

**MİYOKARD ENFARKTÜSÜ GEÇİRMIŞ HASTALARDA Tc99m-MIBI SPECT
ÖNCESİ NİTRAT UYGULAMASININ PERFÜZYON DEFEKTLİ MİYOKARD
BÖLGELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Uzmanlık tezi

**Nükleer Tıp Anabilim Dalı
Gaziantep Üniversitesi**

**Dr. Fadime TOPALHAN
Mayıs 2004**

ÖZ

MİYOKARD ENFARKTÜSÜ GEÇİRMİŞ HASTALARDA Tc99m-MIBI SPECT ÖNCESİ NİTRAT UYGULAMASININ PERFÜZYON DEFEKTİ MİYOKARD BÖLGELERİ ÜZERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ

TOPALHAN Fadime
Uzmanlık Tezi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN
Mayıs 2004, 67 sayfa

Koroner arter hastalarında miyokardiyal perfüzyon defektlerindeki canlılığın belirlenmesi, hastaların revaskülarizasyona seçiminde önemlilik arz eder. Miyokard perfüzyon SPECT' in miyokardiyal canlılığı belirlemedeki etkinliğini artırmak için bu yönetime ek yeni protokoller geliştirilmektedir. Çalışmamızda nitrat uygulamasının miyokardiyal defekt bölgelerindeki perfüzyona etkisini incelemeyi ve bu uygulamanın rutin miyokard perfüzyon SPECT çalışmalarına katkısını araştırmayı amaçladık.

Çalışma, rutin rest-stres miyokard perfüzyon SPECT tetkikinde en az bir bölgede perfüzyon defekti olan 22'si erkek 6'sı kadın, 28 miyokard enfarktüslü hastayla yapıldı. Miyokard görüntüleri kantitatif olarak değerlendirilerek defekt bölgelerindeki radyofarmasötik uptake oranları belirlendi. Değerlendirmeye alınan 94 defekt bölgesi ciddiyetine göre 3 (üç) gruba ayrıldı. Grup I % 35' in altında uptake gösteren 25 belirgin ciddi defekt bölgesinden, Grup II %35-49 uptake gösteren 37 orta derecede ciddi defekt bölgesinden, Grup III ise %50-75 uptake gösteren 32 hafif derecede ciddi defekt bölgesinden oluşmaktaydı. Dilaltı nitrat uygulama sonrası elde edilen görüntülerde defekt bölgelerindeki uptake değişiklikleri belirlenerek nitrat sonrası uptake oranları bazal rest ve stres değerleriyle karşılaştırıldı.

Defekt bölgelerindeki bazal rest uptake değerlerinde nitrat sonrası Grup I de % 9, Grup II de % 11, Grup III de % 5 artış izlendi. Grup I defekt bölgesindeki perfüzyon artışları anlamlı bulunmadı. Grup II' deki defekt bölgelerinin %24' ünde, grup III' deki defekt bölgelerinin ise %28' inde perfüzyon artışları anlamlı bulundu. Sonuç olarak nitrat uygulamasıyla defekt bölgesindeki perfüzyonun iyileştirilmesinin, Tc99m-MIBI SPECT' in miyokardiyal canlılık tespitindeki etkinliğini artıracığı kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Tc99m-MIBI, Nitrat, Miyokard perfüzyon SPECT.

ABSTRACT

EVALUATION OF NITRATE EFFECT ON MYOCARDIAL PERFUSION DEFECTS BEFORE Tc99m-MIBI SPECT IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

TOPALHAN Fadime

Recidency thesis Department in Nuclear Medicine

Supervisor : Assos. Prof. Dr. Yusuf Zeki ÇELEN

May 2004, 67page

The detection of viability in myocardial perfusion defects in patients with coronary artery disease is important for the selection of revascularization. New protocols have been developed for increasing the detection efficiency of myocardial viability by the way of myocardial perfusion SPECT. In this study, we aimed to evaluate nitrate effect before Tc99m-MIBI SPECT on myocardial defect regions in patients with postinfarction, and its contribution to routine myocardial perfusion studies.

