayrıca, fonksiyonel kapasitesi düşük bireylerde minimal iş yükü değişimlerini içeren test protokolü seçilir.

2.3. EFOR EKG SIRASINDA EKG DEĞİŞİKLİKLERİ

2.3.1. Eforla Ekg'de Görülen Değişiklikler (14)



Şekil 2.2: EKG

-P dalgası

Efor sırasında özellikle inferior derivasyonlarda p dalgası büyüklüğü artarken, uzunluğu genellikle sabit kalır ya da hafifçe uzar.

-PR segmenti

Efor sırasında inferior leadlerde PR segmenti kısalır ve aşağı doğru eğim gösterir. Azalan eğim atriyal repolarizasyona (Ta dalgası) bağlanmıştır ve negatif Ta dalgası erken ventriküler repolarizasyon periyoduna kadar devam ettiğinde belirgin ST-segment çökmesine neden olabilir.

-QRS segmenti

QRS süresi artan iş yükü ile azalma gösterirken, kalbin hızlanan ileti sistemi ile yüksek frekanslı QRS amplitüdü artar. Lateral derivasyonlardaki septal Q dalgalarının amplitüdü artarken, inferior derivasyonlarda R dalgası küçülür, S dalgası büyür.

-J noktası ve ST segmentinin upsloping çökmesi

J noktası QRS kompleksinin ucu ile ST segmenti başlangıcının zaman-voltaj koordinatını temsil etmektedir. Maksimum egzersizle deprese olurken recovery döneminde basal konumuna kademeli olarak gelmektedir. Maksimum egzersizle upsloping tarzda ST segment depresyonu normal bireylerin %10-20 sinde görülebilmektedir. Yaşlılarda daha sık görülür. ST segment depresyonuna doğru şekilde karar verilirken J noktasından 60-80 ms sonraki ölçüm alınır.

Erken repolarizasyon nedeniyle J nokta elevasyonu olan hastalarda egzersiz sırasında ST normalizasyonu olağandır. ST depresyonu gibi düşünülmemelidir.

-T dalgası

Erken egzersiz sırasında T dalga amplitüdünde genel bir azalma gözlenir.

-U dalgası

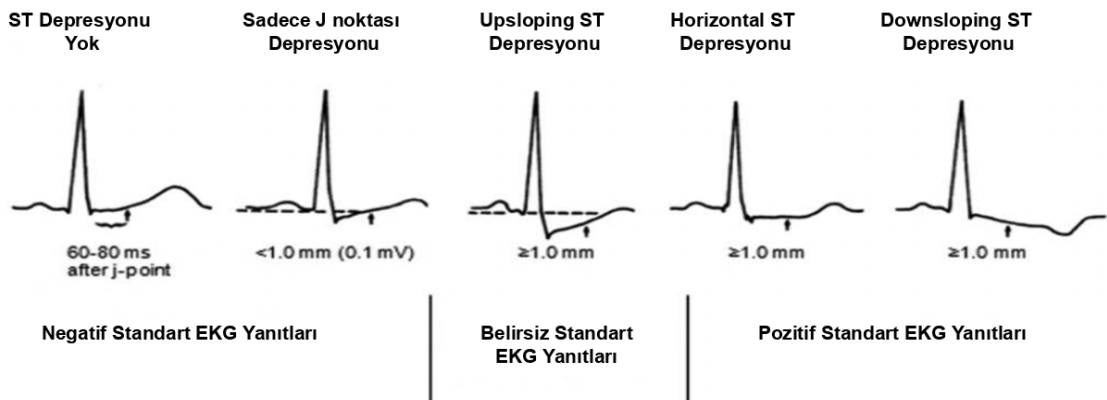
U dalgasında belirgin bir değişiklik gözlenmez.

-.QT interval

QT aralığı nöro-hormonal değişikliklerden etkilenmektedir, erken egzersiz sırasında QT aralığı çoğunlukla kısalırken, uzayabilmektedir. Kalp hızı değişkenlik gösterdiği için Bazett formülü ile düzeltilmiş QTc hesaplanmalıdır ki bu da erken evre egzersiz döneminde artış gösterirken, iş yükü arttıkça QTc'nin küçüldüğü görülmüştür.

-ST depresyonu,

Egzersiz Sırasında ST Segment Depresyonu



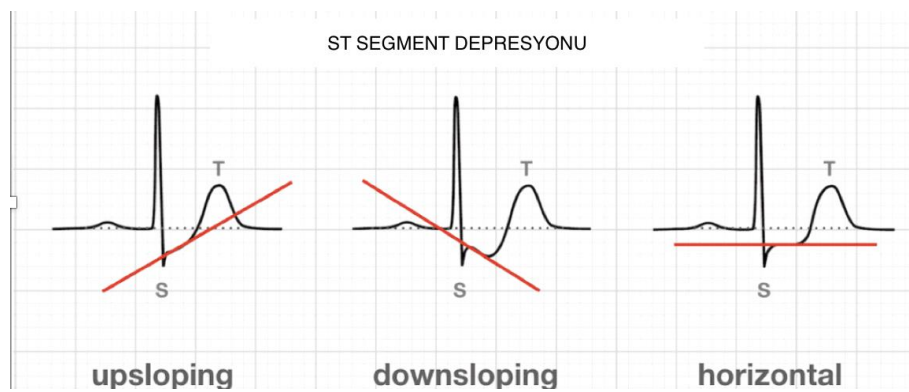
Şekil 2.3: ST segmenti depresyonunun miktarı ve pozitifliğinin değerlendirilmesi (14)

ST segment depresyonu miyokard iskemisinin bir göstergesidir. ST depresyonu endokard ve miyokard boyunca oluşan iskemik vektörlerin elektriksel gradiyentini ifade eder. Yukarıda da gösterildiği gibi upsloping, horizontal veya downsloping tarzda görülebilir. Egzersiz sırasında talep iskemisi öncelikle endokarda sınırlıdır.

Test pozitiflik kriteri olan J noktasının 60-80 ms ilerisindeki ST segmenti değerlendirilir ve horizontal ya da downsloping tarzda $\geq 1\text{mm}$ (0.1 mV) ST depresyonu *pozitif* kabul edilir. Dinlenme durumunda egzersiz öncesi EKG’de görülen ılımlı ST depresyonları test sırasındaki değişime göre kıyaslanır.

Genel popülasyonda egzersiz sırasında gelişen upsloping tarzda ST segment depresyonu iskemik kalp hastalığını tahmin etmede iyi bir öngörücü olmamakla birlikte, belirgin ST segment depresyonu olanlar (J noktasından 80 ms sonra 2.0mm) için belirgin şiddetli anginası olan bireylerde KAH ve gelişecek KVH için öngörücü olabilmektedir.

Upsloping ST çökmesi genellikle ‘şüpheli’ efor testi olarak adlandırılır ve bu durumun ana nedeni *EKG duyarlılığının azalması*dır. Şüpheli test yanıtları egzersiz EKG testinin duyarlılığının azalmasının temel nedenlerinden biridir. Eğer upsloping tarzdaki ST depresyonu pozitif kabul edilirse test spesifitesi büyük oranda düşmüş olur. *False pozitif* sonuçların bir nedeni de oluşturur. Test spesifitesi obstrüksiyon şiddeti arttıkça artmaktadır. KAH anatomik ve fonksiyonel olarak ciddiyeti ST depresyonunun efor testinin hangi evresinde olduğu ile ilişkilidir. Erken evrelerde (evre1-2) ST depresyonu kötü prognostik bulgudur. ST depresyonunun recovery fazında devam etmesi KAH ciddiyeti için başka bir öngörücüdür.



Şekil 2.4: ST segmentinin çökme yönüne karar verilmesi

-Post-MI Q Dalgası Ve ST Elevasyonu

Daha önce Q dalgası olan infarkt alanlarında egzersiz sırasında ST elevasyonu görülebilir. J noktasından 60 ms sonrasında ölçülen 0.1 mm ST elevasyonu anormal yanıt olarak kabul edilir. Bu durum Q-dalgalı-MI geçmişli olanlarda infarkt çevresi alanda yada

duvar hareket bozukluğu (diskinezi/akinezi) olan alanlarda *reversible iskemi* göstergesidir. Q dalgası olan derivasyonlarda ST segment elevasyonu yaklaşık olara ön duvar infarktüslerinin %30 unda, alt duvar infarktüslerinin %15'inde görülmektedir. Bu değişiklik diğer derivasyonlarda ST depresyonunu uyarabilmektedir ve bazen ST segment elevasyonu ve depresyonu aynı anda görüldüğünde '*çok damar hastalığı*'na işaret edebilir.

-Enfarkt Öyküsü Olmadan ST Elevasyonu

Daha önce MI öyküsü olmayan (Q dalgasız) bireylerde egzersiz sırasında oluşan ST segment elevasyonu geçici hem endokardial hem de subepikardial, ciddi subtotal proksimal tıkalıcı koroner arter darlığına işaret etmektedir. Egzersiz sırasında oluşan ST segment elevasyonu genelde koroner vazospazmdan çok tıkalıcı proksimal lezyonları gösterir.

-ST Segmenti Normalizasyonu

Dinlenme durumundaki repolarizasyon değişiklikleri (T dalga inversiyonu, ST depresyonu gibi) egzersiz sırasında normalizasyonu İKH'da görülebilir. Egzersiz sırasında normalizasyon farklı iskemi alanlarından gelişen zıt yönlü kuvvetlerin nötrlenmesi ile oluşur. Bu durum çok damar hastalığı olanlarda *false negatif* test sonuçlarını açıklamaktadır. Erken repolarizasyonu olan genç bireylerde ST segmenti normalizasyonu normal kabul edilir.

2.3.2. Efor Testinin Sonlanım Noktaları

-Kalp Hızı Ve ST Segment Depresyonu İlişkisi

İskemik KAH olanlarda normal bireylere göre zirve KH ve değişimi daha düşüktür. KH artışı miyokardın iş yükü ile direkt bağlantılı olduğundan ST depresyonunun miktarını belirler. Bu değişkenlik sebebi ile ST segment depresyonunu KH ile ilişkilendirerek oluşturulan rasyonel formüller testin spesifitesinin korunmasında ve duyarlılığına katkıda bulunmakta önem arz etmektedir. Bu formüller Q-dalgalı MI ya da repolarizasyon anomalisi olanlarda doğru sonuç vermezken, genel popülasyonda spesifiteyi sağlamaktadır. (33)

-ST/KH Eğimi Ve ST/KH İndex

Her evrede, ayrı derivasyonlarda egzersizin sonunda ölçülen kalp hızına göre lineer regresyon analizi kullanılarak elde edilen ST segment depresyonun KH 'na bölünmesi (ST/KH eğimi) dakika başına atımın mV cinsinden sonucu ile hesaplanır.

Pratikte her EKG lead'i için lineer regresyon peak egzersizde ve ondan öncesindeki değerlendirmeler baz alınarak hesaplanır. 12 lead arasından bipolar leadler de katılarak (AVR, AVL, V1 hariç) istatistiksel olarak en anlamlısının eğimi hesaplanır. Bu değer her lead için ayrı hesaplanması güç olup cihazlar otomatik sonuç göstermektedir.

ST/HR eğimi $\geq 2.4 \mu\text{V}/\text{bpm}$ *anormal* sonuç olarak düşünülürken $\geq 6 \mu\text{V}/\text{bpm}$ 3 damar hastalığı, anatomik olarak belirgin KAH ya da ana koroner eşdeğeri hastalık lehine yorumlanır. Kalp hızlarındaki belirgin artışlar Bruce protokolü gibi protokollerde söz konusudur, istatistiksel olarak geçerli ST/KH eğimlerini regresyonla hesaplama yeteneğini sınırlandırır.

Bu formülün bir modifikasyonu olan ve regresyon kullanmayı gerektirmeyen ST/KH index hesabı olup ortalama ST segment depresyonunu egzersiz sırasındaki kalp hızına oranlayarak oluşturulur. $\geq 1.6 \mu\text{V}/\text{bpm}$ üzerindeki değerler *anormal* kabul edilir. ST/KH index hesabı yüksek riskli erkek ve düşük riskli erkek-kadın bireylerde İKH tahmininde kullanılabilir. (33)

-İyileşme Dönemi ST/KH Döngüsü Ve Histeresis

Kalp hızı zirve egzersizden sonra iyileşme fazında yavaşlamaya başlarken, ST segmenti normal bireylerde ve iskemisi olan bireylerde yavaşça egzersiz öncesi gelmeye başlar. ST/KH döngüsü ve histeresis diğer bulgulara ek olarak test pozitifliği ya da negatifliğine katkıda bulunan ölçütlerdendir.

Egzersizde meydana gelen ST depresyonun altında ya da üstünde iyileşme fazının alanının ölçümünü kapsayacak şekilde genişletilmesi, histeresis teriminin egzersiz ya da recovery sırasında başka bir değişkene göre ölçülen asimetric yanıtları belirtmek için kullanılır. Örneğin yüksek kalp hızlarında hesaplanan ST/KH histeresis aynı anda ölçülen ST depresyonu kriterleri ve ST/KH index için bulunandan daha yüksek tanısal değere sahiptir. (33)

2.3.3. Efor Testindeki ST Segmenti Değişikliğinin Yorumlanması

Efor testi yorumlanırken değerlendirmenin ana kısmını ST segment değişikliği ve gelişen aritmiler oluşturur. T dalga değişikliği nonspesifik bir bulgudur. Normalde aksiyon potansiyelinin süresi epikarda göre endokarda daha uzundur ve ventriküler repolarizasyon yönü epikarddan endokarda doğru olur. Endokard iskemiye daha duyarlı bir doku olduğundan, iskemi gelişmesi halinde aksiyon potansiyeli kısalır ve oluşan elektriksel gradient ST segment depresyonu ya da elevasyonu olarak EKG'ye yansır. Endokard

iskemiye daha duyarlıdır çünkü, dolaşım subendokardda daha az olmasına rağmen metabolik ihtiyacın daha fazla olması ve endokarddan epikarda doğru sistolik geriakım olması, bu bölgeyi duyarlı hale getirmiştir.

ST segmentindeki değişiklik miktarı iskemi derecesi ile orantılı değişmektedir. Genelde iskemik değişiklikler en çok maksimum zirve egzersiz anında gelişir ve recovery periyodunun ilk saniyelerinde geriler. Az bir hasta grubunda recovery periodunda devam etmesinin çok damar hastalığı göstergesi ve kötü prognostik olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. (32)

2.3.4. Kah Teşhisi ve Ciddiyetini Belirlemede Egzersiz Ekg'nin Önemi

KAH tanısı için egzersiz EKG'sinin test performansına ilişkin 147 çalışmanın meta-analizi, %23 ila %100 arasında değişen duyarlılıklar ve 100'e kadar değişen özgüllüklerle ortalama %68'lik bir test duyarlılığı ve %77'lik bir ortalama test özgüllüğü ortaya koymaktadır.

PPD seçilen hasta popülasyonuna göre değişiklik göstermektedir. Düşük riskli hasta popülasyonunda %21 'e kadar düşebilirken, yüksek riskli grupta %83 'e kadar yükselebilmektedir.

Sol ventrikül hipertrofisi, basal ST depresyonu ve ya EKG anomalileri olan hastalar dışlandığında testin duyarlılığı ve özgüllüğü etkilenmektedir.

Klavuzlar egzersiz efor testinin KAH tanısı koymada orta riskli hasta popülasyonu için en uygun olduğunu göstermektedir ki bu sebeple test öncesi olasılık hesaplanmalıdır. Egzersiz efor testi için kullanılan pretest olasılık tablosu, bir hastanın kalp damar hastalığı olasılığını tahmin etmek için kullanılır. Bu tablolar, yaş, cinsiyet ve gibi risk faktörlerine dayalı olarak hastaların risk kategorilerini belirlemektedir.

Test için en uygun grup atipik anginası olup orta derece riske sahip olanlarla, tipik anginası olup düşük riske sahip olan gruptur. Düşük ya da çok yüksek pretest olasılığı olan hastalarda farklı tanı yöntemlerine gidilebilir. (1)

Tablo 3.1: Pre-test robabilite % (Test öncesi-olasılık) değerlendirilmesi

	Anjina Dışı Ağrı		Atipik anjina		Tipik Anjina	
Yaş	Erkek	Bayan	Erkek	Bayan	Erkek	Bayan
30-39	4	2	34	12	76	26
40-49	13	3	51	22	87	55
50-49	20	7	65	31	93	73
60-69	27	14	72	51	94	86

2.3.5. Efor Testinin Doğruluğunu Etkileyen Faktörler

Çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen, ST segment depresyonunun gerçek patofizyolojisi tam anlamıyla aydınlatılamamıştır. Hemodinamik, elektrofizyolojik, metabolik birçok faktör ST segmenti üzerine etki etmektedir. Testin duyarlılığı anjiyografik olarak kanıtlanmış KAH'ı olanlarda ST segment değişimi görülme yüzdesi olarak tanımlanabilir. Testin özgüllüğü ise hastalığı olmayanlarda testin normal cevap alınma yüzdesidir. (13)

2.3.5.1. False Pozitif Sonuç

Tüm tanısal testler belirli bir oranda false pozitif veya false negatif sonuçlar verebilirler.

Kadınlarda KAH'lar atipik prezentasyonlar gösterebilir. Genel popülasyonda angina semptomu kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülmektedir. Framingham çalışmasına katılan 45-64 yaş arası kadınlardan alınan sonuçlara göre angina semptom olarak kadınlarda erkeklerin 2 katından fazla görülmektedir. Ancak MI 45-64 grubunda erkeklerde 1.5 kat fazla 75-84 yaş grubunda 6.5 kat fazla olmak üzere tüm yaş gruplarında erkeklerde daha fazla bulunmuştur. (39)

False pozitif sonuçlar genellikle ekokardiyografi, koroner anjiyografi, bazı anatomik ve fonksiyonel görüntüleme yöntemleri gibi ek testler gerektirmektedirler.

2.3.5.2. False Negatif Sonuç

Kadınlardaki atipik prezentasyonlar sebebi ile sessiz MI kadınlarda erkeklere göre daha fazla görülmektedir. Bir diğer konu da psikiyatrik ve kronik yorgunluk kadınlarda nadir değildir ve şikayetlerin karışmasına sebep olmaktadır. Bu sebeplerden ST değişikliği olmamasına rağmen efor testi durdurulmak zorunda kalılabilmektedir. (39)

Tüm bunlar birlikte değerlendirildiğinde hem false pozitif hem de false negatif sonuçlar kadınlarda erkeklerden sık görülmektedir. Bu sebeple kadınlarda araştırılmasına daha ihtiyaç olan bir konu haline gelmiştir. (39)

False negatif sonuçlar tanı koyma fırsatının kaybolmasına, iskemik kalp hastalıklarının ilerlemesine hatta ölüme kadar gidebilecek sonuçların önüne geçilmesine engel olmaktadır.

Bunun yanı sıra kardiyak kateterizasyon sonrası, MI sonrası komplikasyon morbidite ve mortalite de kadınlarda daha fazla bulunmuştur. Bu sebeple kardiyak risk

faktörü az olan hastalarda karar alırken de daha az agresif karar alma düşünülmesi öneriler arasındadır. (39)

2.4. KARDİYAK TROPONİNLER VE YÜKSEK DUYARLILIKLI TROPONİN

Tanım: Kardiyak troponin T ve troponin I, aktin ve miyozin arasındaki kalsiyum aracılı etkileşimi kontrol eden kardiyak düzenleyici proteinlerdir. Spesifik genler tarafından üretilirler ve kardiyak dokuya spesifiktir.

Doku spesifik troponinlerden, cTnI miyokardiyum dışında tanımlanmamışken Kardiyak troponin T, iskelet kasında küçük bir ölçüde eksprese edilebilir.

Troponin günümüzde miyokard hasarının bir göstergesi olarak kanda saptanabilen kardiyak bir biyomarker olarak kabul görmüştür. En son klavuzlar eşliğinde miyokard hasarının göstergesi haline gelen troponinler ile MI tanısı konulmaktadır.

2.4.1. Troponin Dolaşımında Saptanması ve Klerensi

Dolaşımda intrasellüler veya ekstrasellüler süreçlerin neden olduğu farklı cTn formları ve fragmanları tanımlanmıştır. Fragmentasyon süreci tam olarak anlaşılamamıştır ve halen konuyla ilgili çalışmalar süredürülmektedir. Miyokard enfarktüsü için, kardiyak troponin T (cTnT) sunumdan sonraki ilk saatlerde ağırlıklı olarak bozulmamış (37 kDa) ve daha sonra primer (29 kDa) ve sekonder fragmanlar (15-20 kDa) olarak bulunmaktadır. cTn formlarının (bozulmamış veya fragmanlar) kan dolaşımından nasıl temizlendiği de bir tartışma konusu olmaya devam etmektedir, ancak daha küçük proteinlerin temizlenmek üzere glomerüler zardan geçtiği düşünülmektedir. Ekstrarenal klerens, scavenger reseptör klirensi ile ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir.

