

ارزیابی متغیرهای تست ورزش در تشخیص و پیشگویی شدت بیماری عروق کرونر به روش تحلیل ممیزی

رضاعلی محمدپور تهمتن (M.Sc.)*
 محمود محمودی (Ph.D.)*
 عزیزا... معماریان (Ph.D.)*
 غلامرضا بابایی (Ph.D.)*
 اسدا... محسنی (M.D.)*

چکیده

سابقه و هدف: یکی از روش‌های مهم برای تشخیص و پیشگویی شدت بیماری عروق کرونر استفاده از تست ورزش است. برای ارزیابی دقت این روش تشخیصی اندازه‌های مختلفی گزارش شده است که نیاز به بررسی بیشتری دارد. به دلیل ماهیت داده‌های مربوط به بیماری عروق کرونر و تست تشخیصی که بعضی از آنها مبهم و نادقیق (فازی) هستند روش تحلیل ممیزی در حالت فازی مورد استفاده قرار می‌گیرد. هدف از این مطالعه ارزیابی نقش هر یک از متغیرهای تست ورزش و ترکیب آنها در تشخیص بیماری عروق کرونر و پیشگویی شدت آن از طریق تحلیل ممیزی می‌باشد که در هر دو حالت فازی و ممیزی کلاسیک مقایسه می‌شود.

مواد و روش‌ها: بیمارانی که به بخش آنژیوگرافی بیمارستان امام خمینی ساری در نیمه دوم ۷۹ و ۹۰ ماه اول سال ۸۰ مراجعه کردند و در فاصله کمتر از یک ماه مورد تست ورزش و آنژیوگرافی عروق کرونر قرار گرفتند، گروه مورد مطالعه را تشکیل می‌دادند. تعداد ۱۲۵ نفر که شرایط لازم را داشته‌اند، به صورت تصادفی انتخاب شدند. متغیرهای تست ورزش در مورد آنها ثبت شده و با نتایج آنژیوگرافی به روش تحلیل ممیزی مورد مقایسه قرار گرفت. یافته‌ها: از مجموع ۱۲۵ بیمار که نتایج تست ورزش در آنها مثبت گزارش شده است، تعداد ۲۴ نفر (۱۹/۲ درصد) بر اساس نتایج آنژیوگرافی عروق کرونر طبیعی و تعداد ۱۰۱ نفر (۸۰/۸ درصد) از یک تا سه رگ با تنگی بالای ۵۰ درصد داشته‌اند. غیر از متغیرهای تست ورزش، دو متغیر سن و جنس نیز مورد بررسی قرار گرفت که میانگین سن افراد مورد مطالعه در دو گروه مذکور اختلاف معنی‌داری نداشته است ولی نسبت بیماران طبیعی به بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر در دو جنس متفاوت بود. مهمترین متغیرهای تست ورزش که به روش تحلیل ممیزی فازی بیشترین اثر را در طبقه‌بندی بیماران و تعیین شدت بیماری داشته‌اند عبارتند از: دپرسیون قطعه ST، شاخص ST/HR و Δ HR و ماگزیمم زمان تست ورزش.

استنتاج: بر اساس نتایج مطالعه حاضر، مشخص شده است که بیشترین میزان دقت تست ورزش در تشخیص و پیشگویی شدت بیماری عروق کرونر به متغیرهای دپرسیون قطعه ST، شاخص ST/HR و Δ HR بستگی دارد که در صورت استفاده ترکیبی از آنها، معادلات ممیزی قدرت تشخیص و طبقه‌بندی را افزایش می‌دهند. بقیه متغیرها ارزش کمتری دارند. این نتایج با استفاده از روش ممیزی کلاسیک و نیز با دقت طبقه‌بندی کمتری به دست آمده است.