This study has been carried out by the way of routine rest-stress myocardial perfusion SPECT in 28 patients (22 men and 6 women) with postinfarction and who have at least one perfusion defect. Radiopharmaceutical uptake ratios in the defect regions were determined by quantitative assessment of myocardial images. Ninety four defect regions which in the assessment were divided into 3 groups according to their defect severity. Group I consisted of 25 severe defect regions which were below 35% uptake; Group II consisted of 37 moderate defect regions which were uptake between 35-49%; Group III consisted of 32 mild defect regions which were uptake between 50-75%. Uptake differences of defective regions in the images were obtained and compared to uptake ratios of rest - stress values after sublingual nitrate administration.

After nitrate administration, basal rest uptake values of defective regions increased 9%, 11% and 5% in Groups I, II and III, respectively. There was no significant perfusion increase in the defect region of Group I. There were significant perfusion increase 24% of Group II defect regions and 28% of Group III defect regions. Given these findings, we conclude that perfusion improvement of defective regions by nitrate administration increases the efficiency of myocardial viability detection in Tc99m-MIBI SPECT study.

Key words : Tc99m-MIBI, Nitrate, Myocardial perfusion SPECT.

ÖNSÖZ

Nükleer Tıp eğitimim süresince ve uzmanlık tez çalışmamda bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Y. Zeki ÇELEN' e, sayın Doç. Dr. Mustafa Yılmaz' a ve sayın Yard. Doç. Dr. Sabri Zincirkeser' e desteklerinden dolayı saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım ve değerli nükleer tıp personeline ve sevgili aileme ilgi ve yardımlarından dolayı ayrıca teşekkür ederim .

Dr. Fadime TOPALHAN

İÇİNDEKİLER

KONU	Sayfa
ÖZ	I
ABSTRACT	II
ÖNSÖZ	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
KISALTMALAR.....	V-VI
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
1- GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2- GENEL BİLGİLER.....	3
1-1. Kalbin ve Koroner Arterlerin Anatomisi.....	3
1-2. Koroner Dolaşım Fizyolojisi	5
1-3. Miyokardiyal Metabolizma	5
1-4. Koroner Arter Hastalıkları	6
1-5. Stunned ve Hibernating Miyokard Gelişim Mekanizmaları.....	9
1-6. Nitratın Temel Etki Mekanizmaları.....	14
2. Miyokardiyal Canlılık Belirleme Yöntemleri.....	15
2-1.Ventriküler Fonksiyon Görüntüleme.....	15
2-2. SPECT Ajanları İle Miyokardiyal Canlılık Tespiti.....	19
a) Talyum-201 miyokard perfüzyon SPECT.....	19
b) Tc99m-MIBI ile miyokard perfüzyon SPECT.....	21
c) Tc99m-Tetrofosmin ile miyokard perfüzyon SPECT... ..	23
2-3. Miyokardiyal Metabolizma Görüntüleme.....	24
3-MATERYAL VE METOD.....	27
4-BULGULAR.....	33
5-TARTIŞMA.....	43
6-SONUÇLAR.....	58
7-KAYNAKLAR.....	59

KISALTMALAR

KAH	:	Koroner arter hastalığı
MI	:	Miyokard enfarktüsü
KKA	:	Koroner kan akımı
LVEF	:	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
PET	:	Positron emission tomography
Tc99m-MIBI	:	Teknesyum 99m- metoksi isobutil isonitrit
Tl-201	:	Thalyum-201
SPECT	:	Single photon emission computerize tomography
F18-FDG	:	Flour18- flouro deoksi glukoz
LMCA	:	Left main coronary artery
LAD	:	Left anterior desending artery
CFX	:	Circumflex artery
RCA	:	Right coronary artery
PDA	:	Posterior desending artery
AV	:	Atriyoventriküler
EKO	:	Ekokardiografi
ATP	:	Adenozin trifosfat
ADP	:	Adenozin difosfat
HM	:	Hibernating miyokard
N-13	:	Azot-13
C-11	:	Karbon-11
O-15	:	Oksijen-15
Rb-82	:	Rubidyum-82
KABG	:	Koroner arter by-pass greft
NTG	:	Nitrogliserin
DSE	:	Dobutamin stres ekokardiografi
MKE	:	Miyokardiyal kontrast ekokardiyaografi
MRG	:	Magnetic resonans görüntüleme
IPPA	:	Iyodo fenil pentadekonoik asit
BMIPP	:	Iyodo fenil metilpentadekonoik asit
ISDN	:	İsosorbid dinitrat

ST-RD	:	Stres-redistribüsyon
STD-RD	:	Standard redistribüsyon
G-RD	:	Geç redistribüsyon
PTCA	:	Perkütan koroner anjioplasti.