2.4.2. Kardiyak Troponinler Yapısal Özellikleri

Troponin (Tn), kalp ve iskelet kasının kasılma aparatının bir parçası olan hücre içi bir protein kompleksidir. Tn, I ve T için kardiyak ve kasa özgü izoformların bulunduğu 3 alt birimden (yani, I, T ve C) oluşur. Kardiyomiyositlerde, cTn protein kompleksi, ince filamanın etrafına sarılan yapısal bir protein olan tropomiyosine bağlıdır. Kalsiyum akışıyla, kalsiyum iyonları TnC alt birimine bağlanır, bu da cTn kompleksinde konformasyonel bir değişikliğe yol açar, miyozin başının aktin filamentine bağlanmasına izin verir ve kardiyomiyosit kasılmasına yol açar.

2.4.3. Egzersiz İlişkili Troponin Artışı

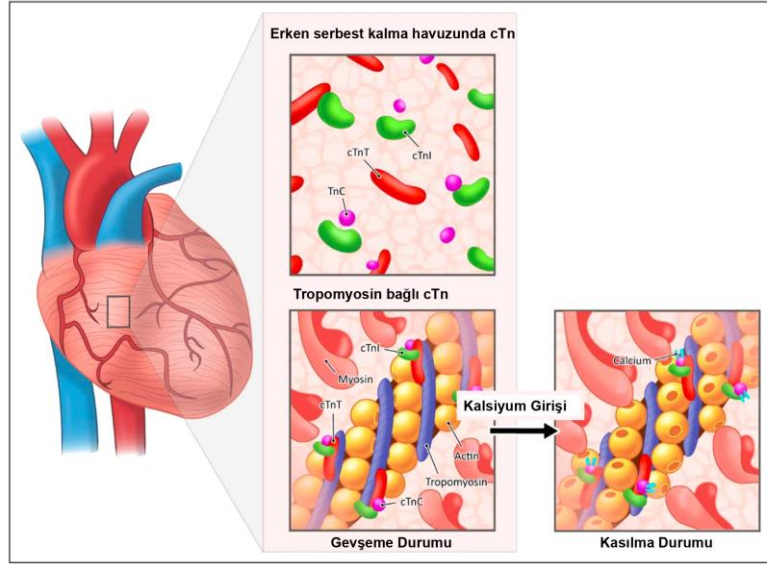
CK-MB eski dönemlerde AKS klinik teşhisi ve tedavisi için yaygın olarak kullanılmasına rağmen, daha sonraları iskelet kasında CK-MB konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu özellikle sporcular arasında kardiyak doku özgüllüğü ve duyarlılığından yoksun olduğu gösterildi. Bu sebeple kardiyak troponinler ön plana çıktı. (54)

Çok sayıda araştırmada, kalbe spesifik biyomarkerların salınmasına hangi faktörlerin katkıda bulunduğu incelendi. Yaş, eğitim deneyimi, kan basıncı, çevresel faktörler, egzersiz yoğunluğu ve egzersiz süresi, egzersiz sonrası cTn konsantrasyonlarının büyüklüğü olası etkenler arasında yer almaktadır. Ancak çalışmalar primer etkili faktörün egzersiz yoğunluğu göstermektedir.



Şekil 2.5: Egzersiz ilişkili troponinin etkilendiği değişkenler

Kardiyak troponinler temelde tropomiyosine bağlı olan cTn'olarak bulunurken, sitoplazmik havuzda mevcut olan(%5-8 kadarı) cTn molekülleri serbest bulunur ve yoğun egzersiz ile periferik kan dolaşımına salınabilir. cTn'nin bu fraksiyonu daha önce tahmin edilenden önemli ölçüde daha büyük olabileceği düşünülmektedir. (52) (Şekil 2.5)



Şekil 2.6: Tropomyosin bağlı troponin kalsiyum girişi sonrası kasılma dönemindeki pozisyonu ve havuzda serbest dolaşan troponinin şekilsel gösterimi

Egzersiz ilişkili kardiyak troponinler membranöz kabarcıklar yolu ile taşındığı düşünülmektedir. Geçici iskemi ve reoksijenasyon, ani kardiyak troponin salınımını uyarabilir. Bununla birlikte, reoksijenasyondan önce iskemi süresi uzarsa, troponin salınımı daha fazla ve daha uzun olacağından; bu durum hücre iskemisinden sonra membranöz kabarcıkların üretimini artırdığı düşünülmektedir. (53)

Benzer şekilde Schwartz ve ark. (1984), kardiyomiyositlerin, hücre nekrozu olmadan oksijen yokluğunda membran vezikülleri geliştirdiğini ve sitoplazmik enzimler salgıladığını göstermiştir bu da egzersiz ilişkili troponin salınımının geçici olup reversible bir iskemi durumu yarattığını desteklemektedir.

2.4.4. Troponin Salınımı Mekanizması

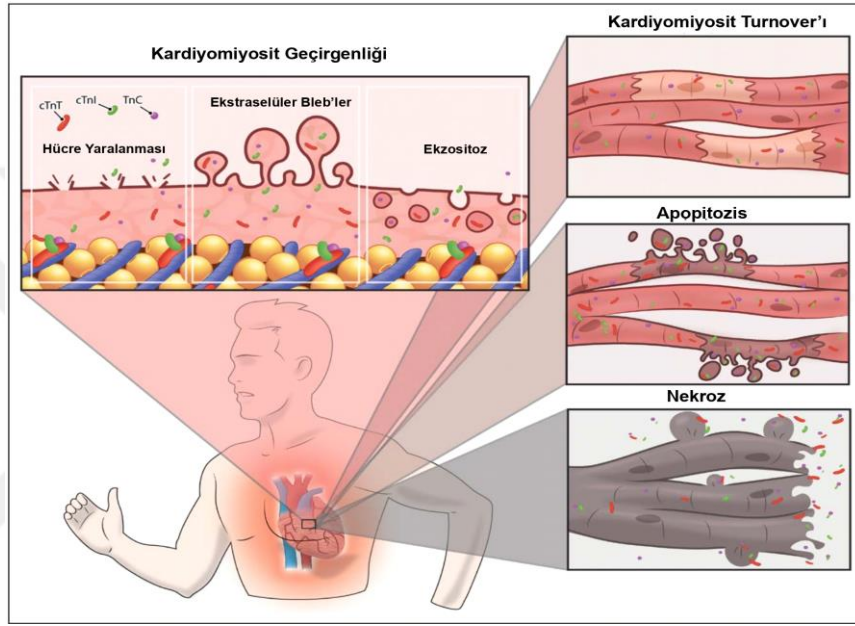
Egzersizin neden olduğu kardiyak troponin artışının net bir mekanizması tanımlanamamıştır. Miyokardiyal hücre zarının geçirgenlik değişiklikleri, yaygın olarak kabul edilen mekanizma olmaya devam etmektedir. Yüksek yoğunluklu egzersiz, kardiyomiyositlerin mekanik stresi, oksidatif stresi, asit-baz dengelerini değiştirerek miyokardiyal hücre zarının geçici olarak yok edilmesini sağlayabilir ve böylece hücre zarının geçirgenliğini artırarak troponin artışına sebep olduğu düşünülmektedir. (47-51)

Starnberg ve ark. (2014), insan kalp dokusu üzerinde bir in vitro çalışma yürütmüş ve miyokardiyal kas zarının artan geçirgenliğinin, serbest radikaller dahil olmak üzere sitoplazmaya geçici olarak kardiyak troponinin sızmasını sağlayabileceğini bulmuşlardır (53). Bununla birlikte çoğu insan çalışmalarından elde edilmemiş olup sonuçları desteklemekte olduğu düşünülmüştür.

2.4.5. Troponin Yüksekliği Olası Sebepleri

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin Biyobelirteçler Üzerine Çalışma Grubu, yüksek cTn konsantrasyonları için 3 olası neden belirlemiştir.

- (1) Geri dönüşümlü hücre hasarı, sitoplazmatik kabarcıklar veya hücre dışı vezikül salımı,
- (2) Apoptoza ilişkili hasar
- (3) Geri dönüşümlü miyokardiyal nekroz



Şekil 2.7: Egzersiz ile kardiyomiyosit geçirgenliğinin artışı ekstrasellüler bleb oluşumu ile cTn artışına sebep olan temel 3 mekanizma (sağda)

2.4.5.1. Reversible Kardiyak Hasar

Kardiyomiyositler plazma membranları ile makro molekül değişimi yapabilir, bu değişimin plazma membranındaki geçici hasarlar yoluyla meydana geldiği düşünülmektedir. Plazma membran hasarı sırasında hücre ölümü görülmezken apoptoz görülebilir. Difüzyon azaltılması yoluyla ve distrofin komplekslerinin sağlamlığı ile, reoksijenasyon sonrası kardiyomiyosit normal haline geri döner.

Stres ile kardiyomiyosit kontraksiyon, relaksasyon fonksiyonları ile B adrenerjik stimülasyon oluşturur.

Kalp, egzersiz ile artan oksijen ihtiyacının çoğunu kalp atış hızını ve atım hacmini artırarak karşılar ve bu da miyokardiyal oksijen talebini, koroner kan akışını ve kardiyak ön yükü ve art yükü artırır. Bu tepkiler kardiyomiyosit stresini arttırır ve zar geçirgenliğini

değiştirerek cTn'nin hücreden hücre dışı boşluğa pasif difüzyonuna yol açabilir. İskemi aynı zamanda troponin kompleksinin daha küçük bileşenlerine ayrılmasına sebep olur. Daha küçük troponin kompleksleri oluşur.

Egzersiz sonrası artan stres ile membran geçirgenliği artırılarak dolaşımda kardiyak troponin saptandığı düşünülmektedir. (40, 41)

Egzersiz ilişkili troponin artışında geçici membran hasarı olduğu düşünülmektedir ancak aynı egzersize tabi tutulan bireylerde troponin değişimleri birbirinden farklı olabilmektedir.

2.4.5.2. Apoptosis

Apoptoz veya programlanmış hücre ölümü anlamına gelir, normal döngünün bir parçasıdır. Apoptotik süreçler, oksidatif aşırı yüklenme, iskemi ve hücre içi patojenlerin tespiti gibi diğer hücrelerdeki süreçlerin neden olduğu stres yoluyla aktive edilebilir. Apoptozda hücre içeriği dışarıya salınmadığından ve diğer hücreler apoptotik cisimcikleri hemen sardığından cTn yükselmeleri görülmesi beklenmez. Fakat, apoptotik cisimlerin yıkımı olursa kan dolaşımına salınabilir. (42)

Sol ventrikül ön yükü arttığında iskemi olmaksızın egzersizle birlikte apoptoz artmaktadır. cTnI proteolizi ve salınımı hızlanır.

2.4.5.3. Miyokardial Nekroz

Miyokardiyal nekroz, egzersizle ilgisi olmayan cTn yükselmelerinin en sık nedenidir. Kardiyomiyosit, miyokardiyal iskemi sırasında ATP üretmek amacıyla aerobik yoldan anaerobik yola doğru kayar. Anaerobik metabolizmaya kayan mekanizma sarkolemmayı bozar. 15 dakikadan uzun süren iskemi, kardiyomiyosite geri dönüşümsüz hasar verir ve hücre içi proteinlerin dolaşıma salınır. AMI'den sonra, ilk aşamada troponin havuzundan cTn salınımı olduğu, ardından miyofibrillerin daha yavaş parçalanma sürecinin neden olduğu daha küçük bir cTn tepe noktası olduğu düşünülmektedir. (60)

2.4.5.4. Nonkardiyak Nedenler

Postegzersiz sıvı balansındaki değişime bağlı hemokonsantrasyon ve böbrek fonksiyonlarındaki değişim ve iskelet kasındaki troponin ile cross reaksiyon göstermesi olası diğer sebeplerdendir.

2.4.6. Troponin Sonucunun Yorumlanması ve Yüksek Duyarlılıklı Troponinler

Orjinal kardiyak Troponin sonuçları, dolaşımda troponini saptamada görece duyarsızdır. Sonuçlar ng/mL ya da mcg/mL cinsinden rapor edilir. Sensitivite arttıkça, tespit edilebilen düşük değerler daha önemli hale gelmiştir.

Yüksek duyarlılıklı troponinlerin keşfi sağlıklı popülasyonda da troponin değerleri çok düşük olsa da saptanması mümkün hale gelmiştir. KVH hastalık riski URL'nin üstünde olanların altında olara göre daha yüksek bulunmuştur.

HsTn de normal referans sınırları içerisinde olsa bilse yüksekliği riskin daha fazla olduğunu göstermiştir bu sebeple referans sınırın altında bile olsa değeri önem taşımaktadır. Her bireyin bazal bir troponin değeri olup bunun kardiyovasküler hastalıklarla artabileceği çalışmalar ile gösterilmiştir. (65-68)

İlk TnT ölçüm kitleri 1989 yılında geliştirilmiştir. Sensitivite ve spesifitesi düşük saptanan ilk kuşak testlerden sonra geliştirilen yeni ölçüm yöntemleri ile daha duyarlı testler yapılabilmektedir. Şu anda yalnızca bir kit kullanılmakta, 45 dakika sürede sonuçlanabilmektedir (68). Kardiyak TnT miyokard hasarını izleyen 3 ile 12. saatte, TnI ise 6 ile 12. Saatte yükselmeye başlar, her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık 24. saatte ulaşır. TnI yaklaşık 10 gün, Tn-T 14 gün civarında yüksek kalabilir (69, 70). ACC/AHA risk sınıflamasına göre, AKS hastalarında, kardiyak TnT'nin 0.01-0.1 ng/mL arasında olması prognostik açıdan orta derecede risk, 0.1 ng/mL'nin üzerinde olması ise yüksek riskle ilişkilidir.

2.4.7. Egzersiz Yoğunluğu ve Troponin İlişkisi

Bu alanda yapılan ilk çalışmalar, cTn salınımının büyüklüğünün egzersiz süresiyle pozitif olarak ilişkili olduğunu ileri sürmüştür. Ancak, 2007'de yayınlanan ve egzersiz sürelerinin 0, 5 ile 22 saat arasında olduğu 26 çalışmanın meta-analizi, egzersiz sonrası cTn'nin egzersiz süresi ile ters ilişkili olduğunu göstermektedir. (55-56)

2.4.8. Egzersiz İlişkili Troponin Artışının Subklinik Kardiyovasküler Hasar Öngörücüsü

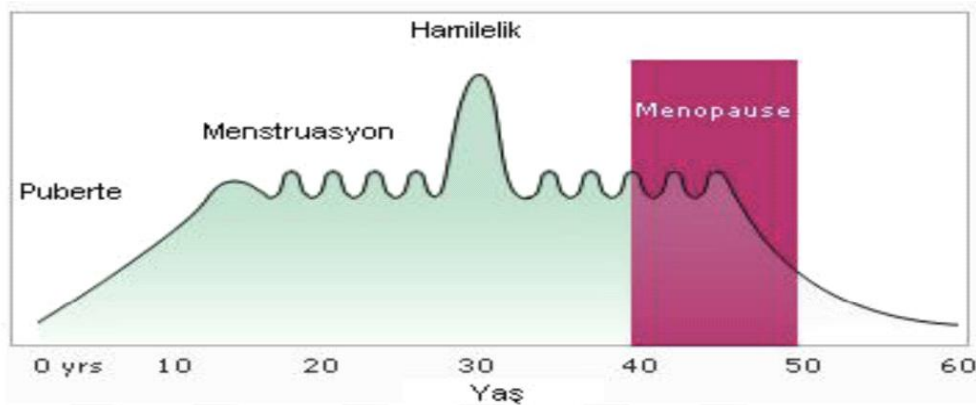
Görünürde sağlıklı kişilerde egzersizle indüklenen cTn artışlarının nasıl ve neden meydana geldiği belirsizdir, ancak cTn'deki artışlar subklinik miyokardiyal savunmasızlığı yansıtabilir. Epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, kardiyovasküler risk faktörleri (CVRF'ler) ve hastalıkları (CVD'ler) olan bireylerin sağlıklı muadillerine göre daha yüksek

istirahat cTn konsantrasyonlarına 11, 84, 85 sahip olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde, kısa ve uzun süreli egzersizden sonra, CVD ve CVRF'li bireyler, sağlıklı akranlarına göre daha büyük cTn artışları gösterdi.

2.5. MENSTRUAL SIKLUS VE SEKS STEROİDLERİ

Kadınlarda steroid yapıdaki hormonlar olan östrojen ve progesteronun birden çok fizyolojik etkisi bulunmaktadır. Bu etkilerden biri de kas-iskelet sistemi üzerinde olup egzersiz kapasitesini doğrudan ve dolaylı yollarla etkilemektedir. Düzenli hormonal döngüsü olan bireylerde steroid hormonlar düzenli şekilde değişiklikler göstermektedir. Menapoz dönemine kadar ki bu yaş etnik, genetik vb birçok durumdan etkilenmekle birlikte devam etmektedir. (20)

- Folikül uyarıcı hormon (FSH): Menstrual siklusun başında, hipotalamustan salgılanan FSH hormonu, yumurtalıklardaki folikülleri uyarmak için salgılanır.
- Luteinize edici hormon (LH): Foliküller gelişince hipofiz bezi LH hormonu salgılar. LH hormonu, ovulasyonu tetikler, yumurtanın serbest kalmasına neden olur.
- Östrojen: Foliküllerin büyümesi sırasında, E2 hormonu üretimi artar. Bu hormonun seviyeleri adet döngüsünün başında yavaş yavaş yükselir, ovulasyondan önce geç foliküler faz sırasında en yüksek seviyeye ulaşır gittikçe azalmaya başlar.
- Progesteron: Folikül kalıntılarından oluşan korpus luteum adı verilen yapı, progesteron hormonu üretmeye başlar. Bu hormon, rahim duvarının kalınlaşmasına ve rahmin her siklusda gebelik için hazırlanmasına neden olur.



Şekil 2.8: Puberteden menopoz sonrasına kadar yaşa göre östrojen seviyesi (Kırbaş, 2010).

2.5.1. Hormonal Değişiklik ve Menstrual Siklus (20)

Menstruasyon başlangıcı, 1.günü itibari ile erken foliküler dönem başlamakta hipotalamustan salgılanan GnRH hormonunun stimulan etkisi ile anterior pituiter bez aracılığı ile FSH ve LH hormonu salgılanmaya başlar.FSH ve LH overde bulunan foliküllerin uyarılması, matürasyonu ve östrojen salgılanmasını arttırır. Kanda artan östrojen hormonu LH hormonunu tetikler ve LH peak seviyeye ulaştığında ovulasyon gerçekleşmesini uyarır.

14.günde, ovulasyonda matür yumurta (oosit) folikülden salınır ve corpus luteum oluşur. Bu luteal fazın başlangıcı olarak kabul edilir. Luteal fazla birlikte corpus luteumdan bol miktarda östrojen ve progesteron salınması ile her ikisinin de kanda seviyeleri artar. Artan östrojen ve progesteron negatif feedback mekanizması ile FSH ve LH seviyelerini düşürmektedir. Oosit bir sperm hücresi tarafından döllenenmezse corpus luteum devamlılığı sağlayamaz ve yok olurken hem östrojen hem progesteronun kaynağı olmayınca ikisinin de kandaki seviyeleri düşer ve bir sonraki siklus başlayana kadar azalır.

Erken foliküler (1-5. günler), geç foliküler (6-12. günler), ovulasyon (13-15. günler), erken luteal (16-19. günler), orta luteal (20-23. günler) ve geç luteal (24-28günler) ifade etmektedir.

Bu hormonal değişiklikler ışığında 3 farklı dönem tariflemlenebilir.

1-Erken foliküler faz(düşük östrojen, düşük progesteron)

2-Geç foliküler faz (düşük progesteron, yüksek östrojen)

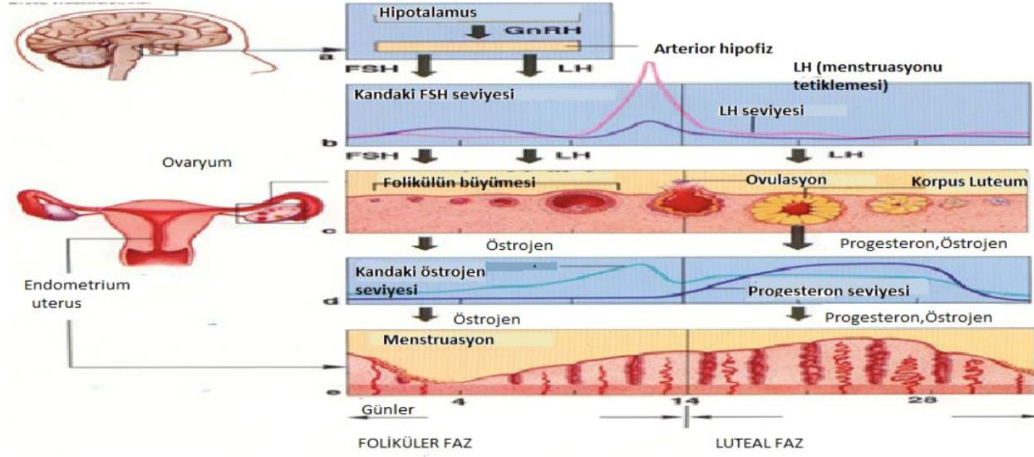
3-Mid-luteal faz(yüksek progesteron, yüksek östrojen)

2.5.2. Mestruel Siklusların Düzeni

Siklusların düzeni hipotalamus, hipofiz ve over arasındaki kordinasyona ve bunlara hedef organ olarak yanıt veren endometriumun dönmesel değişikliklerine bağlıdır. Her siklus tanım olarak menstrual kanamanın ilk günü başlar ve bir sonraki kanamanın başlangıcına kadar sürer.