واژه‌های کلیدی: الکتروکاردیوگرام، تست ورزش، بیماری عروق کرونر، تحلیل ممیزی، تحلیل

ممیزی فازی

✉ ساری - خیابان وصال شیرازی - دانشکده بهداشت
 *** دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران
 ***** دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

* عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
 ** استادیار دانشگاه تربیت مدرس
 *** دانشیار دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه

مجموعه‌های فازی که در سال ۱۹۶۵ به وسیلهٔ پروفیسور لطفی عسگرزاده دانشمند ایرانی تبار ارایه گردید، بر اساس بعضی از تحقیقات جهت طبقه‌بندی و تشخیص بیماری‌های قلبی مناسب خواهد بود (۱۰،۹،۸،۷). لذا تصمیم گرفتیم در مقاله حاضر نتایج ممیزی را در حالت فازی تعمیم دهیم.

مواد و روش‌ها

بیمارانی که در شرح حال بالینی مشکوک به بیماری ایسکمیک قلبی یا تنگی عروق کرونر هستند، نامزد انجام تست ورزش به صورت Treadmill (نوار متحرک) یا دوچرخه می‌باشند. در این تحقیق از بیماران به روش Treadmill تست ورزش به عمل آمد. در این روش اغلب با استفاده از پروتکل Bruse بیماران را در ۴ مرحله که در هر مرحله شیب و سرعت نوار متحرک تغییر می‌یابد، تحریک می‌کنند (۱۱،۱۲).

بیمارانی که براساس یافته‌های تست ورزش غیرطبیعی تلقی می‌شوند نامزد انجام آنژیوگرافی عروق کرونر هستند که روشی تهاجمی (Invasive) می‌باشد. در این روش که به طرق مختلف انجام می‌گیرد با استفاده از کاتترهای خاص و بی‌حسی موضعی منطقه شریان فمورال یا براکیال به فیلم‌برداری از عروق کرونر در زوایای مختلف پرداخته می‌شود تا تنگی‌های عروق کرونر مشخص شود. همچنین در این روش می‌توان شدت و گستردگی تنگی را تعیین نمود. لازم به ذکر است در اغلب مراکز دنیا از جمله مرکز مورد مطالعه ما، روش فمورال (Femoral approach) یعنی روش Seldinger به کار می‌رود.

گروه مورد مطالعه بیمارانی بودند که در نیمه دوم سال ۷۹ و نه ماهه اول سال ۸۰ ضمن انجام تست ورزش در بیمارستان امام خمینی ساری در طی دوره یک ماهه مورد آنژیوگرافی کرونری قرار گرفتند که تعداد ۱۲۵

غالباً از عوامل خطر مرتبط با بیماری‌های ایسکمی قلبی واقف هستیم ولی به دلیل الگوهای مختلفی که این بیماری‌ها ممکن است از نظر علائم داشته باشند تشخیص آنها را مشکل و گاهی اوقات خیلی نامطمئن می‌سازد (۱). یکی از روش‌های مهم برای تشخیص این بیماری‌ها تست ورزش است که روشی غیر تهاجمی، ساده و کم‌هزینه بوده و در مقایسه با روش‌های تهاجمی عوارض کمتری دارد (۲). اما به دلیل گزارش‌های مختلفی که در زمینه میزان حساسیت و ویژگی تست ورزش وجود دارد (۱،۲،۳)، نیاز به ارزیابی‌های دقیقتر هم‌چنان احساس می‌شود. با توجه به وجود متغیرهای مختلف در تست ورزش، ارزیابی دقت این روش تشخیصی به صورت‌های مختلف مانند روش‌های رگ‌سیونی و تحلیل ممیزی انجام گرفته است (۲). در تحقیق حاضر دقت تشخیصی این متغیرها به طور جداگانه و به صورت ترکیبی مورد توجه و مقایسه قرار گرفت. اگرچه انجمن قلب و کالج قلب‌شناسی آمریکا (A.H.A/A.C.C) برای تست ورزش، معادلات چند متغیره را پیشنهاد کرده‌اند (۳)، ولی به دلیل پیچیدگی این معادلات معمولاً شاخص‌های ساده‌تر همانند نمرات تجربی، اندازه‌های کامپیوتری یا چشمی تغییرات قطعه ST یا تعداد ضربان قلب مورد استفاده قرار می‌گیرد (۴،۵،۶). هدف از این تحقیق، ارزیابی و مقایسه قدرت تشخیصی و پیشگویی شدت بیماری عروق کرونر به وسیله این شاخص‌هاست که از طریق مدل‌های پیشرفته آماری مورد تحلیل قرار گرفت. یکی از این مدل‌های چند متغیره، تحلیل ممیزی است که نسبت به تخصیص فرد به دو یا چند گروه موجود اقدام می‌کند. در بعضی از مسایل تشخیصی، مرز واقعی طبقات یا گروه‌ها به صورت واضح مشخص نیست. این که فرد حتماً به یکی از گروه‌ها تخصیص داده شود، ممکن است کار عاقلانه‌ای نباشد.