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1: Koroner arterlerin anatomisi.....	4
Şekil 2: Koroner arter darlıklarının şematize edilmesi.....	8
Şekil 3: Miyokardiyal perfüzyonun azalması sonucu gelişebilecek durumlar.....	11
Şekil 4: Hibernating miyokard gelişmesini indükleyen mekanizmaları.....	13
Şekil 5: Grup 1, grup 2, grup 3 defekt bölgelerinin stres, rest ve rest-nitrat ortalama uptake dağılımları.....	34
Şekil 6: Grup 2' deki reversible ve irreversible defekt bölgelerinin stres, rest ve rest-nitrat ortalama uptake dağılımları.....	36
Şekil 7: Grup 3' deki reversible ve irreversible defekt bölgelerinin stres, rest ve rest-nitrat ortalama uptake dağılımları.....	38
Şekil 8: Nitrat uygulama sonrası reversible defekt izlenen hastanın Tc99m-MIBI SPECT görüntüleri.....	39-40
Şekil 9: Nitrat uygulama sonrası irreversible defekt izlenen hastanın Tc99m-MIBI SPECT görüntüleri.....	41-42
Tablo 1: Hastaların klinik bulguları ve özellikleri.....	28
Tablo 2: Koroner anjiyografisi mevcut olan 24 hastanın anjiyografik özellikleri.....	29
Tablo 3: Hasta hazırlama ve görüntüleme protokolü.....	30
Tablo 4: Her üç grubun rest, stres ve rest-nitrat miyokard perfüzyon tetkiklerinden elde edilen ortalama uptake değerleri.....	34
Tablo 5: Her üç grubun rest, stres ve rest-nitrat miyokard perfüzyon SPECT tetkiklerinden elde edilen ortalama uptake değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 6: Grup 2 de anlamlı perfüzyon artışı gösteren (reversibl) ve göstermeyen (irreversibl) bölgelerin ortalama uptake değerleri.....	36
Tablo 7: Grup 3 de anlamlı perfüzyon artışı gösteren (reversibl) ve göstermeyen (irreversibl) bölgelerin ortalama uptake değerleri.....	37

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalıkları tüm dünyada ölüm sebeplerinin başında gelmektedir (1). Başarılı tedavi yaklaşımları sonucunda koroner arter hastalıklarına bağlı ölümlerin azalması sağlanmıştır. Miyokard enfarktüsü (MI) sonrası gelişen kalp yetmezliği ise hastaların yaşam kalitesini azaltan ve mortaliteyi artıran önemli bir sebeptir. Kalp yetmezliğini önlemek için çeşitli tedavi protokolleri uygulanabilmektedir. Tedavi yaklaşımlarından biri de revaskülarizasyon girişimleridir. Revaskülarizasyon girişiminin faydalı olması için miyokard dokusunun canlı olması gerekir. Bu nedenle revaskülarizasyon girişiminden önce miyokard dokusunun canlılığının bilinmesi ve uygun adayın seçilmesi önem arz etmektedir.

Koroner arter hastalığında risk belirlenmesinde ve revaskülarizasyona aday hastaların seçilmesinde nükleer kardiyolojik yöntemlerin yararı bilinmektedir. Bu amaçla yararlanılan nükleer kardiyolojik yöntemlerin başlıcaları miyokard perfüzyon SPECT ve PET (pozitron emisyon tomografi) uygulamalarıdır. Miyokard perfüzyon SPECT kolay kullanılabilir bir yöntem olması nedeniyle miyokardın iskemisi ve canlılığının değerlendirilmesinde en sık başvurulan yöntem olarak görülmektedir. Miyokard perfüzyon sintigrafisi değişik radyofarmasötiklerle yapılabilmektedir. Rutinde en sık kullanılan radyofarmasötikler Tc99m-MIBI, Tc99m-Tetrofosmin ve Talyum-201 dir.