Kadınların mestruel siklusu, ovaryan foliküler gelişimi, ovulasyonu, luteinizasyonu, luteolizi ve endometriyumun yeniden gelişmesini sağlayan çeşitli faktörler tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir. Ortalama siklus uzunluğu genellikle 28 gün olmakla birlikte, 21-35 gün arasında değişebilmektedir. Menstrual kanama ortalama 4-5 gün sürerken 1-7 gün arasında değişebilmektedir. Menstrual siklus, temelde FSH ve LH hormonları tarafından

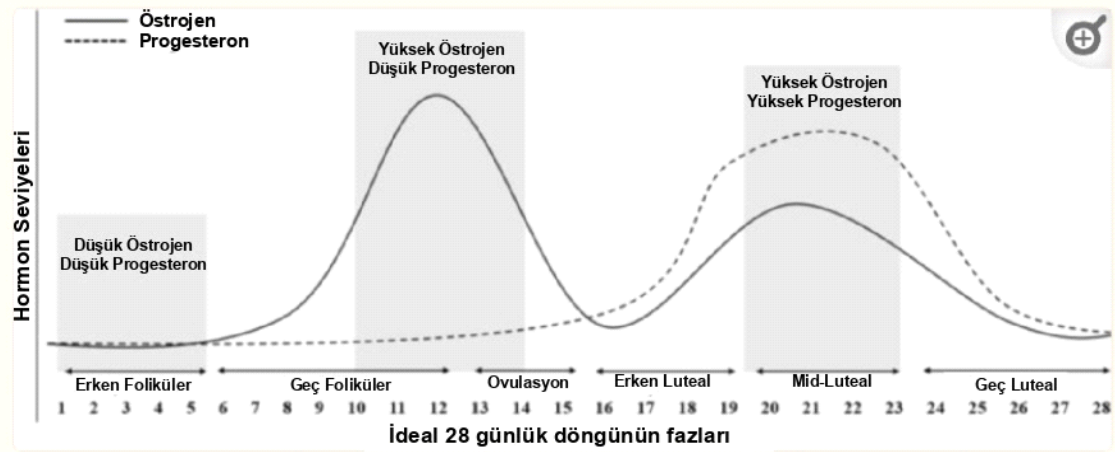
düzenlenmektedir. Belirli aşamalardan sonra vücut tarafından döllenmeye hazırlanan olgunlaşmış yumurta tubalar yardımıyla endometriuma ulaştırılır. Fertilizasyon ile zigot oluşumu gerçekleşirken, sperm tarafından döllenme gerçekleştirilemeyen yumurta endometriumun dökülmesi ile sonuçlanır ve menstrüal kanama gerçekleşir.



Şekil 2.9: Menstrual siklus boyunca hormonların değişimi (Berek ve ark., 2004'den uyarlanmıştır)

2.5.3. Menstrual Siklus Sırasında Hormon Düzeyleri

Menstrual siklus boyunca hormon seviyeleri değiştiği için, hormonların sayısal değerleri de farklılık gösterir. Ancak, genel olarak kabul gören hormon seviyeleri aşağıdaki gibidir:



Şekil 2.10: Menstrüal siklus boyunca Östrojen ve Progesteron hormonlarının seviyeleri

Estradiol (östrojen hormonu)

- Foliküler faz: 12-400 pg/mL aralığında,
- Ovülasyon sırası: 200-600 pg/mL aralığında,
- Luteal faz: 5-150 pg/mL aralığında olabilir.

Progesteron seviyeleri:

- Foliküler faz: 0.1-0.9 ng/mL aralığında,
- Ovülasyon sırası: 0.8-3 ng/mL aralığında,
- Luteal faz: 2-25 ng/mL aralığında olabilir.

FSH ve LH seviyeleri:

- Foliküler faz: FSH 3-20 mIU/mL, LH 1-14 mIU/mL aralığında,
- Ovülasyon sırası: FSH 4-25 mIU/mL, LH 20-80 mIU/mL aralığında,
- Luteal faz: FSH 1.5-7.5 mIU/mL, LH 0.5-15 mIU/mL aralığında olabilmektedir.

2.6. FOLİKÜLER FAZDA VÜCUTTA BEKLENEN HORMONAL ETKİLER

Foliküler fazda, östrojen hormonu ve FSH dominant olan hormonlardır. Östrojen hormonu, endometriumun kalınlaşmasına ve folikül gelişimine yardımcı olurken, FSH ise foliküllerin büyümesini ve yumurtlama için hazırlanmasını sağlar.

Foliküler fazdaki hormonal değişiklikler, kardiyovasküler sistem üzerinde de etkilere neden olur. Östrojen hormonunun vasküler tonusu artırıcı etkisi vardır, damarların konstriksiyonunu önleyerek kan akışını artırır. Ayrıca, östrojen hormonu LDL seviyesini düşürürken HDL seviyesini artırarak KV protektif bir etki sağlar. Foliküler fazda, östrojen seviyeleri arttığı için, kardiyovasküler risk faktörlerinin düşük olduğu kabul edilir.

2.7. SEKS HORMONLARI VE KORONER ARTER HASTALIĞI İLİŞKİSİ

Premenopozal dönemde olduğu bilinen hastalarda östrojenin koruyucu etkisi çalışmalarda gösterilmiştir. Östrojenin özellikle KVS üzerine etkileri olduğu bilinmektedir. Östrojen kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerini direkt etkisi ile vazodilatasyonu sağlaması, aterogenezi inhibe edip, koroner arter trombozunu engellemesi gibi belirli yollar üzerinden göstermektedir. (6)

Koroner spazm sadece varyant angina patogenezinde değil aynı zamanda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda da önemli rol oynamaktadır. İskemik kalp hastalıkları pre-menopozal kadın hastalarda sık görülmemektedir. Ayrıca kadınlarda koroner arter hastalıkları belirtileri erkekler ile karşılaştırıldığında 10 yıl geç ortaya çıktığı gösterilmiştir. Endojen ovaryan hormonların fazlalığı ve çeşitliliği bunda önemli rol oynamaktadır. Östrojen, aterosklerozun gelişmesini yavaşlatırken aynı zamanda aterosklerozun zararlı etkilerini vasküler endotelial disfonksiyonu azaltarak

hafifletmektedir. Endothelyal disfonksiyon koroner spazmın bir sebebi olabilmekle birlikte, östrojen hormonal etkisi ile koroner spazmı baskılayabilmektedir(17).

Vazospastik angina tanısı ile monitörize takip edilen 10 premenopozal kadın üzerinde yapılan bir çalışmada menstrual siklus fazları gün hesabına göre ayrıldıktan sonra kan hormon düzeyleri ve iskemik episodlar karşılaştırılmış, ve sonucunda iskemik episodların en sık luteal fazın sonunda menstrual faz hemen öncesinde kaydedildiği görülmüştür. Estradiol kan seviyeleri en düşük bu dönemde bulunurken, en yüksek foliküler fazın başlangıcında kaydedilmiştir. En az iskemik episod foliküler faz yani estradiol seviyesinin en yüksek olduğu dönemdedir, bu durum östrojenin menstrüal siklus dönemlerine göre farklı koroner etkilenimler yapabildiği görüşünü desteklemektedir. (17)

2.7.1. Östrojenin Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri (18)

KV sağlığın sürdürülmesi için östrojen önemli bir faktördür. Menopozla birlikte östrojen düzeylerinin azalmasına sekonder KV hastalıkların arttığı bilinmektedir. Kardiyoprotektif etkileri direk ve indirekt yollar ile ER - α ve ER - β reseptörleri üzerinden, vazodilatasyon ile hızlı etkileri, proteinlerin genetik ekspresyonunun değişmesi ile uzun dönem etkileri ile kendini göstermektedir. Bu etkinin ne derece olduğu hala devam eden araştırmaların konusunu oluşturmaktadır.

2.7.1.1. Östrojenin Kısa Süreli Etkileri

Östrojen hızlı etkisini 5-20 dk içerisinde göstermektedir. Etkiyi NO ve iyon kanalları aracılığı ile yapmaktadır. Östrojen ilk hızlı etki olarak arteriyel damar duvarı üzerine etki ederek NO sentaz enzimini aktive eder ve arteriyel vazodilatasyon yapar. Endotel hücrelerinde kaveola denilen plazma membranının büyük molekülleri içeren yapılarının içinde NO sentaz enzimi taşınmakta ve ER- α ile ilişkili bulunmuştur. ER- α aktivasyonu spesifik reseptör ilişkili proteinlerle ilişkilidir. Fizyolojik konsantrasyonlardaki östrojen enzimi, damar düz kas hücrelerinin hücre membranında kalsiyumla aktive olan K-iyon-kanallarını aktive eder. Vasküler düz kas hücrelerinin relaksasyonunu sağlar.

2.7.1.2. Östrojenin Uzun Süreli Etkileri

Östrojenin bazı kardiyoprotektif etkileri uzun dönem etkileri olan ER-ilşkili genler ile sağlanmaktadır. Damar duvarı üzerinde östrojenin genomik etkileri ER- α ve ER- β üzerinden sağlanmaktadır. Genomik etkileri prostasiklin sentaz ve endotelyal NO sentaz

gibi vazodilatör enzimlerin eksprese edilmesi ile gerçekleşir. Östrojen aynı zamanda VEGF' i arttırarak, endotelial hücre büyümesini hızlandırır.

2.7.1.3. Östrojenin İndirekt Vasküler Etkileri

Östrojen sadece KV sistem üzerine direk etki etmekle kalmaz indirekt olarak fibrinolitik sistem ve koagülasyon kaskadı üzerindeki etkileri, lipid profili üzerine etkileri ve vazoaktif bileşikler üreterek antioksidan oluşumuna katkı sağlayarak indirekt olarak da etki etmektedir.

2.7.1.4. Östrojenin Kalp Kası Üzerine Etkileri

Östrojen miyokard üzerinde direkt inotropik olarak etkili olmaktadır.

Menstrual siklus, kadın vücudunda fizyolojik değişikliklere neden olan bir döngüdür. Bu döngü, hormon seviyelerindeki dalgalanmalar nedeniyle kalp atış hızını, kan basıncını ve enerji seviyelerini etkileyebilir. Bu nedenle, menstrüasyon döngüsü, egzersiz stres testi sonuçları üzerinde etkisi olabilen bir faktördür.

Menstrüasyon döngüsü sırasında, östrojen ve progesteron hormonları seviyelerindeki değişiklikler, kalp atış hızını, kan basıncını ve kan dolaşımını etkileyebilir. Bu hormonlardaki değişiklikler, test sonuçlarını etkileyebilir ve yanlış pozitif veya yanlış negatif sonuçlara neden olabilir. Örneğin, adet döngüsünün ilk yarısında yüksek östrojen seviyeleri, kalp atış hızını artırabilir ve egzersiz stres testi sonuçlarını yanlış pozitif hale getirebilir. Ayrıca, adet döngüsünün ikinci yarısında yüksek progesteron seviyeleri, kan basıncını düşürebilir ve egzersiz stres testi sonuçlarını yanlış negatif hale getirebilir. (19)

Hormonal dalgalanmalar ve egzersiz tıbbı arasındaki ilişki ile alakalı sınırlı literatür bilgisi olup var olan çalışmalar genelde dönemsel fark olmadığı sonucuna varmıştır ancak bazı araştırmacılar tarafından bu sonucun metodolojik farklılıklardan geldiği ve sonucu etkilediği düşünülmektedir.

2.7.2. Menstrual Siklus Fazlarının Verifikasyonu

2.7.2.1. Transvajinal Usg İle Seri Folikül Taraması

Ovulasyonu en doğru değerlendiren method olmasına rağmen sınırlılıkları mevcuttur. İnvaziv işlem olduğundan hasta katılımını azaltmakta ve her gün transvajinal görüntülemeyi gerektirmekte olduğundan kullanışlı değildir. (29)

2.7.2.2. Takvim Odaklı İnceleme

Menstruasyonun ilk günü, 1.gün kabul edilerek yapılır ve ovulasyonu tahmin eder ancak bu yöntemin sınırlılığı ise düzenli adet görmesine rağmen anovulatuvar siklusu olan çok fazla birey bulunmakta ve hangi siklusun ovulatuvar hangi siklusun anovulatuvar siklus olduğunu belirlemek güç olmaktadır. (28) Bunun yanı sıra düzenli adet gören bireyler dışında uygulanabilirliği düşüktür.

2.7.2.3. Basal Vücut Sıcaklığı Ölçümü

Basal vücut sıcaklığı hassas bir termometre yardımı ile ölçülerek grafik şeklinde not edilir, ovulasyondan sonra luteal faz boyunca 0.3 derece artış beklenmektedir. (25, 26) Sık kullanılan bir yöntem olmasına rağmen, ilaçlar, stres, hastalıklar vb. dış etkenlerden fazlasıyla etkilenir, hormon düzeylerini gösteremez ve bazı kadınlarda luteal fazda da olsa vücut sıcaklığı değişmeyebilir. (27)

2.7.2.4. Tükürük Hormon İncelemesi

Salivadaki E ve P ölçümü, sık kullanılmamakla birlikte, hormon seviyeleri kan düzeylerinden bir miktar düşük seviyelerde ölçülmüştür. Tükürükteki östrojen ve progesteron seviyeleri 60-90 dk aralıklarla varyasyon göstermekte olduğundan noninvaziv olmasına rağmen birkaç ölçüm gerektirmektedir. (23, 24)

2.7.2.5. İdrarda LH Tetkiki

En az invaziv ve en ucuz yöntem olup LH kiti gerektirmektedir, özellikle evde kullanıma uygun olanları false pozitif sonuçlar doğurabileceğinden kısıtlılık yaratmaktadır. (22)

2.7.2.6. Serum Hormon Analiz

Serum hormon analizi bu çalışmalar için altın standard test yöntemidir. 8 mL kan tüpüne test öncesi kan almak ve bunu -80 derecede ELİSA kitinde kullanılabilecek şekilde muhafaza etmek önerilir. Anovulatuvar siklusların dışlanması için LH değerleri ve sınır değerler kullanılabilir. Çoğu çalışmada progesteron için bu limit 16 mmol/L gösterilmiştir. (21)

Yapılan çalışmalarda egzersiz ilişkili troponin değişiklikleri araştırılmış, hormonal değişimlerin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri özellikle östrojen üzerinde uzun ve kısa süreli etkiler olmak üzere ayrıntıları ile incelenmiştir, ancak bizim çalışmamız başta

egzersiz fizyolojisinin kadınlarda farklı olduğunu vurgulamak bu farklılığın da menstrual siklus gibi biyolojik değişkenlere bağlı değişmekte olduğu dönemsel farklılıklar ile gösterilmiştir.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN YERİ VE ZAMANI

Çalışmanın Helsinki Deklerasyonuna ve etik kurallara uygunluğu İstanbul Medeniyet Üniversitesi Hastanesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Etik Kurulu tarafından 22/02/2023 tarihli 2023/0129 karar numaralı etik kurul onayı ile onaylandı.

Onay alındıktan sonra hasta toplanmaya başlanarak prospektif bir çalışma düzenlendi.

Etik kurul onayı sonrasında, Şubat 2023 - Temmuz 2023 tarihleri arasında Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Kardiyoloji Poliklinikleri 1-6 numaralı odalara göğüs ağrısı şikayeti ile menapoza girmemiş düzenli adet döngüsü devam etmekte olan, kooperasyon ve oryantasyonu yeterli, çalışmaya katılmaya gönüllü hastalara çalışma anlatıldı. Gönüllülerden onam alındı.

3.2. HASTA SEÇİMİ, DAHİL EDİLME VE DIŞLANMA KRİTERLERİ

Framingham risk skalasına göre koroner arter hastalığı gelişimi açısından orta riskli, aşağıda belirtilen dahil edilme ve dışlanma kriterlerine uygun, 20-55 yaş aralığındaki toplamda 49 kadın gönüllü çalışmamıza dahil edilmiştir.

Dışlama kriterlerine göre hormonal herhangi bir ilaç veya yöntem kullananlar, malignite öyküsü ya da aktif malinitesi, kalp yetmezliği, böbrek ya da karaciğer yetmezliği, anemi saptananlar, kardiyak herhangi bir hastalığı olanlar, koroner anjiyografide ya da diğer görüntüleme yöntemlerinde $\geq 50\%$ darlığı olanlar çalışmaya alınmadı. Aşağıda ayrıntılı şekilde dışlanma kriterleri anlatılmıştır.

1 hasta testi kendi isteği ile durdurup yetersiz efor testi sebebi ile çalışma dışı bırakılmıştır.

Dahil edilme kriterleri:

- 1) Yaş 20-55 arasında
- 2) Menapoza henüz girmemiş dönemde olan

- 3) Kadın cinsiyette
- 4) Angina ya da angina ekivalanı semptomu olup kardiyoloji polikliniğine başvurmuş hastalar

Dışlama kriterleri:

- 1) Bilinen koroner arter hastalığı olanlar, akut miyokard enfarktüsü geçirmiş ya da mevcut göğüs ağrısı anstabil karakterde olanlar
- 2) Sekonder Hipertansiyon ve ya kontrolsüz hipertansiyonu olanlar
- 3) Periferik arter hastalığı tanısı olanlar
- 4) Ciddi kalp kapak hastalığı, sol ventrikül içi basınç fazlalığı olan hastalar
- 5) Kardiyak aritmi öyküsü olanlar
- 6) Kalp yetersizliği($EF \leq \%60$ olan hastalar)
- 7) Onkoloji hastaları ve malinite öyküsü olanlar
- 8) Ağır böbrek ve karaciğer yetmezliği olan (Evre ≥ 3 böbrek yetersizliği)
- 9) Çalışmaya onam verebilecek psikiyatrik tanısı olan veya cezai ehliyeti olmayan
- 10) Gebelik durumu
- 11) Dışardan hormonal tedavi ya da oral kontraseptif gibi hormon düzeyini değiştirecek ilaç kullanımı olanlar
- 12) Akut perikardit, myokardit başta olmak üzere son 2 hafta içerisinde enfeksiyon öyküsü olanlar
- 13) Sepsis, sistemik enfeksiyonlar
- 14) Menapoz ve menopoz ile ilişkili semptomu bulunan bireyler
- 15) Menstrüal siklus düzensizliği olanlar

Hastalar poliklinik başvurularında göğüs ağrısı tarifleyenlerden dahil edilme ve dışlanma kriterleri esas alınarak seçilmiş olup, her hasta başta EKG ile değerlendirildi. Göğüs ağrısı anstabil karakterde olanlar çalışmaya alınmadı ve erken invaziv girişim planlandı.

2002 AHA Egzersiz stres testi klavuzu öncülüğünde iskemik koroner arter hastalığı gelişimi açısından orta riskli hastalarda seçilen grupta hasta klinik bilgileri ve major risk

faktörleri (HT, DM, HL, sigara, aile öyküsü) doğrudan hastalardan alınan anamnez ve daha önceki laboratuvar sonuçlarından öğrenildi. Risk faktörlerinde hipertansiyon, diyabet, sigara kullanımı, hiperlipidemi, ailesel risk faktörleri, ilaç kullanımları sorgulandı.

Göğüs ağrısı stabil karakterde olan ve dahil edilme kriterlerini sağlayan ve çalışma için gönüllü olan hastaların, egzersiz EKG testi planlanmak üzere menstrual döngüleri ayrıntılı şekilde sorgulanarak, test tarihleri menstrüel kanama siklusları belirlendi.

3.3. TEST ZAMANININ MENSTRÜAL SIKLUS FAZLARINA GÖRE PLANLANMASI VE E2, FSH, LH, PROGESTERON DÜZEYLERİ

Testin dizaynına göre her hastaya toplamda 2 kez ‘egzersiz EKG’ testi planlandı. Hastalar arasında standardizasyonu sağlamak için hormonal farklılıklar hesaba katılarak tüm hastaların menstrüal sikluslarının aynı döneminde(erken ve geç foliküler faz dönemleri) test yapılması amacı ile hastanemiz polikliniğinde test günü randevusu verildi. Bu tarihler hastanın poliklinik başvurusunda planlandı. Aynı döneme denk getirilmesi amaçlandığından 1.Test adet kanamasının 3.gününde, adet kanamaları devam ederken yapıldı.2.Test ise adet kanaması bittikten sonraki 3.günde yapıldı.