میانگین و انحراف معیار سن افراد مورد بررسی به ترتیب برابر با ۵۲/۵ و ۸/۸ سال بود که در گروه طبیعی ۵۱/۱ و ۹ سال و در گروه مبتلا به بیماری عروق کرونر برابر با ۵۵/۳ و ۸/۸ سال بود که اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. به جزء سن و جنس تعداد ۱۲ متغیر از متغیرهای تست ورزش مورد توجه قرار گرفت که فشار خون سیستولیک و تعداد ضربان قلب در ابتدای تست با BPO و HRO و در ماگزیمم زمان تست با BPM و HRM و اختلاف آنها به ترتیب با Δ BP و Δ HR نشان داده می‌شود. نتایج محاسبات در جدول شماره ۲ آمده است.

شکل قطعه ST نیز به صورت‌های Upslope ، Platu و Down Slope تقسیم‌بندی می‌شود که فراوانی نسبی آنها به ترتیب ۱۲/۷، ۱۱ و ۷۶/۳ درصد بوده است که در گروه طبیعی و مبتلا به بیماری عروق کرونر این نسبت‌ها متفاوت بوده است ($P < 0.000$).

میزان دپرسیون (افتادن قطعه) ST برحسب نتایج آنژیوگرافی در جدول شماره ۳ آمده است. همان‌طوری که جدول نشان می‌دهد، بین این تغییرات و وجود بیماری عروق کرونر و شدت بیماری رابطه معنی‌داری وجود دارد ($P < 0.000$).

همان‌گونه که جدول شماره ۲ مشاهده می‌شود، میانگین و انحراف استاندارد کلیه متغیرهای تست ورزش برای دو گروه از بیماران (طبیعی و مبتلا به بیماری عروق کرونر) محاسبه شده است و نتایج آزمون t در مورد آنها نشان می‌دهد که بیشترین اختلاف دو گروه به وسیله تغییرات ST خود نمایی می‌کند ($P < 0.000$) و در مراتب بعدی شاخص‌های دیگری که به نوعی با دپرسیون ST همبستگی دارند مانند شاخص ST/HR ($P < 0.000$) و زمان بازگشت تغییرات ST در پایان ورزش ($P < 0.003$) در دو گروه اختلاف دارند.

نفر از آنها به طور تصادفی انتخاب شدند. این افراد سابقه واضحی از انفارکتوس میوکارد نداشته و نتیجه تست ورزش در آنها مثبت تشخیص داده شد.

یافته‌ها

از مجموع ۱۲۵ بیمار مورد مطالعه، ۵۶ نفر (۴۴/۸ درصد) زن و ۶۹ نفر (۵۵/۲ درصد) مرد بودند. نتیجه آنژیوگرافی در جدول شماره ۱ آمده است. گروه‌هایی که از شدت کم تا زیاد بیماری برخوردار بوده‌اند یعنی از ۱ تا ۳ رگ آنها بسته بوده است و یا تنگی تنه اصلی کرونری چپ (Left main) داشته‌اند، در گروه مبتلایان به بیماری عروق کرونر قرار گرفتند که تعداد آنها ۱۰۱ نفر (۸۰/۸ درصد) بود. نتیجه آنژیوگرافی ۲۴ نفر (۱۹/۲ درصد) نیز طبیعی گزارش شد. بدین ترتیب میزان مثبت کاذب تست ورزش در مطالعه حاضر ۱۹/۲ درصد تعیین گردید و میزان مثبت واقعی برابر ۸۰/۸ درصد محاسبه شد. نسبت مثبت کاذب در زنان برابر ۳۴ درصد و در مردان برابر ۷ درصد بوده که نتایج آزمون کای‌دو اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد ($P < 0.000$).