Miyokard perfüzyon SPECT koroner arter hastaların değerlendirilmesinde ve revaskülarizasyona aday hastaların seçiminde yaygın olarak kullanılmasına rağmen bu yöntemin yetersiz olduğu bazı durumlar mevcuttur. Bu yöntemle skar (nonviabl) olarak değerlendirilen miyokard bölgelerinin teorik olarak revaskülarizasyon girişiminden yarar görmeyeceği varsayılır. Bu tür hastalar revaskülarizasyona aday olarak görülmezler. Oysa yapılan ileri çalışmalar skar olarak değerlendirilen bu bölgelerin bazılarının gerçekte canlı miyokard dokusu

içerdiği ve revaskülarizasyondan yarar görebileceklerini göstermektedir (2, 3). Dolayısıyla rutin miyokard perfüzyon SPECT çalışmasıyla skar olarak değerlendirilen şüpheli miyokard bölgelerinin canlılığını gösterebilmek için arayışlar olmuştur. Miyokard canlılığının belirlenmesinde altın standart olarak kabul edilen yöntem FDG ile yapılan PET tetkikidir (4). Ancak kullanılan cihazların ve radyofarmasötiklerin çok pahalı olması nedeniyle bu yöntem sınırlı sayıda merkezlerde bulunmaktadır.

Talyum-201 miyokard perfüzyon SPECT re-enjeksiyon ve geç görüntüleme yöntemleri şüpheli olgularda miyokardın canlılığının değerlendirilmesinde daha sık kullanılmaktadır. Ancak Talyum-201 in ışın enerji seviyesinin düşük olması, yarı ömrünün uzun olması, teknesyum ajanlarına göre nispeten pahalı olması ve imaj kalitesinin kötü olması bu ajanın kullanımında gittikçe azalmaya neden olmaktadır. Şüpheli olgularda miyokard canlılığının incelendiği diğer bir yöntem Tc99m-MIBI miyokard perfüzyon SPECT çalışmasıdır. Nitrat uygulamasıdır. Vazodilatör etkisinden dolayı koroner kan akımını artırdığı için skar olarak değerlendirilen canlı miyokard dokusunun ayırıcı tanısında kullanılabileceği gösterilmiştir (5).

Biz bu tez çalışmamızda, giderek daha fazla kabul görmeye başlayan Tc99m-MIBI miyokard perfüzyon SPECT öncesi nitrat uygulamasının, miyokard enfarktüsü geçirmiş hastalarda defektli miyokard bölgelerindeki perfüzyona olan etkisini kantitatif olarak değerlendirmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

1-1. Kalbin ve Koroner Arterlerin Anatomisi

Kalp, mediastende yerleşen piramid şeklinde içi boş müsküler bir organdır. Bazal kısmı büyük kan damarları ile bağlı olup, apeksi perikardium içerisinde serbest haldedir. Kalbin üç yüzeyi vardır; bunlar sternokostal (anterior), diyafragmatik (inferior) ve bazal (posterior) yüzeylerdir. Apeks ise aşağıya öne ve sola doğru uzanır. Kalp, vertikal septa ile dört odacığa ayrılır. Sağ atrium sol atriuma, sağ ventrikülde sol ventriküle göre daha anterior yerleşimlidir. Kalbin duvarı miyokardiyum denilen kalın kardiyak kastan oluşur. Miyokardın dış yüzünü seröz yapıda bir perikardiyum (epikardiyum) tabakası, iç yüzeyini ise ince bir endotel tabakası olan endokardiyum tabakası örtmektedir (6).