Bu standardizasyon ile hormon seviyeleri benzer aralıkta yakalanmaya çalışıldı. Bias’dan kaçınılması amacıyla eş zamanlı kanda hormon düzeyleri ile korelasyon yapıldı.

Efor öncesi alınan 1 adet sarı biyokimya tüpü FSH, LH, Eostrojen, Progesteron ve Troponin(troponin 1) parametreleri çalışılmak suretiyle hastalardan alındı. Egzersiz testi sorunsuz tamamlananlardan testten hemen sonra kontrol troponin(troponin 2) değeri bakılmak için ayrı bir sarı tüpe kan alındı.

Buna göre 1.test erken foliküler faz ‘a gelirken, 2.test ise ‘geç foliküler faz’ a denk gelmekte (Şekil 3.1) ve sağlıklı bireyler için beklenen Elecsys Estradiol III, Elecsys FSH, Elecsys LH, Elecsys Progesteron kitlerin prospektüsüne göre ‘erken foliküler faz’ ve ‘geç foliküler faz’ düzeyleri persentillere göre aşağıda gösterilmiştir. (Tablo 3.2)

Tablo 3.2: Progesteron, Estradiol, FSH, LH dönemlere göre serumda değer aralıkları

Elecsys Progesterone III					Elecsys Estradiol III				
Sağlıklı kadınlar Döngü Alt Fazı	N	5. persentil ng/mL (% 90 CI)	Medyan ng/mL (% 90 CI)	95. persentil ng/mL (% 90 CI)	Sağlıklı kadınlar Döngü Alt Fazı	N	5. persentil pg/mL (% 90 CI)	Medyan pg/mL (% 90 CI)	95. persentil pg/mL (% 90 CI)
Erken foliküler	78	< 0.050 (< 0.050-< 0.050)	0.119 (0.1-0.147)	0.323 (0.252-0.809)	Erken foliküler	78	20.5 (< 5-21.4)	34 (32.6-36.7)	62.8 (52.1-77)
Ara foliküler	83	< 0.050 (< 0.050-< 0.050)	0.066 (0.053-0.079)	0.22 (0.194-1.08)	Ara foliküler	83	26 (5.21-31)	46.9 (43.2-49)	79.8 (71.4-189)
Geç foliküler	84	< 0.050 (< 0.050-< 0.050)	0.059 (< 0.050-0.074)	0.216 (0.182-3.87)	Geç foliküler	84	49.5 (22.8-58.5)	126 (115-141)	233 (193-364)
Ovülasyon	79	< 0.050 (< 0.050-0.0547)	0.499 (0.342-0.581)	2.35 (1.86-6.09)	Ovülasyon	79	60.4 (26.8-77)	222 (197-265)	602 (435-908)
Erken luteal	85	2.36 (1.46-2.99)	7.11 (6.37-7.8)	15.1 (12.5-17)	Erken luteal	85	51.1 (44.3-59.2)	106 (89.8-112)	179 (166-379)
Ara luteal	81	4.76 (1.69-7.19)	12.3 (11.4-13.9)	20.9 (19.9-24.6)	Ara luteal	81	66.5 (42.7-90.7)	137 (121-155)	305 (256-418)
Geç luteal	84	0.537 (< 0.050-1.09)	5.72 (5.2-6.43)	13.5 (12.1-22.7)	Geç luteal	84	30.2 (20.2-44.3)	108 (101-115)	222 (191-247)

Test gönüllüleri	N	LH mIU/mL		
		Persentil		
		50.	5.	95.
Erkekler	322	4.0	1.7	8.6
Kadınlar				
• Foliküler faz	316	5.9	2.4	12.6
• Ovülasyon fazı	56	30.8	14.0	95.6
• Luteal faz	280	4.3	1.0	11.4
• Menopoz sonrası	132	29.1	7.7	58.5

Test gönüllüleri	N	FSH (mIU/mL)		
		Persentil		
		50.	5.	95.
Erkekler	319	4.6	1.5	12.4
Kadınlar				
• Foliküler faz	376	6.9	3.5	12.5
• Ovülasyon fazı	56	12.3	4.7	21.5
• Luteal faz	349	3.6	1.7	7.7
• Menopoz sonrası	181	67.0	25.8	134.8

FSH: Folikül-stimulan-hormon, **LH:** luteinizan-hormon

Erken foliküler (1-5. günler), geç foliküler (6-12. günler), ovulasyon (13-15. günler), erken luteal (16-19. günler), orta luteal (20-23. günler) ve geç luteal (24-28günler) ifade etmektedir.

Bu hormonal değişiklikler ışığında 3 farklı dönem tariflenebilir.

1-Erken foliküler faz(düşük östrojen, düşük progesteron)

2-Geç foliküler faz (düşük progesteron, yüksek östrojen)

3-Mid-luteal faz(yüksek progesteron, yüksek östrojen)

Testin sekonder sonlanım noktası ‘egzersiz ile kan yüksek duyarlılıklı troponin düzeyi değişimi’ saptanması idi. Bu nedenle hem 1.egzersiz testi hem de 2.egzersiz testinden önce ve sonra olmak kaydıyla 4 ‘er tüp kan hsTnI düzeyi gönderildi. Amaç eforla troponindeki değişim olup olmadığını saptamaktı. URL 99. persentil troponin için 14 kabul edildi.

Hastaların iletişim bilgileri alındı ve iletişim bilgilerimiz hastalar ile paylaşıldı. Teste gelecekleri gün menstrüal döngülerine göre gerektiğinde revize edildi. Hastaların menstrüal döngülerinin uzunlukları ve düzenli olup olmadığı ve bu dönemlerdeki kanama

miktarları, kanamanın kaç gün sürdüğü not edildi, düzenli menstrual kanama öyküsü olmayanlar çalışma dışı bırakıldı. Menstrüal döngünün düzenini bozacak herhangi ara kanama, lekelenme, jinekolojik tetkik ya da tedavi planı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya alınması planlanıp düzensiz menstrüal siklusu çalışma sırasında saptananlar çalışma dışı bırakıldı. Bunlar dışlama kriterlerimiz arasında önceden belirlenmişti.

3.4. EGZERSİZ EKG TEST ÇEKİM PROTOKOLÜ

Tüm hastalara çekim öncesinde ayrıntılı bilgi verildi. Teste gelmeden önce rahat kıyafet ve ayakkabı ile gelmeleri, 3 saat öncesinde yemeği kesmeleri, çay, kahve tüketmemeleri ve kardiyak ilaçlarını 24 saat öncesinde kesmeleri söylenen hastalar test için bandın üzerine alıp basal ölçüm değerleri alınır. EKG 'de yorumlamayı bozacak durumlar var ise hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Her hasta çekim öncesinde EKG çekiminin yanısıra ekokardiyografi ile incelendi. Ciddi kapak hastalığı ve EF düşüklüğü olanlar alınmadı. Teste dahil edilme koşulunu sağlayan hastalarda elektrotlar göğüs kafesi üzerine gövdeye yakın konumda yerleştirildi. Sağ ve sol kola yerleştirilen elektrotlar klavikula laterale konurken, bacağa yerleştirilmesi gereken lead göğüs kafesinin altına konumlandırıldı.

Kan basıncı, kalp hızı vital değerler bakıldıktan sonra, aktif göğüs ağrısı olmayan hastalar teste başlamak için herhangi bir başka kontraendikasyon olmadığında teste başlandı. Test 'Bruce protokolü' ne göre General Electronic GE Healthcare T2100-ST Treadmill & CASE 6.73 Stress Test System cihazı ile deneyimli bir efor hemşiresi ve hastanın doktoru tarafından takip edildi.

Her evrede kan basıncı ve kalp hızı parametreleri ölçümüne cihaz yardımı ile devam edildi. Bruce Protokolüne uygun olarak egzersiz sırasında her 3 dk'da bir hız ve eğim arttırılarak iş yükü artışı sağlandı. Toparlanma (recovery) 1, 3 ve 5. dakikada kan basıncı ve 12 derivasyonlu EKG kaydı alındı. Bruce protokolüne uygun olarak hasta, ilk aşamada 2.74 km/sa(1.7 mph) hız ile düz bir yüzeyde, %10 gradient ile yürümeye başlatılarak, her 3 dk da bir eğim %2 artırılarak hız ise sırası ile 2.5 mph(%12 eğim), 3.4 mph(%14 eğim), 4.2 mph(%16 eğim), 5.0 mph(%18 eğim), 5.2 mph(%20 eğim) şeklinde yükseltildi. Yorgunluk, göğüs ağrısı, baş dönmesi, malign aritmiler gelişir ise testi sonlandırma kriterleri baz alınarak test sonlandırıldı.

Test yorumlanmasının objektifliğini bozmaması açısından tüm veriler General Electronic GE Healthcare T2100-ST Treadmill & CASE 6.73 Stress Test System cihazının verdiği sonuçlara göre not edildi.

3.4.1. Estin Yorumlanması

Test pozitifliği için standard kriter olan J noktasının 60-80 ms ilerisindeki ST segmenti değerlendirilir ve horizontal ya da downsloping tarzda ardışık en az 3 atımda izlenen $\geq 1\text{mm}$ (0.1 mV) ST depresyonu bunun yanı sıra işlem sırasında gelişen göğüs ağrısı ve beklenenin aksine kan basıncında yeterli yükselme olmaması ya da düşme saptanması, *pozitif* kabul edildi. Bu kriterleri taşımayan ancak ST segment değişiklikleri gösteren yada bazal EKG değişiklikleri nedeniyle tanısal değeri düşük olan testler ‘şüpheli/olası’ pozitif kabul edildi. Diğer testler negatif sayıldı. Upsloping tarzda çökmenin spesifitesi daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bunlar çalışmamızda çökmenin upsloping/horizontal/downsloping tarzda olmasına göre ayrı ayrı kategorize edilmiştir. Matematiksel değerler cihazının verdiği sonuçlara göre kaydedildi.

Hedef kalp hızına (220-yaş) ulaşıldığında bant hızı ve eğimi azaltılarak bant durduruldu. Hedef kalp hızının $> \%95$ ulaşılması maksimum, $\%85-95$ 'ine ulaşılması submaksimum, $<\%85$ ulaşılması yetersiz efor testi olarak tanımlanır.

Sonuçta menstrual dönem ve menstrual dönem dışında kanama olmadığı dönemde tekrarlanan 2 farklı dönemdeki efor testi bulgularına ve sonuçlarına bakılarak yapılan araştırmamızda test sonuçları 2 farklı kardiyolog tarafından değerlendirildikten sonra pozitif/şüpheli/negatif olmasına göre kategorize edildi. Hormonal etkinin sonuçlarda bir değişikliğe sebep olup olmadığına bakılırken kardiyak biyobelirteç olan troponin değerinin eforla ya da hormon düzeyleri ile ilişkili değişikliğinin olup olmadığı da değerlendirildi.

Her iki testten birinde pozitif kabul edilen ve angina ya da angina ekivalanı semptomları olan hastaların ileri kardiyak incelemesi planlanarak, hastalara risk sınıflaması yapıldı. Bazal risk faktörleri ve göğüs ağrısının karakterine göre düşük ve orta riskli grup koroner BT anjiyografi görüntülemesi hastanemizde planlandı. Yüksek riskli gruba ise KAG planlandı. Medikal tedavileri düzenlendi ve semptom kontrolü yapıldı.

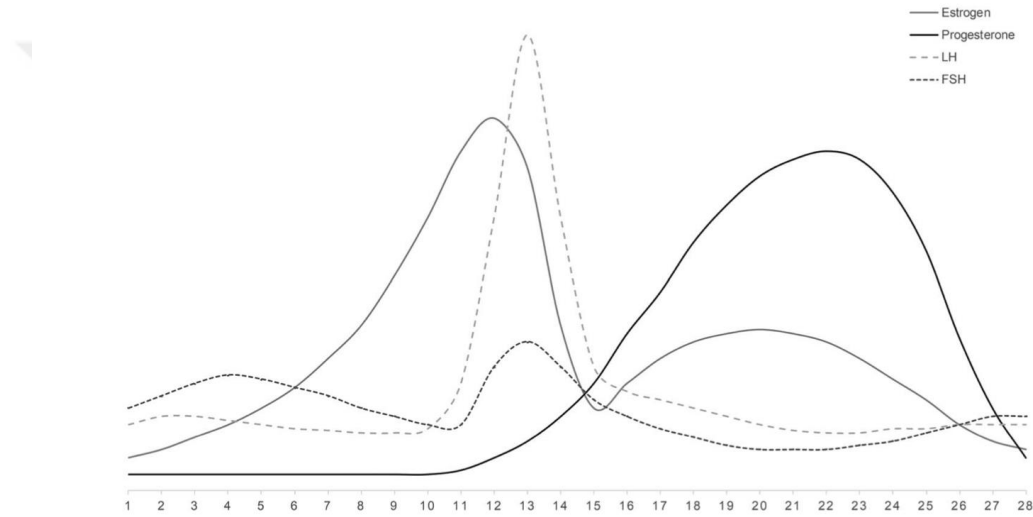
3.4.2. Troponin ve E2, FSH, LH, Progesteron Çalışma Kitleri

Hastanemizde efor testi yapılan hastaların, biyokimyasal testleri için alınan kan örneklerinden 2 cc serum ayırt edildi. Hemen analiz edilmesi için vakit kaybetmeden İstanbul Medeniyet Üniversitesi Hastanesi Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi

biyokimya laboratuvarında santrifüj edilerek -80 derecede muhafaza edilmek üzere saklandı. Serum örnekleri uygun koşullarda muhafaza edildi.

Kanlar HS-Troponin T ROCHE ELECSYS kiti ile çalışılırken ECLIA cobas e immünolojik test analizörlerinde incelenmiştir. Elecsys Estradiol III, Elecsys LH, Elecsys FSH, Elecsys Progesterone III kitleri ise hormon düzeylerinin tespiti için kullanılmıştır. URL % 99 persentil üzeri sağlıklı popülayonda 14 ng/L idi.

Elecsys Estradiol III testinde özellikle 17beta-östradiole karşı yönlendirilmiş 2 monoklonal antikörle yarışmacı test prensibi kullanılmaktadır. Kitin prospektüsüne göre erken foliküler, ara foliküler, geç foliküler, ovulasyon, erken luteal, ara luteal, geç luteal olmak üzere fazlara ayrılmıştır.



Şekil 3.1: Kan hormon düzeylerindeki dalgalanma

FSH: Folikül-stimulan-hormon, **LH:** luteinizan-hormon

3.4.3. Primer ve Sekonder Sonlanım Noktaları

3.4.3.1. Primer Sonlanım

Efor testi değişkenlerinden olan EKG’de ST depresyonundan daha sensitif olduğu düşünülen ile ST/KH index ‘inin menstrüal siklusun fazları (erken foliküler ve geç foliküler faz) ile değişikliği

3.4.3.2. Sekonder Sonlanımlar

Egzersizle maksimal egzersiz kapasitesinde(METs skoru) menstrüal siklus ile değişiklik

Egzersizle kan basıncı ve kalp hızı değişikliğinin menstrüasyon ile ilişkisi

Egzersizin prognostik belirteçlerinden olan ST/KH eğimi, ST segment depresyonu ile menstrüasyon ile ilişkisi

Egzersiz testi öncesi ve sonrası high sensitif troponin I değişikliği ve bunun menstrüal döngünün fazlarındaki gonadal hormon seviyeleri(E2, Progesteron, FSH, LH) ile ilişkisinin araştırılması

3.4.4. İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel testler Statistical Package for the Social Sciences 25.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) programı kullanılarak yapıldı. Örneklem sayısı G-power program kullanılarak, etki büyüklüğü, tip 1 hata ve çalışmanın gücüne göre belirlendi. Tip hata %5, Çalışmanın gücü %80, etki büyüklüğü literatürde daha önce yapılmış olan çalışmalardan belirlendi. Verilerin normalliğini analiz etmek için Kolmogorov-Smirnov ya da shapiro wilk testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal veriler ortalama $\pm$ SD olarak, normal dağılım göstermeyen parametreler ortanca (min-max) olarak ifade edilirken kategorik veriler yüzde olarak ifade edildi. Gruplar arasında kategorik verilerin karşılaştırılması ki-kare testi ile yapıldı. Ayrıca mens öncesi ve sonrası sayısal verilerin karşılaştırılması verilerin dağılımına göre Paired Samples T testi ve/veya Wilcoxon testi kullanılarak yapıldı. İstatistiksel anlamlılık iki yönlü olacak şekilde p değerinin <0.05 saptanması kabul edildi.

3.4.5. Güç Analizi

Teste başlarken hipotezimiz menstrüasyonla ilgili süreçlerin egzersiz stres testine etki etmesi üzerine kurulup çalışma dizayn edildi. Alınan hastalar menstrüasyon öncesi ve sonrası değerlendirildiğinden bağımlı çalışma grubu üzerinden hesaplamalar yapıldı. Egzersiz ile yapılan benzer çalışmalarda hormonal düzey ile menstrüasyon etkisi ile egzersiz testinde ST düzeyinin %50 fark fark yaratacağı varsayılarak (effect size:0.5) güç analizi yapıldığı zaman hasta sayısı 34 olarak hesaplanmıştır. Çalışmamıza 49 kadın hasta dahil edildi, 1 hasta efor testini kendi isteği ile durdurmuş olup 48 hasta istatistiğe sokulmuştur.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VERİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya KAH şüphesi ile toplamda 49 hasta alındı. 49 hastanın 10 (%20,8)', hipertansiyonu, 5 (%10,4)'ünün diyabet, 12 hastanın (%25) hiperlipidemi tanısı olup, hastaların yarısı (%50) sigara kullanmaktaydı. Toplamda 49 hastanın 26 (%54,2)'sının kardiyak aile öyküsü bulunmaktaydı. Yaş ortalamaları 38 ± 7 , olan hasta grubunun VKİ ortalamaları $27 \pm 5,9$ idi. Biyokimyasal değerlerinde açlık kan şekeri ortalamaları 96 ± 16 mg/dL, sodyum ortalamaları 139 ± 2 mg/dL, potasyumun ortalaması $4,3 \pm 0,3$ mg/dL, kreatin $0,68 \pm 0,09$ mg/dL, LDL $116 \pm 30,7$ mg/dL, HDL 54 ± 12 mg/dL, Total kolesterol seviyeleri 186 ± 38 mg/dL, non-HDL 132 ± 36 mg/dL saptandı. Hemogram değerleri WBC $7,2 \pm 2,2$ (mcL), RBC $4,6 \pm 1,0$ (/L), Hgb $12,5 \pm 1,2$ (g/dL), Htc $37,5 \pm 3,6$ %, MCV $85,8 \pm 5,7$ (fL), Plt 277.000 ± 61.000 T/(mL) saptandı. Trigliserid median değeri 89 (35-315) mg/dL, B12 ise 305 (pg/ml) (153-1890) saptanmıştır.