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی ساده و نسبی بیماران مورد مطالعه برحسب نتیجه آنژیوگرافی عروق کرونر در بیمارستان امام خمینی ساری در سال ۷۹-۸۰

نتیجه آنژیوگرافی	تعداد (درصد)
نرمال	۲۴ (۱۹/۲)
۱ رگ بسته	۲۸ (۲۲/۴)
۲ رگ بسته	۱۸ (۱۴/۴)
۳ رگ بسته و Left main	۵۵ (۴۴)
جمع	۱۲۵ (۱۰۰)

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین و انحراف استاندارد متغیرهای تست ورزش در دو گروه طبیعی و مبتلا به بیماری عروق کرونر مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی ساری در سال ۷۹-۸۰.

P-value	گروه‌ها		متغیرها
	مبتلایان به بیماری عروق کرونر میانگین (انحراف استاندارد)	طبیعی میانگین (انحراف استاندارد)	
۰/۱۱	۱۳۷/۷(۱۶)	۱۳۰/۹(۲۳)	BPO
۰/۴۱	۱۶۲/۱(۱۸)	۱۵۸/۵(۲۰)	BPM
۰/۵۵	۲۴/۷۰(۱۵)	۲۷(۱۹)	Δ BP=BPM-BPO
۰/۷۷	۸۷/۱(۲۰/۱)	۸۵/۸(۱۷/۹)	HRO
۰/۰۹	۱۳۷/۸(۲۰/۷)	۱۴۵/۸(۲۰/۱)	HRM
۰/۰۵	۵۰/۸(۲۰/۸)	۶۰/۱(۲۰/۴)	Δ HR
۰/۰۸	۵/۶(۲/۵)	۶/۶(۲/۶)	Time Ex.
۰/۸۵	۳/۸(۱/۶)	۳/۹(۲/۵)	T.Pain
۰/۰۰۳	۳/۸(۲/۵)	۱/۸(۱/۱)	ST elev.
۰/۰۰۰	۲/۲۸(۱/۳)	۱/۱۴(۰/۸۸)	ST
۰/۰۰۰	۱/۷۷(۱/۱)	۰/۷۸(۰/۶)	ST/HR
۰/۳۷	۲۲۴۲۷(۳۹۶۳)	۲۳۲۶۲(۳۵۴۵)	HR*BP

جدول شماره ۳: توزیع فراوانی ساده و نسبی بیماران بر حسب تغییرات ST ناشی از تست ورزش و نتایج آنژیوگرافی در سال ۷۹-۸۰

جمع	تشخیص				تغییرات ST
	left main و رگ ۳ بسته	۲ رگ بسته	۱ رگ بسته	طبیعی	
۵۱	۱۲	۷	۱۴	۱۸	<۱/۵Mm
۵۶	۲۹	۹	۱۲	۶	۱/۵-۳Mm
۱۸	۱۴	۲	۲	۰	۳<mm
۱۲۵	۵۵	۱۸	۲۸	۲۴	جمع

گروه افراد طبیعی و بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر اختلاف بیشتری را نشان داد ($P < 0.05$).