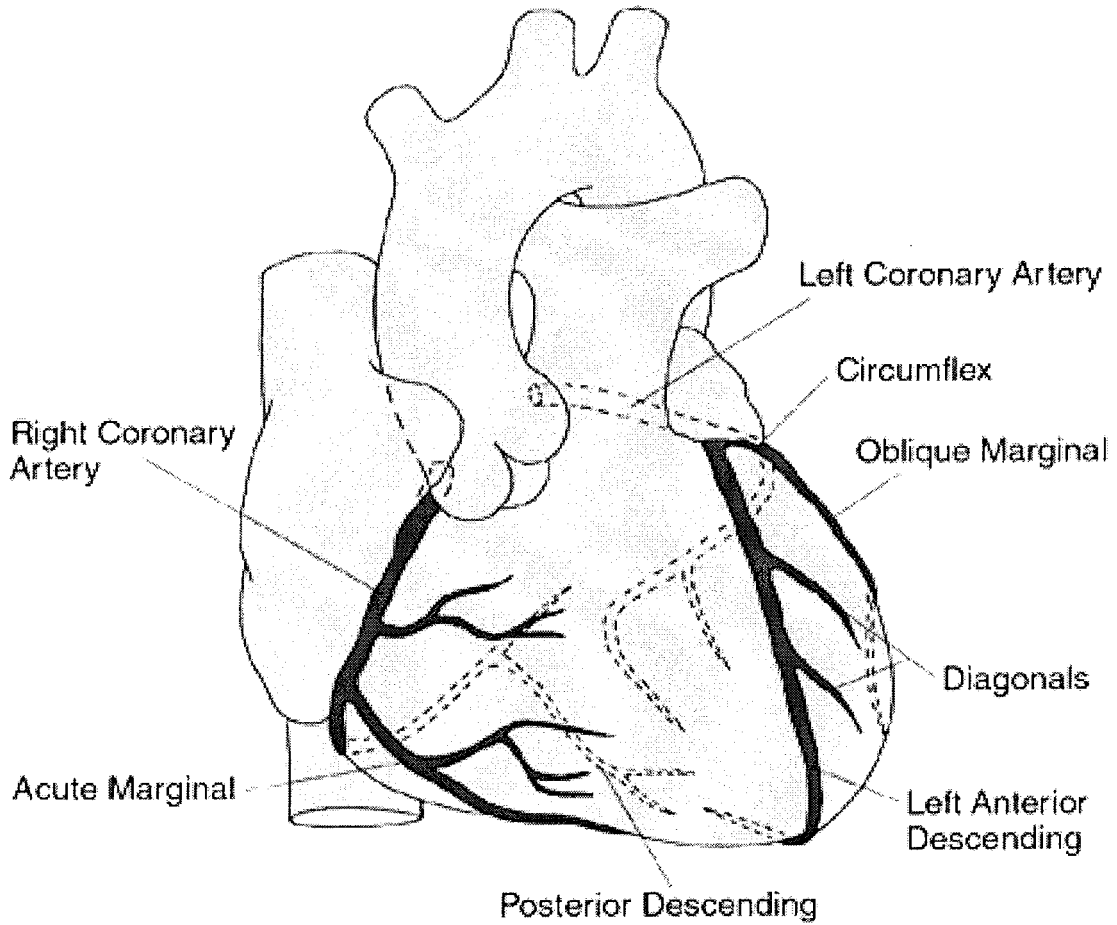
Sağ ve sol koroner arterler kalbin epikard yüzeyinde seyrederek miyokardı kanlandırır. Her iki arterde aort kapağının hemen üstündeki aorta bölümünden çıkarlar.

Sol koroner arter daha geniştir. Sol koroner arterin proksimal bölümüne sol ana koroner arter (LMCA) adı verilir. Çıkış yerinden biraz ilerde iki ana dala ayrılır: Bunlardan sol anterior inen dal (LAD), ön yüzde anterior interventriküler oluk içinde apekse doğru ilerleyerek sol ventrikülün anterior duvarı ile septum ön kısmının 2/3'ünü kanlandırır. LAD' den çıkan değişen sayıda diagonal arterler sol ventrikülün anterior ve anterolateral duvarını besler. Ayrıca LAD' den ayrılan bazı dallar bir dereceye kadar sağ ventrikülün beslenmesine de katkıda bulunur. Sirkumfleks koroner arter (CFX), posterior yönde sol atrioventriküler oluk içinde seyrederek sola aşağıya doğru ilerleyerek kalbin diafragmatik yüzüne ulaşır. Sol ventrikülün lateral duvarını ve posterolateral yüzünün bir kısmını kanlandırır. Sağ koroner arter dalları ile anastomozlaşır.