Tablo 4.1: Çalışma sonucunda elde edilen demografik veriler

Demografik veriler	
HT	10(%20,8)
DM	5(%10,4)
Sigara	24(%50)
HL	12(%25)
Aile öykü	26(%54,2)
Yaş	38 ± 7
AKŞ(mg/dL)	96 ± 19
NA(mg/dL)	139 ± 2
K(mg/dL)	$4,3 \pm 0,3$
Cr(mg/dL)	$0,68 \pm 0,09$
LDL(mg/dL)	$111,6 \pm 30,7$
TG(mg/dL)	89 (35-315)
HDL(mg/dL)	54 ± 12
T.KOL(mg/dL)	186 ± 38
Non-HDL(mg/dL)	132 ± 36
WBC (mcL)	$7,2 \pm 2,2$
RBC(/L)	$4,6 \pm 1,0$
HGB(g/dL)	$12,5 \pm 1,2$
HCT %	$37,5 \pm 3,6$
MCV (fL)	$85,8 \pm 5,7$
PLT(/mL)	277 ± 61
B12(pg/ml)	305(153-1890)
VKI(kg/m ²)	$27,0 \pm 5,9$

HT: hipertansiyon, **DM:** diyabetes, **HL:** hiperlipidemi, **AKŞ:** açlık kan şekeri, **NA:** sodyum, **K:** potasyum, **Cr:** kreatinin, **TG:** Trigliserid, **LDL:** low-density-lipoprotein, **HDL:** high-density-lipoprotein, **T kol:** total kolesterol, **VKI:** vücut kitle indexi, **Hct:** Hematokrit, **MCV:** Mean Corpuscular Volume

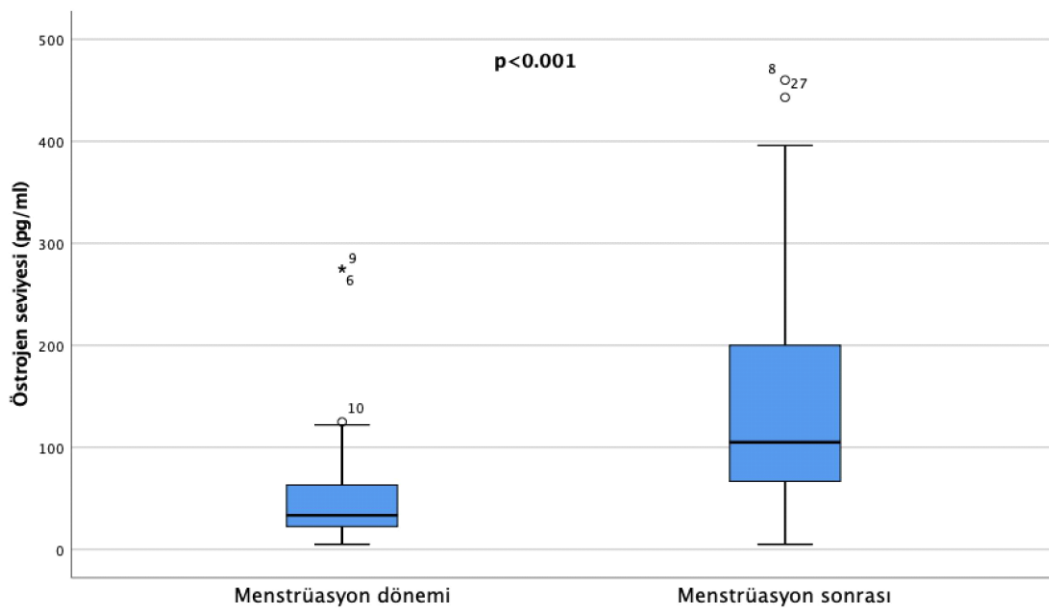
4.2. BİYOKİMYASAL PARAMETRELER VE HORMON DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Menstrual siklusda Eostrojen, Progesteron, FSH ve LH değerleri değişim gösterdiği bilinmektedir. Menstruel siklus foliküler ve luteal fazdan oluşur. Foliküler faz adetini birinci günü başlar. Ovulasyonla sonuçlanır, luteal faz menstruel siklusun son yarısını oluşturur. Bu fazın önemli hormonları progesteron ve estrodioldür. Bizim çalışmamızda hormon düzeyleri hem menstrüal kanama döneminde yapılan test sırasında hem de menstrüasyon sonrası dönemdeki efor testi sırasında alınmış olup, sırası ile menstrüal siklus sırasında ortalamaları Estrogen (E2) 33,3 pg / ml (5,0-275), FSH 6,9 mIU/ml (3,0-26,6), LH 6,71 IU/L (0,17-14,20), Progesteron 0,24 (0,05-7,17) saptanmış olup menstrüal siklus sonrasında sırası ile estrogen 105 (5,0-460), FSH 5,7(2,0-44,8), LH 10,35 (0,25-66,80), Progesteron 0,17 ng/ml (0,01-6,83) saptadık. (Grafik 4.1-4.4)

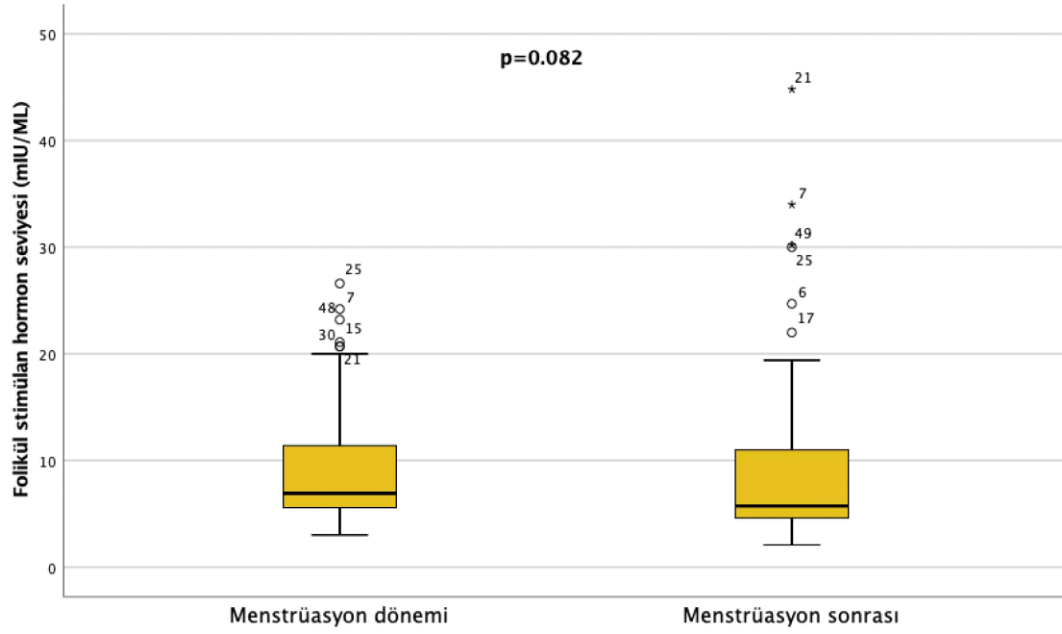
Tablo 4.2: Menstrüal kanama sırasında ve menstrüasyon sonrasında östrojen, FSH, LH, Progesteron, Troponin efor öncesi(1) ve efor sonrası (2) değerleri

	Mens sırasında	Mens sonrasında	p
Östrojen(E2) (pg / mL)	33,3(5,0-275,0)	105,0(5,0-460,0)	<0,005
FSH (IU/mL)	6,9(3,0-26,6)	5,7(2,0-44,8)	0,082
LH (IU/L)	6,71(0,17-14,20)	10,35(0,25-66,80)	<0,005
Progesteron (ng/mL)	0,24(0,05-7,17)	0,17(0,01-6,83)	0,528
Troponin (ng/mL)	3,0(3,0-8,85)	3,0(3,0-8,50)	0,308
Troponin 2 (ng/mL)	3,0(3,0-8,73)	3,0(3,0-18,91)	0,102

FSH: Folikül-stimulan-hormon, **LH:** luteinizan-hormon

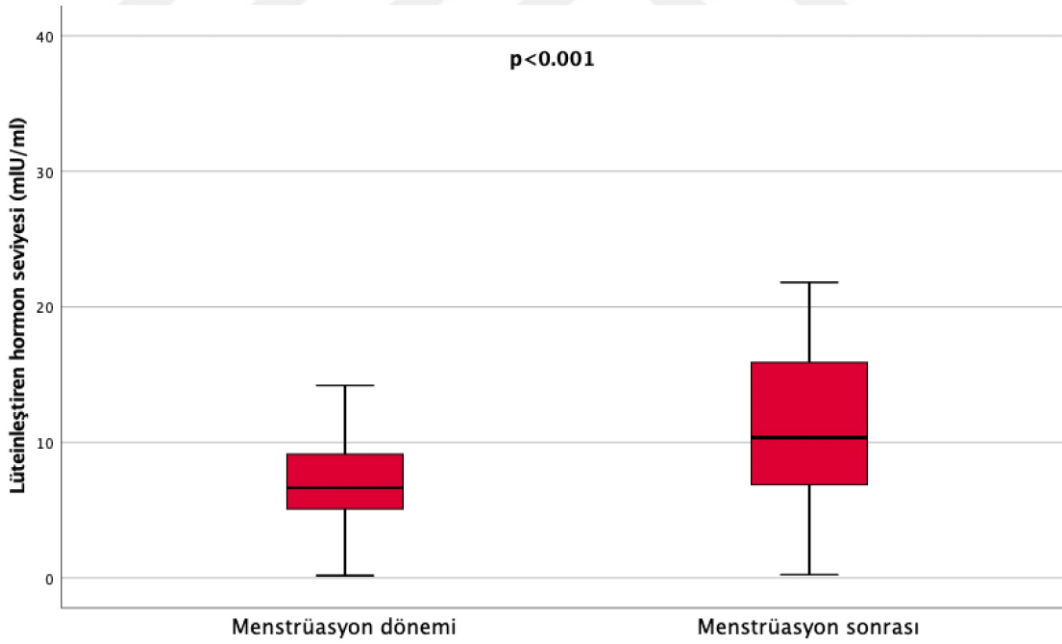


Grafik 4.1: Menstrüasyon dönemi ve sonrasında östrojen seviyesindeki değişim

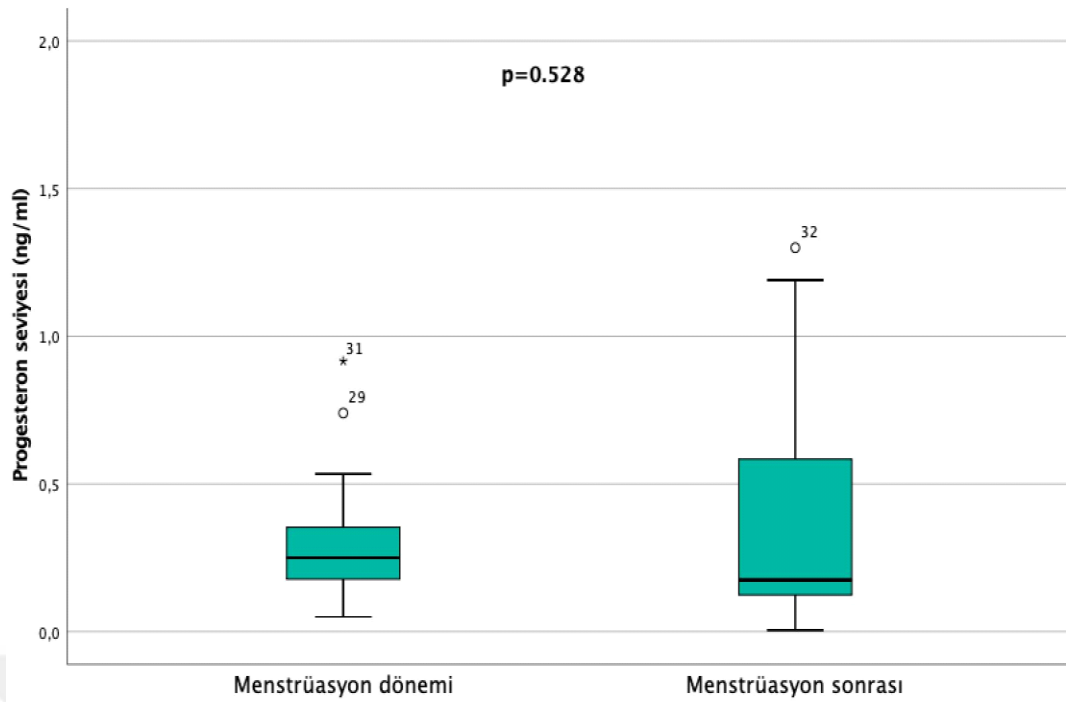


Grafik 4.2: Menstrüasyon dönemi ve sonrasında FSH (folikül stimulan hormon) seviyesindeki değişim

E2 ve LH seviyelerinde 2 dönemde anlamlı fark saptanmış olup FSH ve progesteron seviyelerinde her iki dönem arasında anlamlı fark saptanamamıştır.



Grafik 4.3: Menstrüasyon dönemi ve sonrasında LH (Lüteinleştirilen hormon) seviyesindeki değişim



Grafik 4.4: Menstrüasyon dönemi ve sonrasında progesterone hormonu seviyesindeki değişim

Menstrüel kanama döneminde denk gelen erken foliküler fazda GnRH uyarısı ile hipotalamustan artan FSH hormonu etkisi ile kanda E2 artmaya başlar. Ancak bizim verilerimizin de desteklediği gibi ‘erken foliküler faz’ yani kanamanın olduğu ilk günlerde (4-5 gün) E2 daha düşüktür, geç foliküler fazda artmaya başlar. Bu nedenle iki dönem arasında fark gözlenmiştir.

Progesteron ise, luteal fazda belirgin artan ve dominant hormon olup erken ve geç foliküler fazlar arasında fark gözlenmemiştir.

LH hormonunda iki dönemde anlamlı fark gözlenmiştir çünkü, geç foliküler fazın sonuna doğru ovulasyonu sağlamak için LH zirve değerine ulaşmaktadır.

FSH hormonunda ise döngü boyunca belirgin değişiklik olmamaktadır.

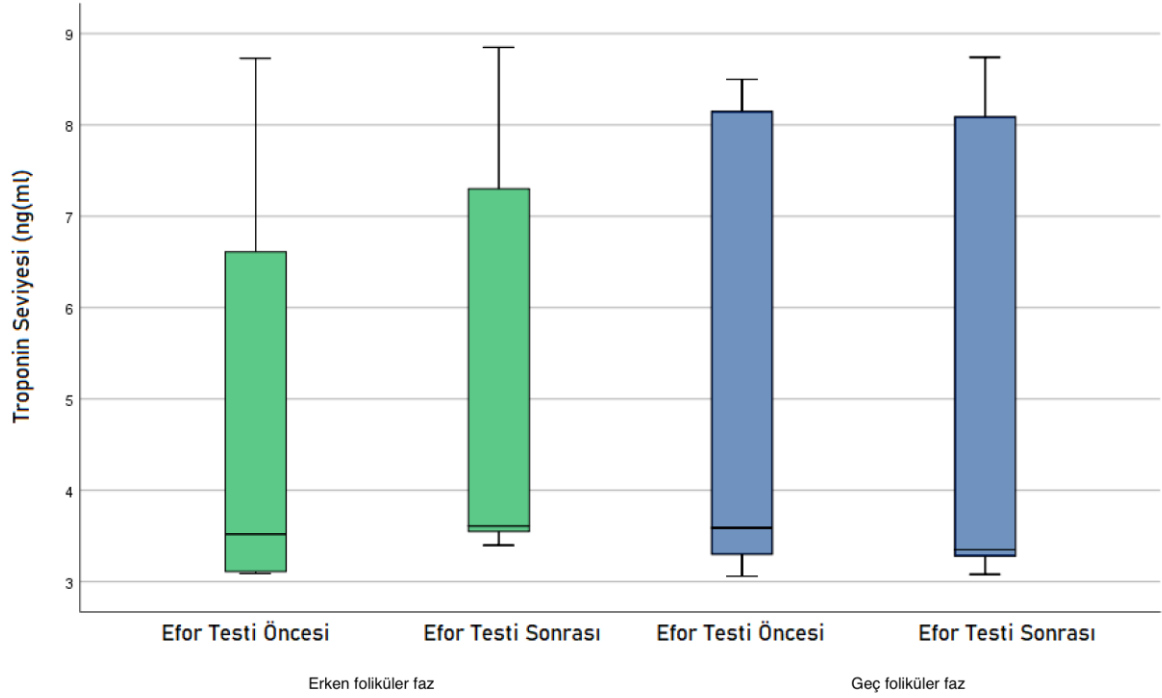
4.3. EFOR ÖNCESİ VE SONRASI TROPONİN DEĞERLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Aynı zamanda mens döneminde efor öncesi ve sonrası troponinde anlamlı fark saptanmış olup ($p = 0.011$), mens dönemi dışında troponinde anlamlı değişiklik izlenmemiştir. ($p=0.407$)

Tablo 4.3: Menstrüal kanama dönemi ve sonrasında kanda tespit edilen efor öncesi ve sonrası (2) troponin değerleri ile karşılaştırılması

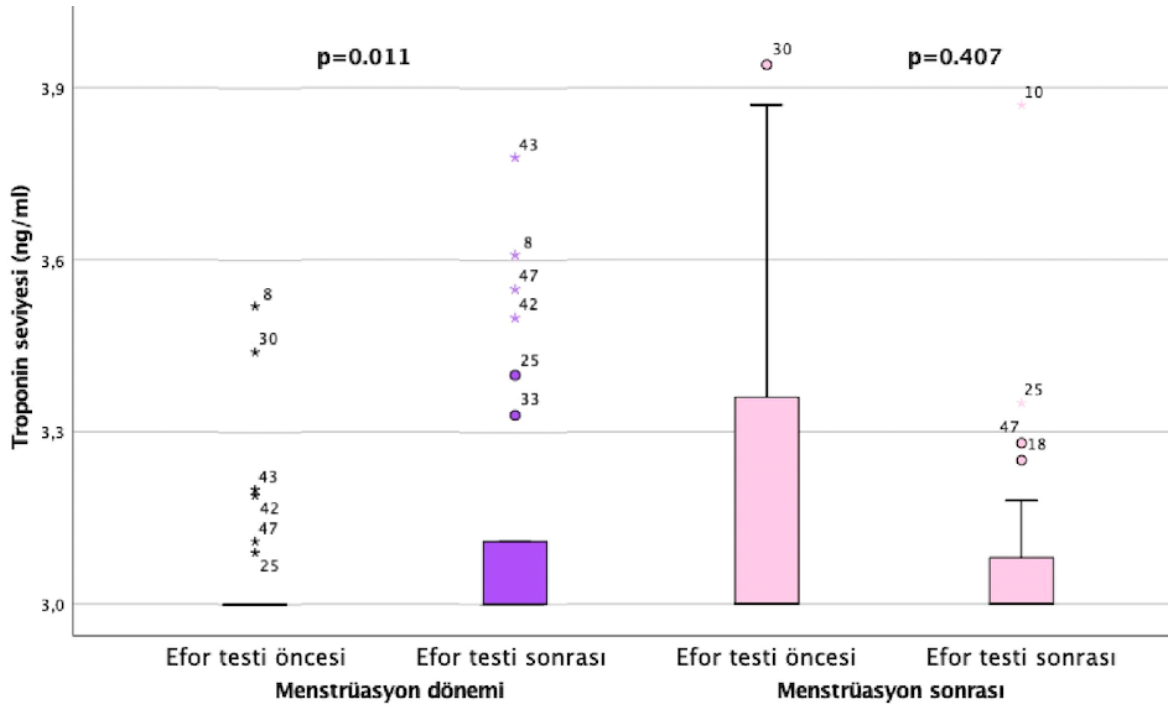
	Troponin 1 (ng/ml) Mean±SD	Troponin 2 (ng/ml) Mean±SD	P değeri
Mens Sırasında	3,3±0,16	3,5±0,19	0,011
Mens Sonrasında	3,4±0,17	3,6±0,36	0,407

SD: Standart Deviasyon



Grafik 4.5: Menstrüasyon ile ilişkisi troponin değişkenliği

Sekonder sonlanım noktamız olan dönemsel troponin değişikliği, egzersizin indüklediği troponin salınımının hormonal etkisini kanıtlar niteliktedir.