تحلیل ممیزی بیشترین اثر تشخیصی را در تمیز بین بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر و طبیعی، به شاخص دپرسیون قطعه ST ناشی از ورزش نسبت داده است. همچنین تحلیل ممیزی نشان داد که ۷۲ درصد

همچنین شاخص‌های همودینامیک مانند فشارخون و ضربان قلب در شروع ورزش و در حالت ماگزیمم ورزش در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشتند، اگر چه آزمون‌های آماری از نظر Δ HR نسبت به HRM در حالت ماگزیمم ورزش نسبت به قبل از ورزش در دو

شاخص ST/HR و Δ HR بیشترین همبستگی را با تابع ممیزی دارند و بقیه متغیرها و رده‌های بعدی، همبستگی ناچیزی با تابع ممیزی دارند. همین‌طور نتایج نشان می‌دهد که با استفاده از متغیرهای تست ورزش می‌توان شدت بیماری عروق کرونر را پیشگویی نمود. قدرت این پیشگویی برای متغیرهای دپرسیون ST، ST/HR و Δ HR و ترکیب دوتایی و سه تایی هر یک از آنها بین ۴۷/۲ درصد تا ۵۲/۷ درصد کل بیماران را درست طبقه‌بندی می‌کند که در موارد طبیعی و بیماران با تنگی ۳ رگ و Left main این میزان به وسیله متغیرهای مذکور به ترتیب بین ۵۰ تا ۸۵/۵ درصد پیشگویی می‌گردد. وقتی همه متغیرها در مدل قرار می‌گیرند قدرت پیشگویی در تشخیص صحیح افراد طبیعی به ۶۶/۷ درصد و برای بیماران با تنگی ۳ رگ (Left main) تا ۹۲/۹ درصد افزایش می‌یابد، ولی در گروه‌های با تنگی یک یا دو رگ قدرت تشخیص صحیح، به ترتیب ۵۰ و ۶۶/۷ درصد می‌باشد.

بحث

سالهاست که در متون پزشکی وجود حداقل ۱ میلی‌متر تغییر در قطعه ST به صورت افقی یا نزولی یک معیار الکتروکاردیوگرام تجربی برای تعیین بیماری کرونری است (۱). اما این معیار سنتی به دلیل برخی محدودیت‌های نظری و عملی با متغیرهای دیگر تست ورزش ترکیب شده است. یکی از متغیرها تعداد ضربان قلب در دقیقه است که با تغییرات ST تطبیق داده شد. شاخص به دست آمده ممکن است به صورت ضرب St.dep/HRM یا ST/ Δ HR یا ST/HR زاویه تغییرات محاسبه شود (۱۳، ۱۴). Okin و همکاران (۱۹۹۵ و ۱۹۹۶) نشان دادند که این شاخص قدرت طبقه‌بندی بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر را افزایش می‌دهد (۱۵، ۱۶). نتایج به دست آمده از تحقیق حاضر نشان دهنده

بیماران براساس این شاخص به طور صحیح طبقه‌بندی می‌شوند. اگرچه دپرسیون قطعه ST در گروه طبیعی فقط ۵۰ درصد موارد را درست تشخیص می‌دهد ولی در گروه مبتلا به بیماری عروق کرونر این میزان به ۷۷/۲ درصد افزایش می‌یابد که این نتایج در جدول شماره ۴ آمده است. وقتی تحلیل ممیزی در حالت فازی مورد استفاده قرار گرفت، دقت پیشگویی در گروه طبیعی تا میزان ۹۶ درصد افزایش داشته است. از نظر اهمیت متغیرها در حالت فازی و کلاسیک نتایج مشابهی به دست آمده است.

جدول شماره ۴: توزیع فراوانی افراد مورد مطالعه بر حسب نتایج مدل ممیزی و آنژیوگرافی در بیمارستان امام خمینی ساری ۷۹-۸۰

نتیجه آنژیوگرافی	نتیجه مدل ممیزی (درصد)	طبیعی (درصد)	بیماری عروق کرونر (درصد)	جمع
طبیعی	۱۲(۵۰)	۱۲(۵۰)	۱۲(۱۰۰)	۲۴(۱۰۰)
بیماری عروق کرونر	۲۳(۲۲/۸)	۷۸(۷۷/۲)	۱۰۱(۱۰۰)	۱۲۴(۱۰۰)