Grafik 4.6: Menstrüasyon dönemi ve sonrasında egzersizin indüklediği troponin salınımını gösteren grafik

4.4. EGZERSİZ EKG TESTİNDEKİ PARAMETRELERİN DEĞİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Efor testinin kalp hızı, sistolik ve diastolik kan basıncı, tepe egzersizdeki ST çökmesi düzeyi, maksimum ST çökme miktarları, ST/KH eğimi, ST/KH index'i, ST/KH histeresisi, KH rezervi gibi tüm parametreleri karşılaştırılmıştır. Kalp hızının mens döneminde evre 1, evre 2, evre3 'te sırayla 121 ± 16 / dk, 136 ± 25 / dk, 155 ± 14 / dk olup mens sonrası dönemde sırası ile 119 ± 18 / dk, 138 ± 15 / dk, 154 ± 15 / dk olup basal kalp hızları da dahil olmak üzere $p \geq 0.05$ olup istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Kan basıncı menstrüasyon döneminde SKB evre 1 141 ± 20 / mmHg, DKB evre 1'de 78 ± 12 mmHg saptanmış, mens sonrası dönemde ise SKB 132 ± 19 / mmHg, DKB 75 ± 12 / mmHg saptanarak efor testinin ilk evresinde sistolik ve diastolik kan basıncı değişimlerinde ($p \leq 0.05$) istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Bunun aksine mens döneminde evre 2 SKB 155 ± 23 / mmHg, DKB 77 ± 15 / mmHg olup mens sonrası ortalama SKB 152 ± 22 / mmHg, DKB 76 ± 14 / mmHg hesaplanmış ve anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 4.4: Menstrüasyon sırasında ve sonrasında efor testindeki parametrelerin değişkenliği ve istatistiksel anlamlılıkları

	Mens sırasında	Mens sonrası	p
KH evre-1 (/dk)	121±16	119±18	0,32
KH evre-2 (/dk)	136±25	138±15	0,561
KH evre-3 (/dk)	155±14	154±15	0,367
SKB evre-1 (mmHg)	141±20	132±19	0,002
DKB evre-1 (mmHg)	78±12	75±12	0,037
SKB evre-2 (mmHg)	155±23	152±22	0,377
DKB evre-2 (mmHg)	77±15	76±14	0,648
METS	10,0±1,9	10,5±1,2	0,111
Bazal SKB (mmHg)	121±10	122±12	0,742
Bazal DKB (mmHg)	78±12	77±9	0,669
Bazal KH (/dk)	84±12	84±12	0,806
Hedef KH (/dk)	180±8	180±7	0,808
Efor süresi (dk)	7,4±0,7	7,6±0,7	0,213
Efor sonrası SKB (mmHg)	132±16	130±17	<0,005
Efor sonrası DKB (mmHg)	75±12	75±12	<0,005
Efor sonrası KH (/dk)	100±14,3	100±13,9	0,868
Max ST (mm)	0,13±0,08	0,15±0,08	0,062
ST/KH index	1,2±0,82	1,3±0,59	0,521
ST/KH eğimi	1,8±1,20	1,7±0,50	0,414
KH rezervi %	73,6±16,4	74,9±12,4	0,571
ST/KH histerezis	0,01±0,01	0,02±0,02	0,785
QRS süresi (ms)	85,5±6,5	84,5±8,2	0,413
Tepe egzersiz düzeyi DI (mm)	0,028±0,023	0,028±0,031	0,88
Tepe egzersiz düzeyi DII (mm)	0,083±0,06	0,100±0,061	0,034
Tepe egzersiz düzeyi DIII (mm)	0,084±0,055	0,093±0,057	0,349
ST düzeyi AVR (mm)	0,048±0,038	0,057±0,041	0,127
ST düzeyi AVL (mm)	0,045±0,031	0,045±0,036	0,968
ST düzeyi AVF (mm)	0,085±0,060	0,097±0,057	0,131
ST düzeyi V1 (mm)	0,045±0,031	0,050±0,033	0,34
ST düzeyi V2 (mm)	0,046±0,027	0,053±0,036	0,15
ST düzeyi V3 (mm)	0,050±0,038	0,047±0,033	0,67
ST düzeyi V4 (mm)	0,065±0,045	0,057±0,053	0,264
ST düzeyi V5 (mm)	0,068±0,049	0,068±0,045	1
ST düzeyi V6 (mm)	0,059±0,045	0,064±0,045	0,354
Max ST çökmesi DI (mm)	0,034±0,034	0,051±0,060	0,075
Max ST çökmesi DII (mm)	0,113±0,094	0,122±0,083	0,512
Max ST çökmesi DIII (mm)	0,103±0,085	0,118±0,076	0,26
Max ST çökmesi AVR (mm)	0,063±0,056	0,078±0,059	0,156
Max ST çökmesi AVL (mm)	0,059±0,043	0,067±0,060	0,428
Max ST çökmesi AVF (mm)	0,107±0,088	0,117±0,073	0,394
Max ST çökmesi V1 (mm)	0,061±0,049	0,055±0,042	0,362
Max ST çökmesi V2 (mm)	0,054±0,034	0,055±0,038	0,801
Max ST çökmesi V3 (mm)	0,061±0,053	0,061±0,048	0,953
Max ST çökmesi V4 (mm)	0,069±0,061	0,065±0,059	0,646
Max ST çökmesi V5 (mm)	0,077±0,064	0,074±0,056	0,735
Max ST çökmesi V6 (mm)	0,076±0,060	0,076±0,052	0,973

KH: Kalp Hızı, **SKB:** Sistolik Kan Basıncı, **DKB:** Diyastolik Kan Basıncı, **METS:** Metabolik eşdeğer

Mens sırasında ortalama METS skoru $10,0\pm1,9$ ve sonrasında $10,5\pm1,2$, efor süreleri mens sırasında $7,4\pm0,7$ dk, sonrasında $7,6\pm0,7$ dk hesaplanmıştır, egzersiz kapasitesinde dönmese olarak istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

ST/KH index, ST/KH histeresis, ST/KH eğimi, her iki dönemde istatistiksel anlamlı fark yaratmamıştır. Literatürde yapılan eski çalışmalarda ST çökmesine göre daha duyarlılığı yüksek olduğu tahmin edilen ve anlamlı değişiklik beklenen bu parametreler bizim çalışmamızda dönmese fark göstermemiştir.

İstatistiksel anlamlı bulunun $p\leq0.05$ saptanan recovery dönemindeki menstrüasyon sırasında SKB 132 ± 16 mmHg, DKB 75 ± 12 /mmHg, menstrüasyon sonrasında ise SKB 130 ± 17 /mmHg, DKB 75 ± 12 /mmHg olarak hesaplanmıştır. ($p\leq0.05$)

Tepe egzersiz anındaki ST çökmesi miktarı ve maksimum ST çökmesi miktarı ayrı ayrı hesaplanmıştır. Her iki dönemdeki ST çökme miktarları her bir derivasyon için şu şekildedir.

D1 derivasyonu mens dönemi $0,028\pm0,023$ mm, mens sonrası $0,028\pm0,031$ mm,

D2 derivasyonu mens dönemi $0,083\pm0,06$ mm mens sonrası $0,100\pm0,061$ mm,

D3 derivasyonu mens dönemi $0,084\pm0,055$ mm, mens sonrası $0,093\pm0,057$ mm,

AVR derivasyonu mens dönemi $0,048\pm0,038$ mm, mens sonrası $0,057\pm0,041$ mm,

AVL derivasyonu mens $0,045\pm0,031$ mm, mens sonrası $0,045\pm0,036$ mm,

AVF derivasyonu mens $0,085\pm0,060$ mm, mens sonrası $0,097\pm0,057$ mm,

V1 derivasyonu mens $0,045\pm0,031$ mm, mens sonrası $0,050\pm0,033$ mm,

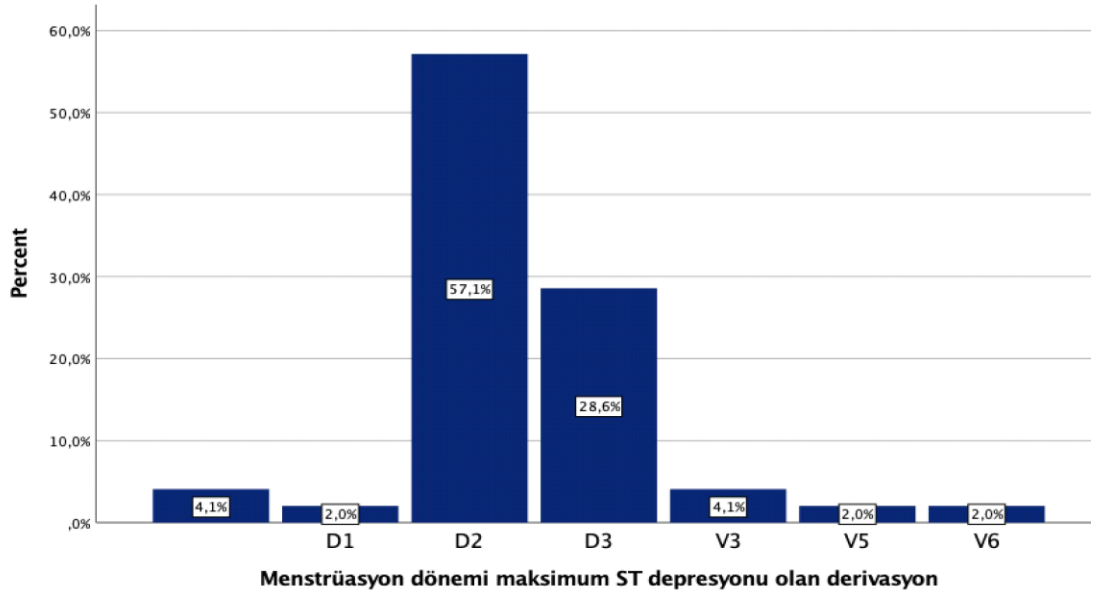
V2 derivasyonu mens $0,046\pm0,027$ mm, mens sonrası $0,053\pm0,036$ mm,

V3 derivasyonu mens $0,050\pm0,038$ mm, mens sonrası $0,047\pm0,033$ mm,

V4 derivasyonu mens $0,050\pm0,038$ mm, mens sonrası $0,047\pm0,033$ mm,

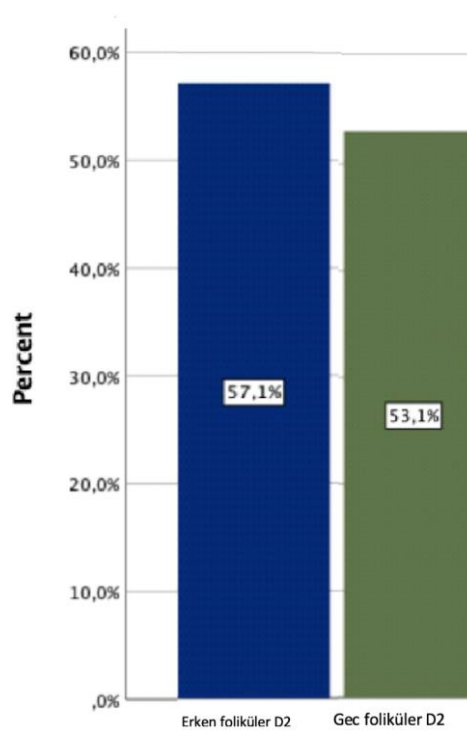
V5 derivasyonu mens $0,068\pm0,049$ mm, mens sonrası $0,068\pm0,045$ mm,

V6 derivasyonu mens $0,059\pm0,045$ mm, mens sonrası $0,064\pm0,045$ mm olarak hesaplandı.



Grafik 4.7: Menstrüasyon döneminde maksimum ST depresyonu olan derivasyonun D2 olduğu gösteren grafik

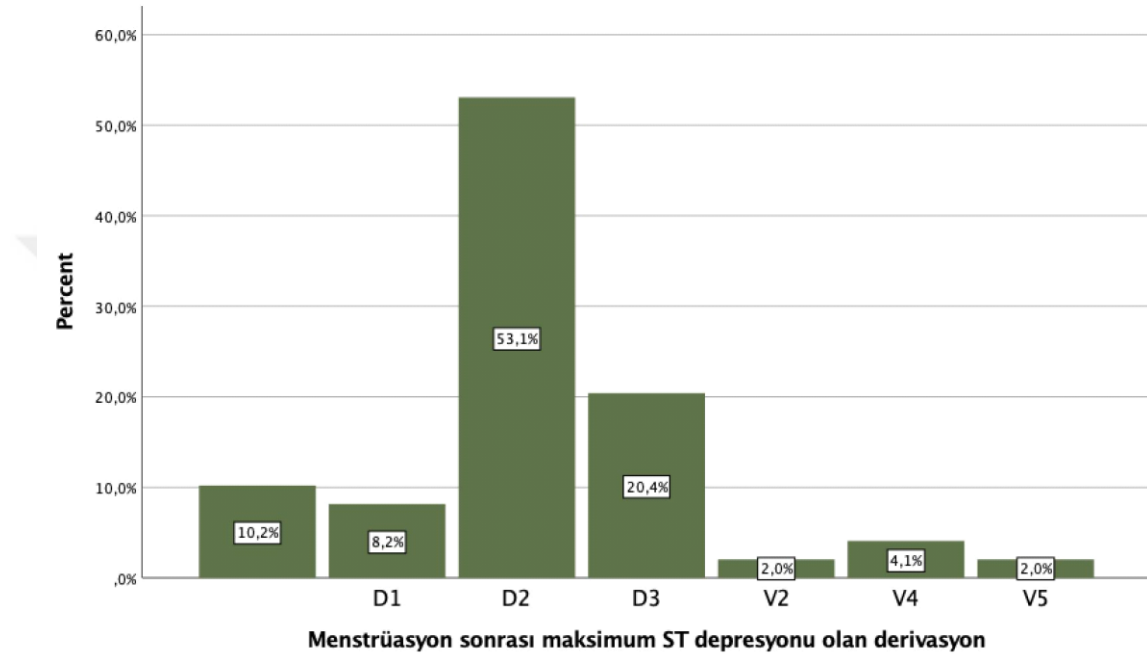
Yapılan çalışmalar incelendiğinde bağımsız kişilerce doğrulanan D2 derivasyonunun tüm derivasyonlar arasında en fazla ST çökmesinin görüldüğü derivasyon olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da destekler nitelikte ST depresyonu en fazla D2 derivasyonunda görüldü, istatistiksel olarak da yalnızca d2 derivasyonunda görülen ST çökmesinin dönemsel değişikliği anlamlı sonuç vermiştir ($p \leq 0.05$).



Grafik 4.8: D2 derivasyonunda erken ve geç foliküler fazdaki ST çökmesi miktarlarının karşılaştırılması

Menstrüasyon döneminde en fazla ST depresyonu D2 derivasyonunda görülmüş olup hastaların %57,1 'inde görülmüştür, bu sırası ile D3 derivasyonu %28,6 ile takip etmektedir.

Menstrüasyon sonrasındaki dönemde maksimum ST depresyonu D2 derivasyonunda %53,1 ile görülürken bunu yine benzer şekilde D3 derivasyonu %20,4'lük oranla takip etmektedir.



Grafik 4.9: Menstrüasyon sonrası dönemde maksimum ST depresyonu olan derivasyonun D2 olduğu gösteren grafik

5. TARTIŞMA

Dünya çapında kardiyovasküler hastalıklar morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindendir. Yine ülkemizde de TEKHARF çalışması verilerine göre İKH prevelansı yüksek olmakla birlikte sekel ve ölümlerin en önemli sebeplerindendir. (3)

Bu yüzdendir ki iskemik KH teşhis ve tedavisinde son yıllarda birçok yenilik olmuştur ve olmaya devam etmektedir.

Uzun zamandır klinikte kullanımı olan egzersiz stres testi, İKH teşhisi için kullanılan temel ve güvenilir yöntemlerden birini oluşturmaktadır. AHA 2002 Egzersiz Testi güncellemesi ve 2005 AHA konsensusuna göre İKH açısından orta risk kategorisindeki hastalar için test ilk seçenek olarak önerilmektedir. Uygun hasta grubu seçildiğinde duyarlılık ve özgüllüğünün arttığı bilinmektedir. Diğer testlerin aksine invaziv bir yöntem olmaması, hastanın radyasyona maruz kalmaması sebebi ile kolay uygulanabilir olması ve risk profilinin az olması sebebi ile ilk test olarak yerini almaktadır. Bu test için ana sonuç ST çökmesinin değerlendirilmesidir.

Çalışmamız, menstrual siklusla dolaşıma troponin akışının normal referans değerleri içinde dahi olsa değişiklik olabildiğini ve bu değişikliğin menstrüasyondan etkilendiği gösteren ilk çalışma olması yönüyle önemlidir.

Bizim çalışmamızda egzersiz ile indüklenen troponin değişikliğinin düzenli adet döngüsü devam eden bireylerde menstrual siklus ile değişkenliği gösterilmiştir. Çalışma verilerimize göre menstrual siklus sonrasındaki ‘geç foliküler faz’ döneminde efor öncesi ve sonrasında bakılan kardiyak troponin değişikliği istatistiksel anlamlı bulunmamışken ($p=0.407$), menstrüasyon sırasında bakılan troponinde efor öncesi ve sonrası troponin değerleri istatistiksel anlamlılık göstermektedir($p=0.011$). Bizim çalışmamız bu yönü ile diğer çalışmalardan ayrılarak, menstrual siklusla dolaşıma troponin akışının normal referans değerleri içinde dahi olsa değişiklik olabildiğini ve bu değişikliğin menstrüasyondan etkilendiği gösteren bir çalışmadır. Destekler nitelikte bu etkilenimin menstrüasyon dönemi bittikten sonra yani geç foliküler fazda olmadığı görülmektedir.

Şimdiye kadar yapılan araştırmalarda egzersiz ilişkili troponin değişiklikleri maraton koşucuları da dahil birçok grupta incelenmiş ancak biyolojik etkenler olarak

adlandırabileceğimiz dönmel değişiklikler açısından incelen bir çalışma literatürde bulunmamaktadır.

Çalışmadan elde ettiğimiz sonuçlara göre erken ve geç foliküler dönemlerde ölçülen E2 ve LH değerlerinde anlamlı fark saptandığı halde ($p \leq 0.005$), FSH ($p:0.082$) ve Progesteron($p:0.5$) için aynı anlamlılık söz konusu değildir. Bu veriler beklediğimiz sonuçla paralel olarak temelde kardiyovasküler etkileri yaratan temel hormonun östrojen olmasından kaynaklandığı düşünölmektedir. Bu klinik pratiğe şu şekilde yansıtmaktadır, KVH'ın menapoz öncesi yani E2 vücutta fazla iken KAH sıklığının kadınlarda daha azken, menapoz ile birlikte kadın ve erkeklerde sıklığın eşitlenmektedir.

Erken foliküler fazda GnRH uyarısı ile hipotalamustan artan FSH hormonu etkisi ile kanda E2 artmaya başlar. Ancak bizim verilerimizin de desteklediğı gibi 'erken foliküler faz' yani kanamanın olduğı ilk günlerde (4-5 gün) E2 daha düşüktür, geç foliküler fazda artmaya başlar. Bu nedenle iki dönem arasında fark gözlenmiştir.

Progesteron ise, luteal fazda dominant hale geçer, erken ve geç foliküler fazlar arasında fark gözlenmemiştir.

LH hormonunda iki dönemde anlamlı fark gözlenmiştir çünkü, geç foliküler fazın sonuna doğru ovulasyonu sağlamak için LH zirve değerine ulaşmaktadır. FSH hormonunda ise döngü boyunca belirgin değişiklik olmamaktadır.

Menstrual siklusun her döneminde hormon seviyeleri belirgin değişim göstermektedir, Grzybowski ve ark., yaptığı çalışmada ST depresyonu miktarının menstrüal siklus fazlarına göre değişim miktarı incelenmiş ve maksimal depresyonun 'geç foliküler faz' yani östrojen seviyesinin en fazla olduğı dönemde olduğı bulunmuştur.Bizim çalışmamız da bu çalışmayı destekler nitelikte olup E2 kan düzeyi ile D2 derivasyonunda çökme miktarı arasında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır.çalışma dizaynına uygun şekilde adet kanması bittikten hemen sonraki 3. günde alınan mens sonrası test grubu geç foliküler faza denk gelmekte olup, östrojen miktarı bu fazda siklus içerisindeki en yüksek seviyesindedir.Aynı zamanda antagonist etki gösteren progesteron ise en düşük seviyesindedir. (79)

Çalışma verilerimize göre literatürde bahsedilen KAH için öngürücü prognostik bu parametreler incelendi. ST depresyonu dışında maksimal egzersiz kapasitesi, egzersize KH cevabı, ST/KH eğimi, ST/KH index, kronotropik yeterlilik, kan basıncı cevapları değerlendirildi. Tüm hastalar her 2 efor testini de maksimal KH 'ulaşarak tamamladı. Hepsinde öngörölen METs ($METKADIN = 14.7 - (0.13 \times Yaş)$) skoru formöle göre

hesaplandığında yani maksimal egzersiz kapasitesine ulaşıldığında test sonlandırıldı. Bahsettiğimiz literatürdeki çalışmalara göre kötü prognoz ve yüksek mortalite tahmin edicisi olarak ele alınan Bruce protokülüne göre erken evrelerde ST depresyonu görülmemesi ve maksimal kalp hızının %85. İne ulaşılması hastaların KV olay gelişme riski açısından az riskli olduğunu göstermekteydi. Egzersize hipotansif yanıt görülmesi dışlama kriterlerinde yer alırken hastaların hiçbirinde hipotansif yanıt ya da kronotropik yetersizlik görülmedi. Kan basıncı ve kalp hızının artan iş yüküne uygun şekilde evre ilerledikçe yükseldiği kaydedildi.

1.Efor testi ve 2.Efor testinde erken ve geç foliküler fazlar karşılaştırıldığında ise hastaların 2 dönemdeki farklılıkları SPSS programı ile analiz edildiğinde, hem sistolik ve hem diyastolik kan basıncı değişimi, maksimum egzersiz kapasiteleri(METs), egzersizle kalp hızı değişimi ve ST/KH parametreleri arasında değişiklik izlenmedi. Literatürde ST depresyonunun KH'na göre uyarlanmış değişkenlerinden olan ST/KH eğimi, ST/KH index 'leri sensitiviteyi özellikle kadın hasta popülasyonunda arttırdığı daha iyi sonuçlar vermesi beklenirken, hasta popülasyonumuzda her 2 dönemde aynı bulundu. Bunun sebebi alınan hasta grubunda KAH olmamasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Yapılan çalışmalar incelendiğinde bağımsız kişilerce doğrulanan D2 derivasyonunun tüm derivasyonlar arasında en fazla ST çökmesinin görüldüğü derivasyon olduğu bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da destekler nitelikte ST depresyonu en fazla D2 derivasyonunda görüldü, istatistiksel olarak da yalnızca d2 derivasyonunda görülen ST çökmesinin dönemsel değişikliği anlamlı sonuç vermiştir ($p \leq 0.05$).

Menstrüasyon döneminde en fazla ST depresyonu D2 derivasyonunda görülmüş olup hastaların %57,1 'inde görülmüştür, bu sırası ile D3 derivasyonu %28,6 ile takip etmektedir. Menstrüasyon sonrasındaki dönemde maksimum ST depresyonu D2 derivasyonunda %53,1 ile görülürken bunu yine benzer şekilde D3 derivasyonu %20,4'lük oranla takip etmektedir.