متغیرهای مهمتر دیگری که به تنهایی یا توأم در مدل ممیزی مورد ارزیابی قرار گرفتند، به ترتیب به صورت زیر بودند. دپرسیون قطعه ST و Δ HR (۷۵/۵ درصد)، دپرسیون قطعه ST و Δ BP (۷۰/۸ درصد)، دپرسیون قطعه ST و Δ HR و Δ BP (۸۷/۸ درصد)، و Δ BP و Δ HR و Δ BP و Δ HR (۷۹/۲ درصد) در طبقه بندی بیماران مؤثرتر از ترکیبات دیگر بودند.

به منظور ارزیابی قدرت تشخیص کلیه متغیرهای تست ورزش که به صورت یکجا در مدل ممیزی منظور شدند، مشاهده شد که متغیرهایی مانند دپرسیون قطعه ST، زمان برگشت تغییرات ST در پایان ورزش،

ریکاوری و ماگزیمم زمان تست ورزش قدرت طبقه‌بندی درست تست ورزش را افزایش می‌دهد ولی بیشتر از آن هر قدر تعداد متغیرها افزایش می‌یابد میزان کارآیی افزایش نیافته و پیچیدگی معادلات بیشتر شده و برآورد پارامترها و استفاده عملی از آنها مشکلتر می‌گردد و در مجموع تعداد ۶ متغیر از ۱۲ متغیر ارزش بیشتری برای توجه دارند.

Garcia و همکاران (۲۰) نیز در مطالعه خود تحلیل ممیزی را برای تعیین اثرات متغیرهای اصلی و تبدیل یافته، مبتنی بر ECG به کار بردند که نتایج مشابهی در جهت تعیین نوع و شدت ناهنجاری‌های کرونری داشته است و پیشنهاد داده‌اند که شاخص‌های بیشتری از تغییرات ST اطلاعات بیشتری درباره بیماری‌های ایسکمیک خواهد داد (۲۰) که در مطالعه حاضر اثرات ۳ مورد از متغیرهای مرتبط با ST مانند ST/HR، ST/HR و زمان بازگشت قطعه ST در ریکاوری ثابت شده است. چنانچه در بیمارانی که تغییرات ST یا درد ناشی از ورزش در آنها واضح نیست می‌توان به تغییرات موج دیگری از ECG (مانند QT) در تشخیص بهای بیشتری داد (۲۱).

این است که استفاده از شاخص ST/HR میزان طبقه‌بندی درست بیماران را به میزان ۷۲/۵ درصد و پیشگویی شدت بیماری عروق کرونر را در گروه‌های طبیعی و تنگی ۲،۱، و ۳ رگ از ۴۷/۲ درصد به وسیله دپرسیون ST به تنهایی به ۴۹ درصد افزایش می‌دهد.

یکی دیگر از شاخص‌ها، تغییرات فشارخون سیستولیک در حین تست ورزش می‌باشد که در افراد مختلف اعم از این که نتیجه تشخیص آنژیوگرافی طبیعی یا بیماری عروق کرونر باشد یکسان بوده و لذا قدرت تشخیصی بالایی ندارد. این نتیجه در تحقیقات قبلی نیز گزارش شده است (۱۷). در مورد تأثیر جنس، سن و شکل (ضریب زاویه) قطعه ST، مطالعه حاضر به نتایجی مشابه با تحقیقات مختلف در این زمینه منجر گردید (۱۷، ۱۸).