Literatüre göre, efor testinde erken pozitiflik kötü prognoz iken testin ileri evrelerinde görülen ST çökmesi ve ulaşılan MET skoru yüksek olan bireylerde, iyi prognostik kriter olarak kabul edilmektedir. Duke Cardiovascular Disease Database 'erken pozitif' yani Bruce protoküne uygun yapılmış test için ilk 2 evrede ≥ 1 mm çökme olması anlamına gelir ve yüksek riskli hasta grubu olarak değerlendirilir. Aksine evre 4 'ü tamamlayan bireyler ST segment cevabından bağımsız düşük risk kategorisindedir. (87) CASS çalışmasında evre 1'i tamamlayamayanlar ve ≥ 1 mm ST depresyonu saptananlarda mortalite en yüksek olup yıllık mortalite %5 saptanmıştır. Aksine evre 3'ü ST çökmesi

olmadan tamamlayan grupta mortalite %1 ‘den azdır(88).Yine benzer başka bir çalışmaya göre KV nedenli mortalite ve morbiditenin en önemli öngörücüsü ST segment değişikliğidir(ST elevasyonu ya da depresyonu)(89). Lipid Research Study sonuçları da bunu destekler niteliktedir. (90)

Efor testi için KV olay öngörmede en önemli bulgu ST depresyonudur ancak birçok prognostik ve diagnostik veri KVH tespitinde önem arz etmektedir. Bunlardan en önemlisi egzersiz kapasitesi olup METs ile değerlendirilmektedir. Farklı egzersiz protokollerinde iş yükü karşılaştırması için kullanışlıdır. Daha yüksek egzersiz kapasitesi daha az KAH riski anlamına gelirken, ≥ 10 METs ST depresyonu olmadan tamamlayanlar belirgin iskemi saptanma oranı %0 saptanmıştır. Egzersiz kapasitesi asemptomatik ve semptomatik kadın ve erkeklerde güçlü bir prognostik belirteçtir. St James women take heart project çalışmasında asemptomatik kadın hastalarla Bruce protokolüne göre yapılmış ve 5 METs ‘e ulaşamayanlarda ≥ 8 METs üzerindekiyle karşılaştırıldığında ölüm riski 3 kat artmış bulunmuş. (85)(86) Lipid Research Study’de ise ulaşılan her bir fazladan METs skoru için %17 mortalite azalması görülmüştür. (90) Ulaşılan METs skoru ve yaş arasında ters korelasyon mevcut olup yaşa göre hesaplanan (Öngörülen METKADIN = $14.7 - (0.13 \times \text{Yaş})$] egzersiz kapasitesi ≤ 85 olanlarda ≥ 85 olanlara göre 2 kat artmış mortalite hesaplanmıştır. (91)

Diğer önemli prognostik parametre egzersize kronotropik yanıttır. Tepe KH, KH rezervi, maksimum KH’nın %85 ‘ine ulaşıp ulaşılmadığı(220-yaş) değerlendirilir. Bu değişkenler ciddi KAH tahmin etmede bağımsız negatif öngörücülerdir. Maksimum KH %85 ‘ine ulaşamayanlarda tüm sebeplere bağlı mortalite %84 artmış bulunmuştur(92) Kronotropik yetersizlik sinüs node pacemaker hücrelerinin iskemisi ya degeneratif değişikliğinden gelmekte bu yüzden KAH öngörücülüğü yüksek değildir.

Başka bir prognostik parametre KH ‘nın ST segment depresyonuna göre uyarlanmış ölçümleri olup, ST/KH eğimi ve ST/KH index’inden oluşmaktadır. Bu 2 ölçüm literatürdeki çalışmalarda çok kez incelenmiş, geleneksel ST depresyonuna göre daha doğru sonuçlar vermiştir. ST/KH index’i tüm egzersiz protokolü boyunca KH’na göre ST segmentindeki ortalama değişimi göstermektedir. Özellikle kadınlarda erkeklere göre testin duyarlılığını ve özgüllüğünü arttırabilmektedir. Ana koroner lezyonlarında ve 3 damar hastalığını tanımlamada bir tarama testi olarak kullanılabileceği çalışmalarda ele alınmıştır. Ancak ‘2002 ACC/AHA Egzersiz Testi Güncellemesi ‘klavuzunda ST/KH yaklaşımının kullanılabilirliğinden bahsedilmiş ancak tam anlamıyla doğrulanmamıştır. (93-96)

Egzersizle iskelet kaslarına kan akışı artarken, PVR düşer, prognostik diğer parametre olan egzersize kan basıncı cevabı, genelde SKB artışı ile seyrederken DKB’ında anlamlı değişiklik olmaz. Egzersize hipotansif yanıt geliştirenlerde genelde 3-damar hastalığı, LAD proksimalini içeren 2-damar hastalığı ya da ana koroner lezyonu tespit edilmiştir. Ancak kadınlarda SKB düşüşü daha az diagnostik önem taşır, çünkü KAH olmasa da kadınlarda sıklıkla hipotansif cevap gelişebilmektedir. (97-98)

Avrupa Kalp Cemiyeti’nin (ESC) 2013 yılında yayınladığı ‘Stabil Koroner Arter Hastalığı Yönetimi Kılavuzu’na göre efor EKG’sinin duyarlılığı %45-50 ve özgüllüğü %85-90 olarak gösterilmiştir. (7) Borque ve ark. yaptığı çalışmada, İKH tanısı için egzersiz EKG'sine ilişkin 147 çalışmanın meta-analizi, %23 ila %100 arasında değişen duyarlılıklar ve 100'e kadar değişen özgüllüklerle ortalama %68'lik bir test duyarlılığı ve %77'lik bir ortalama test özgüllüğü ortaya konulmuştur. (72)

Klinikte yaygın kullanımı olan efor testi olarak adlandırdığımız bu testin, her test gibi yanılma payı olabileceği hesaba katılmalıdır. Yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar akılda tutulmalı ve hastanın klinik özellikleri, fizik muayenesi, biyokimyasal parametreleri ve testi etkileyebilecek diğer tüm faktörler birlikte değerlendirilip sadece test sonucuna göre değerlendirme yapılmamalıdır. Yanlış pozitif sonuçlar efor testi için ileri kardiyak inceleme koroner BT hatta koroner anjiyografiye kadar gidebilmekte hem sağlık sisteminin yanlış ve gereksiz kullanımına neden olmakta hem de hastalar için riskler oluşturmaktadır.

BMJ’da yayınlanan ‘Egzersiz yanlış pozitif ve yanlış negatif yanıt’ isimli çalışmada efor testi sensitivitesi ve spesifitesinin %75-85 arasında değişiklik gösterdiğini bazı durumlarda iskeminin EKG’ye yansımadağı vurgulanmış ve bunun olası sebepleri arasında 1)iskemi alanı elektriksel olarak sessiz bölgede olup kaybolması 2)iskemi sebebi ile oluşan elektriksel gradientin iskeminin geniş bölgeye yayılmasından dolayı karşıt yönde bir elektriksel kuvvet oluşup nötrlenmesi gibi sebeplerle açıklanmıştır ve bunlar ‘false negatif’ yanıtları oluşturmuştur. (34) Aynı yayından ‘false pozitiflik’ için birden fazla sebebi olabileceği, platou fazı ya hızlı repolarizasyondan sonra elektriksel gradientin değişmesi ile ST segment değişiklikleri açıklanmıştır. (34) Aynı zamanda false pozitif yanıtın bir sebebi de atrial repolarizasyon olarak gösterilmiştir. Çalışmalar göstermiştir ki atrial ST segmenti ve atrial T dalgası karşıt yönlüdür. Kalp hızı 70 olan bir bireyde atrial P dalgası ile T dalgasının sonu arasında 450 ms süre vardır. PR segmenti 160 ms, QRS 80 ms olduğu düşünüldüğünde kalan 200 ms ‘lik kısım ST segmentine denk gelmektedir. Pozitif P dalgası, ters atrial ST segmenti ve atrial T dalgası iskemi ile karışabilecek ST depresyonuna sebep olabilir (35,36) .

Fitzgerald ve ark. 2017 yılında efor testindeki yalancı pozitiflik yaratan durumlar hakkında 3000 kişi üzerinde yapmış oldukları araştırmada saptanan 565 ‘ i yanlış pozitif sonuç vermiştir. LVH, HT, KAH, Aritmiler, başta AD olmak üzere kapak hastalıkları ve sistolik KY en sık sebepler arası yer almıştır. Kadın erkek arasında anlamlı bir oransal fark saptanmamıştır. (31)

Fitzgerald ve ark. yaptığı (31) çalışmanın aksine Barolsky ve ark. (83) yaptığı çalışma kadınlarda egzersiz testinin kadınlarda ST depresyonu için bakılan PPD’nin erkeklere göre daha düşük olup sırasıyla kadın ve erkekte %47 ile %77 saptandığı görülmüştür. Aynı çalışmada NPD’ler gruplar arasında %78 ve %81 ‘lik oranla benzer bulunmuştur. Bu da yanlış pozitif yanıtın daha fazla kadınlarda görüldüğü görüşünü desteklemektedir. (83)

Yanlış pozitifliğin kadınlarda fazla görülmesi birkaç sebeple açıklanmıştır. Kadınlarda basal EKG’de ST-T değişiklikleri erkeklerden fazla görülmektedir bu egzersiz testine de yansımaktadır.

Coronary Artery Surgery Study(CASS) çalışması da benzer şekilde ‘false pozitif’ yanıtın kadınlarda erkeklere göre daha fazla görüldüğünü destekler yönde bir çalışmadır. (84)

Egzersiz testi yanlış pozitifliğine yönelik diğer çalışmalar asemptomatik kadın hastalarda yapıldığında ki bunlardan biri St James Women Take Heart Project kohortunda yanlış pozitiflik oranı %6.2 saptanmış, diğer çalışma Lipid Research Clinics Study ‘de oran %4.7 hesaplanmıştır. (85-86)

Östrojenin egzersizle ST segmenti üzerinde digoksin benzeri etki yaptığı ve erkeklere göre kadınlarda potansiyel ST depresyonu yaratacak faktör olduğu düşünülmektedir. KAH olmasa bile ST değişiklikleri Grzybowski ve ark. yaptığı çalışmada (79) gösterilmiştir.

Sağlıklı bireylerde östrojenin indüklediği eforla ST depresyonu bilindiği gibi iskemik olmayan mekanizmalarla olabilmektedir. (80)

Başka bir Bruce protokolüne göre yapılan efor testiyle yapılan çalışmada,50 postmenaposal dönemde sağlıklı, KAH olmayan kadın dahil edilmiştir. 37 hasta(%79) ‘nın efor testi normalken,10 hasta(%21) ‘nın efor testi pozitif saptanmış. Hormon replasman tedavisi(östrojen yerine koyma) başlandıktan sonra normal efor testi 27 hastaya düşerken, pozitif efor testi sonucu artmıştır.10 hastanın efor testi negatifken tedavi sonrası pozitifleşmiştir. Bu sonuçlara göre östrojen tedavisi alan her 5 kadından 1 inde (%20)

yanlış pozitif sonuç görülmektedir. (81) Morise. ve ark., daha önce östrojenin egzersiz stres testi üzerinde ST değişiklikleri yaptığını göstermiştir. (82)

Östrojenin ST depresyonu oluşturtmasındaki. Mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır. Bir teori östrojenin yarattığı vasokonstriksiyonun vasküler periferik direnci arttırdığı ve bunun da anormal ST cevabı yarattığı üzerinedir.

Östrojen ve diğer reproduktif organ hormonlarının KV sistem dahil olmak üzere diğer sistemler üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Östrojenin net etkisi koroner arterler ve periferik arterlerde vazodilatasyondur ve bu etki progesteron tarafından antagonize edilmektedir. Östrojenin indüklediği vazodilatasyon çeşitli mekanizmlar ile açıklanmaya çalışılmıştır ki bunlar temelde kalsiyum antagonizması, sempatik tonusun değişmesi, konverting enzim inhibisyonudur. (73-77)

Endojen ve eksojen östrojen kullanımı olan sağlıklı kadın bireylerde ST depresyonu görülebilmektedir. (38,39) Başka bir çalışmada ise kandaki E2 seviyesi düşüklüğünde KVH prevalansında artış görüldüğü kaydedilmiştir. (78) Bu durum da vücudun kendi hormonal sisteminde bulunan hormonların böyle bir etki yaratıp yaratmadığı çalışmamızın primer sonlanımlarını oluşturmaktadır.

Klinik pratikte miyokard hasarını göstermede gold standard serolojik test olan kardiyak troponin(cTn) değerlendirilmesidir.

Kardiyomiyosit herhangi bir stres ile karşılaştığında membran permeabilitesi artarak cTn molekülleri dolaşıma katılır. İskemi sonrası cTn fragmentasyonu gerçekleşir. Artan membran geçirgenliği yoluyla kanda troponin komplekslerinin daha küçük parçaları saptanmaktadır. cTnI ve cTnT fragmanlarının boyutunu sırasıyla 24'ten 15 kDa'ya ve 35'ten 25 kDa'ya düşmektedir ve bu da onların zardan daha kolay geçebilmelerini sağlar. Maraton koşucusundan alınan yarış sonrası serum örneklerinde yalnızca küçük cTnT fragmanları (<18 kDa) bulunduğundan daha küçük fragmanların egzersiz veya iskemi ile ilişkili kardiyak stres ile dolaşıma sızabileceğini, oysa daha büyük fragmanların miyokard enfarktüsünden sonra zarın tahrip olmasıyla dolaşıma sızabileceğini düşündürmektedir. (63,64) Bu bağlamda troponinin ölçülen birimi de anlam ve önem taşımaktadır. Bu bahsedilen çalışmaların çoğu hayvan deneylerinden oluşmaktadır, daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Ülkemizde yaygın olarak kullanılan ve bizim de çalışmamızda kullandığımız hsTn ile yapılmıştır. Hayvan çalışmalarının da gösterdiği gibi troponin kanda saptanan

fragmanları ve referans değerleri bireye ve klinik duruma göre farklılık gösterdiğinden daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Akut ya da kronik olarak yükselmiş troponin değerleri İKH için risk taşımakta olduğu, bir çok çalışma ile günümüze kadar ortaya konmuştur. Egzersizin kalp sağlığı için faydaları bilinmekle birlikte, egzersiz sonrası bazı bireylerde egzersiz ilişkili troponin arttığı ve üst referans limitlerini aştığı gösterilmiştir. Egzersiz ilişkili artan troponin seviyelerinin fizyolojik ya da patolojik bir durum olabileceği halen tartışılmaktadır. Şimdiye kadarki çalışmalarda bunun benign bir durum olduğu düşünülmekte iken son çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermeye başlamıştır. (45,46) Bizim çalışmamız ise egzersiz ilişkili troponinin referans sınırlar içinde bile olsa değişikliği ve altında yatan mekanizmaları anlamaya yönelik bir araştırma niteliğindedir.

Bu durumun subklinik kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olup olamayacağını başka bir tartışma konusudur.

Sağlıklı bireylerde egzersiz ilişkili troponin artışı hala net olmayan bir konudur ve bazı çalışmalara göre miyokardial hassasiyeti ifade etmektedir. Kısa ve ya uzun egzersiz sonrası altta yatan hastalık öyküsü (kronik böbrek hasarı, kardiyovasküler hastalık gibi) olan bireylerde troponin artışları daha fazla saptanmıştır. Birçok çalışmadan egzersiz ile indüklenen troponin değerleri incelenmiştir. Bunlardan biri 30-55 km arası yürüyüş sonrasında karşılaştırılan gruplarda cTnI değerleri incelenmiş ve tüm gruplarda artmış bulunmuş ancak KVH olanlarda referans değere göre artışın daha fazla sıklıkta olduğu gösterilmiştir. (61)

Kardiyak troponin artışı ihtiyaç iskemisinin bir belirtici olabilir ancak bazı çalışmalar ise yukarıda bahsedilenin aksine egzersiz ilişkili troponin artışı ile KVH arasında anlamlı ilişki gösterememiştir. Kısa süreli egzersiz ile kardiyak troponinde değişiklik göstermemişlerdir. Bu konuda halen araştırmalar devam etmektedir. (62)

2008-2016 yıllarını kapsayan bir meta-analizde klinik fiziksel egzersiz testinde egzersiz sonrası troponinde ılımlı bir artış saptanmıştır. Bu sonuçlar egzersizden hemen sonra troponin pik yapmadan kan alınması ve egzersiz yoğunluğu ve total egzersiz süresinin troponin değerini arttıracak ölçüde yapılmamasına bağlanmıştır. (62)

5.1. KISITLILIKLAR

Daha önce yapılan testler false pozitiflik oranının kadınlarda erkeklere göre daha fazla olduğunu göstermiştir ancak bizim çalışmamızda spesifik bir grup olan kadınlarda hormonal etkiler incelendiği için cinsiyet faktörü incelenememiştir.

Çalışmamız menstrüal döngüsü düzenli devam eden kadınlar alınmıştır. Bilindiği üzere egzersiz fizyolojisinin kadınlarda farklılıklar göstermektedir. Ancak kanama dönemi uzunlukları, bireysel hormon düzeylerindeki değişkenlik kadınlar arasında farklı olabilmektedir bu kısıtlılığı en aza indirmek için kan hormon düzeyleri (E2, FSH, LH, Progesterone) eş zamanlı 2 dönemde de incelenmiştir.

Hastalar 2 kez efor testine çağırılması ve kan alınması sebebi ile gönüllü sayısının az olması kısıtlılıklarımızdan bir diğerini oluşturmaktadır.

Egzersiz sırasında EKG’de oluşan ST çökmesinin görülebileceği, sağlıklı bireylerde yanlış pozitiflik yaratacak ST depresyonlarının olabileceği hipotezi üzerine olan çalışmamızda, hastalarda kötü prognostik bulguların hiç biri görülmemesine rağmen bazı hastalara semptom sorgusuna göre Koroner BT anjiyografi planlandı. Hastanemizdeki yoğunluk sebebi ile koroner BT ‘leri henüz sonuçlanmamış hastalar bulunmaktadır.

Egzersiz testi normal saptanan sonuçlar bireyler içerisinde, fonksiyonel ya da anatomik değerlendirme ile KAH görüntülenememiş olsa da mikrovasküler disfonksiyonu dışlanamamaktadır. Bu durumlar çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmakta ve ilerideki çalışmalara yön verici olmaktadır.

5.2. SONUÇ

İskemik kalp hastalıkları ülkemizde ve dünyada giderek artarak önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olmaya devam etmektedir. Primer koruma amaçlı yapılan bir çok test hekimlere günlük pratikte KVH olasılığı hakkında bilgiler sunmaktadır. Bu testlerden biri olan egzersiz EKG testi sonucunda sağlıklı bireylerde de ST depresyonu görülebilmektedir. Bu testler yanlış pozitif sonuçlar olarak değerlendirilmektedir. Bu durumun oluşmasında, kadınlarda egzersiz fizyolojisinin menstrüal siklusa etkilenebilirliği araştırılmıştır. Menstrüal kanama dönemine denk gelen ‘erken foliküler faz’ ve adet kanaması sonrası döneme denk gelen ‘geç foliküler faz’ lar arasında, kanda östrojen hormonu hakimiyeti ile sistemik vazodilatasyon ve periferik vasküler dirençteki değişikliklere bağlı olarak farklı düzeylerde ST depresyonu saptanmış olabileceği düşünülmüştür. Primer sonlanım noktasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanamamış

olsa da sekonder sonlanım noktalarımızdan biri olan ‘yüksek duyarlılıklı TnI’ iki dönemden yalnızca erken foliküler fazda, egzersiz öncesi ve sonrası değerleri anlamlı farklılık göstermiştir. Bu durumun ise östrojen hormonu yokluğunda troponinin egzersiz stresi ile artarak, kardiyak hasar göstergesi olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamız bu yönüyle pre-menapozal dönemde KVH açısından koruyucu olması ile bilinen estradiol (E2) hormonunun menstrüal siklus içerisinde kardiyovasküler hasar ile ilişkisinin olabilirliğine kardiyak biyobelirteç olan troponinde yükselme ile ışık tutmaya çalışmıştır.