انجمن قلب و کالج قلب‌شناسی آمریکا (A.H.A/A.C.C) به منظور افزایش کارآیی ECG تست ورزش، استفاده از معادلات چند متغیره را به عنوان یک ابزار تشخیصی، در تفسیر نتایج تست مؤثر دانست (۳). تحلیل ممیزی در مطالعه حاضر نیز مؤید این مطلب است که استفاده از چندین متغیر مانند دپرسیون قطعه ST و شاخص ST/HR، Δ HR، زمان بازگشت قطع ST در

فهرست منابع

1. Froelicher V.F. ECG exercise testing. In: Fuster V, editor. *The Heart*. New York: McGraw Hill Company Inc, 2001: 461-78.
2. Froelicher V.F, Lehmann KG, Thomas R & et al. The ECG exercise test in a population with reduced workup bias, diagnostic performance, computerized interpretation and multivariable prediction. *Annals of internal medicine*. 1998; 128(12): 965-74.
3. Gibbons R.J, Balady GJ, Beasley JW & et al. ACC/AHA guidelines for exercise testing. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30(2): 260-315.
4. Raxwal V, Shetler K, Morise A & et al. Simple treadmill score to diagnose coronary disease. *Chest*. 2001; 119(6): 1933-40.
5. Froning J.N, Froelicher V.F. Computerized exercise ECG testing and measurement for optimizing the prediction

- of coronary artery disease. *IEEE Reported*. 1992; 95-8.
6. Michaelides A.P, Uyssoulis GP, Katsimichas AT & et al. Exercise-induced ST-segment variability may discriminate false positive test. *Journal of Electrocardiology*. 1993; 31(3): 197-201.
 7. Zadeh L.A. Fuzzy sets. *Information and Control*. 1965; 8(2):338-353.
 8. Teodorescu H.N, kandel A, Jain L.C. *Fuzzy and neuro fuzzy systems in medicine*. New York: CRC Press; 1999: 3-17.
 9. Presedo J.V & et al. Fuzzy modelling of the expert's knowledge in ECG-based ischemia detection. *Fuzzy Sets and Systems*. 1998; 77(1): 63-75.
 10. Sadegh-Zadeh K. Fundamentals of clinical methodology 4: diagnosis. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2000; 20(2): 227-241.
 11. Chaitman B. Exercise stress testing. In: Fuster V, Editor. *The heart*. New York: McGraw Hill company Inc, 2001:161-177.
 12. Goldman L. Cost-effective strategies in cardiology. In: Fuster V, Editor. *The Heart*. New York: McGraw Hill company Inc, 2001: 1694-1704.
 13. Pryor D.B. The academic life cycle of a non-invasive test. *Circulation*. 1990; 82: 302-4.
 14. Luchterman B, Lehmann K.G, Detrano R & et al. Comparison of ST segment/heart rate index to standard ST criteria for analysis of exercise electrocardiogram. *Circulation*. 1990; 82(1): 44-50.
 15. Okin P.M, Kligfield P. Heart rate adjustment of ST depression and performance of the ECG. *Circulation*. 1995; 92(7): 1209-1216.
 16. Okin P.M, Grandits G, Rataharju PM & et al. Prognostic value of heart rate adjustment of exercise-induced ST segment depression in the multiple risk factor intervention trial. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27(6): 1437-1443.
 17. هادیان، خسرو. بررسی مقایسه‌ای نتایج به دست آمده از تست ورزش و آنژیوگرافی کرونری. *مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی مازندران، سال سوم، شماره ۵، ۱۳۷۷، صفحات ۱۲-۱۹*.
 18. Livschits S, Sharabi Y, Yashin J & et al. Limited clinical value of exercise stress test for the screening of coronary artery disease in young, asymptomatic adult men. *Am J Cardiol*. 2000;86(15):462-464.
 19. Mule J.D, Soracin G, Pietrobon F, Sponga B. Coronary artery disease in women: a medical decision making system for improvement of non-invasive diagnostic accuracy. *IEEE reported*. 1992: 215-218.
 20. Garcia J, Wagner G, Sornmol L & et al. Identification of the occluded artery in patients with myocardial ischemia induced by prolonged percutaneous transluminal coronary angioplasty using traditional vs transformed ECG-based indexes. *Computers and biomedical research*. 1999; 32(3): 470-482.
 21. Koide Y, Yotsukura M, Yoshino H, Ishikawa K. ECG of patients without

exercise-induced chest pain or ST-segment depression. *Am J Cardiol.* 2000;

85(1): 1094-9.