6. KAYNAKÇA

1. Members TF, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Euro Heart J* 2013;34(38):2949-3003.
2. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *European heart journal*. 2013;34(38):2949-3003.
3. Onat A, Dursunoglu D, Kahraman G, Ökçün B, Dönmez K, İbrahim KELEŞ U, ve ark. Türk Erişkinlerinde Ölüm ve Koroner Olaylar: TEKHARF Çalışması Kohortunun 5-yıllık Takibi. *Türk Kardiyol Dern Arş*.1996;24:8-15
4. Griffin B.P. (2021). *Manual of Cardiovascular Medicine*, Wolters Kluver
5. Akutsu Y, Shinozuka A, Nishimura H, Li HL, Huang TY, Yamanaka H, Takenaka H, Munechika H, Katagiri T. Significance of ST-segment morphology noted on electrocardiography during the recovery phase after exercise in patients with ischemic heart disease as analyzed with simultaneous dual-isotope single photon emission tomography. *Am Heart J*. 2002;144:335–342.
6. Mendelsohn, M. & R.H. KARAS. 1999. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N. Engl. J. Med*. 340: 1801–1811.
7. Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, Townsend N. *European Cardiovascular Disease Statistics 2017*. Brussels: European Heart Network.
8. *European Heart Journal* (2002) 23,1153–1176, Task force on the management of chest pain Members: L. Erhardt (Chairman), J. Herlitz (Secretary), L. Bossaert, M. Halinen, M. Keltai, R. Koster, C. Marcassa, T. Quinn and H. van Weert
9. Yusuf S, Pearson M, Sterry H et al. The entry ECG in the early diagnosis and prognostic stratification of patients with suspected acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1984; 5: 690–6.
10. Karlson BW, Herlitz J, Wiklund O, Richter A, Hjalmarson Ar . Early prediction of acute myocardial infarction from clinical history, examination and electrocardiogram in the emergency room. *Am J Cardiol* 1991; 68: 171–5.
11. Androulakis A, Aznaouridis KA, Aggeli CJ, Roussakis GN, Michaelides AP, Kartalis AN et al. Transient ST-segment depression during paroxysms of atrial fibrillation in otherwise normal individuals: relation with underlying coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1909– 1911
12. Daly C, Norrie J, Murdoch DL, Ford I, Dargie HJ, Fox K. The value of routine noninvasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *Eur Heart J* 2003;24:532–540
13. Detrano R, Gianrossi R, Frochlicher V. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research. *Prog Cardiovasc Dis* 32:173-206,1989.
14. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, Arena R, Balady GJ, Bittner VA, et al. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;128(8):873-934.
15. Rehman S, Khan A, Rehman A. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): May 8,2022. Physiology, Coronary Circulation. [PubMed]
16. Crystal GJ, Pagel PS. Right Ventricular Perfusion: Physiology and Clinical Implications. *Anesthesiology*. 2018 Jan;128(1):202-218.

17. Kawano, Hiroaki; Motoyama, Takeshi; Ohgushi, Masamichi; Kugiyama, Kiyotaka; Ogawa, Hisao; Yasue, Hirofumi (2001). Menstrual Cyclic Variation of Myocardial Ischemia in Premenopausal Women with Variant Angina. *Annals of Internal Medicine*,135(11),977–.
18. Wu, S. C.; Secchi, M. B.; Radice, M.; Giagnoni, G.; Sachero, A.; Oltrona, L.; Morosini, P.L.; Folli, G. (1981). Sex differences in the prevalence of ischemic heart disease and in the response to a stress test in a working population. *European Heart Journal*
19. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *JAMA*. 2009 May 20;301(19):2024-35. doi: 10.1001/jama.2009.681. PMID: 19454641.
20. Xanne Janse de Jonge¹, Belinda Thompson¹, and Ahreum Han² ¹ Faculty of Science, The University of Newcastle, Ourimbah, AUSTRALIA; and ² Ruhr University Bochum, Bochum, GERMANY
21. Landgren BM, Unden AL, Diczfalussy E. Hormonal profile of the cycle in 68 normally menstruating women. *Acta Endocrinol*. 1980;94(1):89–98.
22. McGovern PG, Myers ER, Silva S, et al. Absence of secretory endometrium after false-positive home urine luteinizing hormone testing. *Fertil Steril*. 2004;82(5):1273–7.
23. Chatterton RT, Mateo ET, Hou N, et al. Characteristics of salivary profiles of oestradiol and progesterone in premenopausal women. *J Endocrinol*. 2005;186(1):77–84.
24. Delfs TM, Klein S, Fottrell P, Naether OG, Leidenberger FA, Zimmermann RC. 24-hour profiles of salivary progesterone. *Fertil Steril*. 1994;62(5):960–6.
25. Horvath SM, Drinkwater BL. Thermoregulation and the menstrual cycle. *Aviat Space Environ Med*. 1982;53(8):790–4.
26. Marshall J. Thermal changes in the normal menstrual cycle. *BMJ*. 1963;1(5323):102–4.
27. Bauman JE. Basal body temperature: unreliable method of ovulation detection. *Fertil Steril*. 1981;36(6):729–33.
28. Schaumberg MA, Jenkins DG, Janse de Jonge XAK, Emmerton LM, Skinner TL. Three-step method for menstrual and oral contraceptive cycle verification. *J Sci Med Sport*. 2017;20(11):965–9.
29. Girija B, Veeraiah S. Effect of different phases of menstrual cycle on physical working capacity in Indian population. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2011;55(2):165–9.
30. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, Kirby A, Sourjina T, Peto R, Collins R, Simes R; Cholesterol Treatment Trialist (CTT) Collaborators. Efficacy and safety and cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-1278
31. Fitzgerald BT, Scalia WM, Scalia GM. Female False Positive Exercise Stress ECG Testing - Fact Versus Fiction. *Heart Lung Circ*. 2019 May;28(5):735-741. doi: 10.1016/j.hlc.2018.02.010. Epub 2018 Mar 7.
32. Algranati D, Kassab GS, Lanir Y. Why is the subendocardium more vulnerable to ischemia? A new paradigm. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;300(3): H1090–100.
33. Fletcher GF, Flipse TR, Kligfield P, Malouf JR. Current status of ECG stress testing. *Curr Probl Cardiol*. 1998;23(7):353–423
34. Gettes LS, Sapin P. Concerning falsely negative and falsely positive electrocardiographic responses to exercise. *Br Heart J* 1993;70:205–7.
35. Sapin PM, Koch G, Blauwet MB, McCarthy JJ, Hinds SW, Gettes LS. Identification of false positive exercise tests with use of electrocardiographic criteria: A possible role for atrial repolarization waves. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:127-35.
36. Ellestad MH. Role of atrial repolarization in false positive exercise tests. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:136-7.
37. Sketch MH, Mohiuddin SM, Lynch JD, Zenecka AE, Runco V. Significant Sex Differences in the Correlation of Electrocardiographic Exercise Testing and Coronary Arteriograms. *Am J Cardiol* 1975;36:169–73.
38. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 10 ed, Philadelphia: Saunders; 2015.

39. Textbook of Cardiovascular Medicine, 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
40. Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, et al. Exercise standards: A statements for health professionals from the American Heart Association. *Revised Circulation* 1995;91:580–632.
41. Okin, PM, Kligfield, P. Heart rate adjustment of ST segment depression and performance of the exercise electrocardiogram: a critical evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1726.
42. Gibbons, RJ, Balady, GJ, Bricker, JT, et al. 2002 ACC/AHA guideline update for exercise testing. *Circulation*. 2002;106:1883.
43. Naughton, J, Sevellus, G, Balke, B. Physiologic responses of normal and pathologic subjects to a modified work capacity test. *J Sports Med* 1963;31:201.
44. Lauer M, Mehta R, Pashkow F, et al. Association oh chronotropic incompetans with echocardiographic ischemia and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1280–1286.
45. Shave R, Baggish A, George K, Wood M, Scharhag J, Whyte G, Gaze D, Thompson PD. Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:169–176. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.037
46. Donaldson JA, Wiles JD, Coleman DA, Papadakis M, Sharma R, O'Driscoll JM. Left ventricular function and cardiac biomarker release-the influence of exercise intensity, duration and mode: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*. 2019; 49:1275–1289. doi: 10.1007/s40279-019-01142-5
47. Clarke et al. (1995) Clarke MSF, Caldwell RW, Chiao H, Miyake K, McNeil PL. Contraction-induced cell wounding and release of fibroblast growth factor in heart. *Circulation Research*. 1995;76(6):927–934.
48. McNeil & Khakee (1992) McNeil PL, Khakee R. Disruptions of muscle fiber plasma membranes. Role in exercise-induced damage. *The American Journal of Pathology*. 1992;140(5):1097–1109.
49. Nie et al. (2010) Nie J, Close G, George KP, Tong TK, Shi Q. Temporal association of elevations in serum cardiac troponin T and myocardial oxidative stress after prolonged exercise in rats. *European Journal of Applied Physiology*. 2010;110(6):1299–1303. doi: 10.1007/s00421-010-1604-6.
50. Nie et al. (2016) Nie J, George K, Duan F, Tong TK, Tian Y. Histological evidence for reversible cardiomyocyte changes and serum cardiac troponin T elevation after exercise in rats. *Physiological Reports*. 2016;4(24):e13083. doi: 10.14814/phy2.13083.
51. Sahlin (1980) Sahlin EHK. Acid–base balance during exercise. *Exercise and Sport Sciences Reviews*. 1980;8(1):41–128. doi: 10.1249/00003677-198000080-00005.
52. Bleier et al. (1998) Bleier J, Vorderwinkler KP, Falkensammer J, Mair P, Dapunt O, Puschendorf B, Mair J. Different intracellular compartmentations of cardiac troponins and myosin heavy chains: a causal connection to their different early release after myocardial damage. *Clinical Chemistry*. 1998;44(9):1912–1918. doi: 10.1093/clinchem/44.9.1912
53. Starnberg et al. (2014) Starnberg K, Jeppsson A, Lindahl B, Hammarsten O. Revision of the troponin T release mechanism from damaged human myocardium. *Clinical Chemistry*. 2014;60(8):1098–1104. doi: 10.1373/clinchem.2013.217943.
54. Siegel AJ, Silverman LM, Evans WJ. Elevated skeletal muscle creatine kinase MB isoenzyme levels in marathon runners. *JAMA*. 1983; 250:2835–2837.
55. Shave R, George KP, Atkinson G, Hart E, Middleton N, Whyte G, Gaze D, Collinson PO. Exercise-induced cardiac troponin T release: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2007; 39:2099–2106. doi: 10.1249/mss.0b013e318153ff78
56. Fortescue EB, Shin AY, Greenes DS, Mannix RC, Agarwal S, Feldman BJ, Shah MI, Rifai N, Landzberg MJ, Newburger JW, et al. Cardiac troponin increases among runners in the Boston Marathon. *Ann Emerg Med*. 2007; 49:137–43,143.e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2006.09.024
57. Zhang J, Knapton A, Lipshultz SE, Weaver JL, Herman EH. Isoproterenol-induced cardiotoxicity in Sprague Dawley rats: correlation of reversible and irreversible myocardial injury with release of cardiac troponin T and roles of iNOS in myocardial injury. *Toxicol Pathol*. 2008;36:277–278. doi: 10.1177/0192623307313010 [Crossref](#). [PubMed](#).
58. Hickman PE, Potter JM, Aroney C, Koerbin G, Southcott E, Wu AH, Roberts MS. Cardiac troponin may be released by ischemia alone, without necrosis. *Clin Chim Acta*. 2010;411:318–323. doi: 10.1016/j.cca.2009.12.009 [Crossref](#). [PubMed](#).

59. Hammarsten O, Mair J, Möckel M, Lindahl B, Jaffe AS. Possible mechanisms behind cardiac troponin elevations. *Biomarkers*. 2018;23:725–734. doi: 10.1080/1354750X.2018.1490969
60. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Circulation*. 2018;138:e618–e651.
61. Aengevaeren VL, Hopman MTE, Thompson PD, Bakker EA, George KP, Thijssen DHJ, Eijssvogels TMH. Exercise-induced cardiac troponin I increase and incident mortality and cardiovascular events. *Circulation*. 2019;140:804–814. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041627
62. Samaha E, Avila A, Helwani MA, Ben Abdallah A, Jaffe AS, Scott MG, Nagele P. High-sensitivity cardiac troponin after cardiac stress test: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2019;8:e008626. doi: 10.1161/JAHA.118.008626
63. McDonough JL, Arrell DK, Van Eyk JE. Troponin I degradation and covalent complex formation accompanies myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circ Res*. 1999; 84:9–20. doi: 10.1161/01.res.84.1.9
64. Vroemen WHM, Mezger STP, Masotti S, Clerico A, Bekers O, de Boer D, Mingels A. Cardiac troponin T: only small molecules in recreational runners after marathon completion. *J Appl Lab Med*. 2019; 3:909–911. doi: 10.1373/jalm.2018.027144
65. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116(11):1242-9.
66. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *Jama*. 2010;304(22):2503-12.
67. deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Zhan M, et al. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *Jama*. 2010;304(22):2494-502.
68. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R, Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clinical chemistry*. 1999;45(7):1104-21.
69. Newby LK, Gibler WB, Christenson RH, Ohman EM. Serum Markers for Diagnosis and Risk Stratification in Acute Coronary Syndromes. In: Cannon CP, editor. *Management of Acute Coronary Syndromes*. Totowa, NJ: Humana Press; 1999. p. 147- 71.
70. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation*. 2000;102(11):1216-20.
71. Xingping Kang, MD, MD, Daniel S. Berman, MD, Howard C. Lewin. MD, Romalisa Miranda, BS, Flaluca Agafitei, MD, Ishaq Cohen, PhD, John D. Friedman, MD, and Guido Germano. PhD, Comparative localization of myocardial ischemia by exercise electrocardiography and myocardial perfusion SPECT.
72. Jamieson M. BourqueMD, George A.Beller, Value of Exercise Stress Electrocardiography for Risk Stratification in Patients with Suspected or Known Coronary Artery Disease in the Era of Advanced Imaging Technologies.
73. Rosano GM, Sarrel PM, Chierchia SL. Medoxyprogesteron but not natural progesterone reverses the beneficial effect of estradiol 17- beta on exercise induced myocardial ischaemia. *Circulation* 1996; 91:1-18.
74. Collins P, Shay J, Jiang C, et al. Nitric oxide accounts for dose dependent oestrogen-mediated coronary relaxation following acute estrogen withdrawal. *Circulation* 1994;90:1964-8.
75. Zhang F, Ram JL, Standley PL, et al. 17-B oestradiol attenuates voltage-dependent Ca currents in A7r5 vascular smooth muscle cell line. *Am J Physiol* 1994;266:975-80.
76. Rosano G, Patrizi R, Leonardo F, et al. Effects of estrogen replacement therapy on heart rate variability and heart rate in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1997;80:815-7.

77. Proudler A, Ahmed A, Crook D, et al. Hormone replacement therapy and serum angiotensin converting enzyme activity in postmenopausal women. *Lancet* 1993;342:89-90.
78. Clark PI, Glasser SP, Lyman GH, et al. Relation of results of exercise stress test in young women to phases of the menstrual cycle. *Am J Cardiol* 1988;61:197-9.
79. Adam Grzybowski, How to improve noninvasive coronary artery disease diagnostics in premenopausal women?:The influence of menstrual cycle on ST depression, left ventricle contractility, and chest pain observed during exercise echocardiography in women with angina and normal coronary angiogram, doi.org/10.1016/j.ahj.2008.08.014.
80. Henzlova MJ, Croft LB, Diamond JA. Effect of hormone replacement therapy on the electrocardiographic response to exercise. *J Nucl Cardiol* 2002;9:385-7.
81. Karen S. Rovang, MD, Effect of Estrogen on Exercise Electrocardiograms in Healthy Postmenopausal Women . *The American Journal of Cardiology* Vol. 86 August 15,2000
82. Morise AP, Dalal JN, Duval RD. Frequency of oral estrogen replacement therapy in women with normal and abnormal exercise electrocardiograms and normal coronary arteries by angiogram. *Am J Cardiol* 1993;72:1197–1199.
83. Barolsky SM, Gilbert CA, Faruqui A, et al. Differences in electrocardiographic response to exercise of women and men: a non-Bayesian factor. *Circulation* 1979;60:1021-7.
84. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al. Exercise stress testing. Correlations among history of angina, ST-segment response and prevalence of coronary-artery disease in the coronary artery surgery study (CASS). *N Engl J Med* 1979;301:230-5.
85. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, et al. Exercise capacity and the risk of death in women: the St James women take heart project. *Circulation* 2003;108:1554-9.
86. Mora S, Redberg RF, Cui Y, et al. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all-cause death in asymptomatic women: a 20-year follow-up of the lipid research clinics prevalence study. *JAMA* 2003;290:1600-7.
87. McNeer JF, Margolis JR, Lee KL, et al. The role of the exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease. *Circulation* 1978;57:64-70.
88. Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al. Prognostic importance of a clinical profile and exercise test in medically treated patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984;3:772-9.
89. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, Jr, et al. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1987;106:793-80
90. Gordon DJ, Ekelund LG, Karon JM, et al. Predictive value of the exercise tolerance test for mortality in North American men: the lipid research clinics mortality follow-up study. *Circulation* 1986;74:252-61.
91. Gulati M, Black HR, Shaw LJ, et al. The prognostic value of a nomogram for exercise capacity in women. *N Engl J Med* 2005;353:468-75.
92. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, et al. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA* 1999;281:524-9.
93. Kardash M, Elamin MS, Mary DA, et al. The slope of ST segment/heart rate relationship during exercise in the prediction of severity of coronary artery disease. *Eur Heart J* 1982;3:449-58.
94. Okin PM, Kligfield P. Gender-specific criteria and performance of the exercise electrocardiogram. *Circulation* 1995;92:1209-16.
95. Kligfield P, Ameisen O, Okin PM. Heart rate adjustment of ST segment depression for improved detection of coronary artery disease. *Circulation* 1989;79:245-55.
96. Kligfield P, Okin PM, Goldberg HL. Value and limitations of heart rate-adjusted ST segment depression criteria for the identification of anatomically severe coronary obstruction: test performance in relation to method of rate correction, definition of extent of disease, and beta-blockade. *Am Heart J* 1993;125:1262-8.
97. McHam SA, Marwick TH, Pashkow FJ, et al. Delayed systolic blood pressure recovery after graded exercise: an independent correlate of angiographic coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:754-9.

98. Levites R, Baker T, Anderson GJ. The significance of hypotension developing during treadmill exercise testing. *Am Heart J* 1978;95:747-53.



EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAY FORMU

KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)					
KARAR FORMU					
AYI:		Tarih: 22.02.2023			
ONU: Etik Kurulu Kararı					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Kadınlarda treadmill egzersiz testinin kardiyak troponin ile ilişkisi ve sonuçlarına menstrual döngünün etkisi			
ARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU					
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu			
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	TELEFON				
	FAKS				
	E-POSTA				
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kardiyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLİCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik çalışması		☐			
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☒			
Retrospektif	☐				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarifi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama	
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2023/0129	Tarih: 22.02.2023			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 22.02.2023

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI

Kadınlarda treadmill egzersiz testinin kardiyak ile ilişkisi ve sonuçlarına menstrual döngünün

VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Tıbbi Uygulamalar (ICH-GCP) Kılavuzu

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Öroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Doç. Dr. Hacer Hıran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Dr Öğretim Üyesi Ergül Demirçivi	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐
Saliha Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

EK-2: ORJİNALLİK BEYAN FORMU

The similarity index by Turnitin

ORIGINALITY REPORT

5%	5%	1%	1%
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	acikbilim.yok.gov.tr Internet Source	4%
2	jakenmedical.com Internet Source	<1 %
3	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Student Paper	<1 %
4	docplayer.biz.tr Internet Source	<1 %
5	www.utsakcongress.com Internet Source	<1 %
6	Submitted to University of Lincoln Student Paper	<1 %
7	search.trdizin.gov.tr Internet Source	<1 %
8	turkhijyen.org Internet Source	<1 %
9	www.istanbulmedicaljournal.org Internet Source	<1 %

10	www.reportworld.co.kr Internet Source	<1 %
11	www.tayfunguler.com Internet Source	<1 %
12	Pavani Nathala, Vidyulata Salunkhe, Harideep Samanapally, Qian Xu et al. "Electrocardiographic Features and Outcome Correlations in 124 Hospitalized COVID-19 Patients with Cardiovascular Events", Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2022 Publication	<1 %
13	acikerisim.uludag.edu.tr Internet Source	<1 %
14	elitemedicalmall.com Internet Source	<1 %
15	openaccess.bezmialem.edu.tr Internet Source	<1 %
16	www.inter-nauka.com Internet Source	<1 %
17	www.jove.com Internet Source	<1 %
18	Ercan, Suleyman, Orhan Ozer, Fethi Yavuz, Mehmet Kaplan, Mehmet Alici, Burcu Gunsoy, Gokhan Altunbas, Fuat Basanalan, and Vedat Davutoglu. "Clinical, laboratory and	<1 %

Echocardiographic features of patients with pericardial effusion in Gaziantep Regions", Gaziantep Medical Journal, 2013.

Publication

19

Gulcan, Ali, Mustafa Karakas, Refik Altekin, Sinan Ozbek, Baris Akdemir, and Huseyin Yilmaz. "Relation of left atrial volume index with subclinical atherosclerosis at patients with metabolic syndrome", Gaziantep Medical Journal, 2013.

Publication

<1 %

20

koreascience.or.kr

Internet Source

<1 %

21

Filiz Demirdağ, Esma Nur Kolbaşı, Gözde Balkaya Aykut, Kübra Yıldız Güler et al. "Nutritional status as a mediator between the age-related muscle loss and frailty in community-dwelling older adults", Archives of Gerontology and Geriatrics, 2022

Publication

<1 %