Sağ koroner arter (RCA), sağ atrioventriküler oluk içinde seyrederek önce sağ ventrikülü kanlandıran dallar verir, sonra atrioventriküler olukların posterior interventriküler oluk ile birleştiği noktada (crux) sol ventriküle ulaşır. %90 oranında sağ koroner arter crux'a ulaşır ve atrioventriküler (AV) düğümle

septumun inferobazal 1/3'ünü posterior descending arterle (PDA) kanlandırır. Bu dağılım şekline sol koroner arter her ne kadar koroner dolaşımın büyük kısmını sağlıyorsa da "sağ dominant dağılım" denir. CFX arter %10 oranında ise, crux'a ulaşarak posteriior descending ile AV düğümü dallarını verir. Bu dağılım şekline ise "sol dominant dağılım" denir. Bu durumda sağ koroner arter yalnız sağ ventrikülü kanlandırır. Sinüs düğümünün kanlanması %55 oranında sağ koroner arter dallarından %45 oranında ise CFX arter dallarından olur. Kalbin venöz ağı, büyük oranda birleşerek koroner sinüsü oluşturur. Sağ ventrikül ve atriumun venöz drenajı daha ince anterior kardiyak venlerden ve çok ince thebesian venlerden doğrudan sağ atriyuma dökülür (6, 7). Koroner arterlerin anatomisi şekil 1' de gösterilmiştir.

Coronary Arteries of the Heart



Şekil 1. Koroner arterlerin anatomisi.

1-2. Koroner Dolaşım Fizyolojisi

Miyokard oksijen kullanımını belirleyen başlıca üç etken ; kontraktilite, kalp atım hızı ve duvar gerilimidir. Ventrikül içi basınç ve ventrikül çapı miyokard duvar gerilimi ile direkt ilişkilidir. Ventrikül kitlesi duvar gerilimini ve bağlantılı olarak miyokardın oksijen kullanımını belirleyen bir başka etkindir; kas kitlesi büyüdükçe, oksijen gereksinimi de artar.

Koroner damar yatağının kendi kendini ayarlama yeteneği vardır. Miyokardın oksijen ve diğer metabolik gereksinimleri, taşınan miktarla dengelenir. Koroner damar yatağı direncini normal koşullarda arteriyoller belirler, ancak nörolojik ve metabolik faktörlerin de etkisi vardır. Koroner arterlere hem sempatik hem de parasempatik sinir sisteminin girdileri bulunur. Alfa reseptör uyarısı damarlarda daralmaya, beta2 reseptörleri ile vagus (asetilkolin) genişlemeye neden olur. Metabolik faktörler yerel perfüzyonu düzenler. Bu yönleriyle önemli kabul edilen bazı etkenler oksijen, karbondioksit ve adenosin gibi metabolitlerdir. Azalan koroner perfüzyona yanıt olarak üretilen adenosin çok güçlü bir koroner damar genişleticisidir ve koroner akım düzenlenmesinde kritik önemli rol oynar. Ancak koroner perfüzyon basıncı 60-70 mmHg'nın altına düştüğü zaman, damarlar maksimum genişliğe açılır ve otokontrol yeteneği kayb olduğu için akım yalnız perfüzyon basıncının kontrolüne girer. Normal koroner arter yatağı, maksimum gereksinim karşısında kan akım oranını 4-5 kat artırabilir. Koroner perfüzyonu etkileyen hemodinamik faktörler arasında arter basıncı, özellikle miyokard kanlanması diyastolde olduğu için diyastol basıncı, diyastol süresi ve ventrikül içi basınç bulunur (7).

1-3. Miyokardiyal Metabolizma

Miyokard enerjisini çeşitli kaynaklardan elde eder. Bunlar serbest yağ asitleri, glukoz, laktat, piruvat, keton cisimcikleri ve amino asitlerdir. Normal istirahat durumunda major kaynağın serbest yağ asidi olduğu oksidatif metabolizma kullanılır. Glikolizis trikarboksilik asit siklusuna substrat sağlayarak %30 oranında bir katkı sağlar. Diyet ve hormonlar substrat seçimini belirgin şekilde etkiler. Açlık durumunda serbest yağ asidi seviyesi yüksek, glukoz ve insülin seviyeleri düşüktür. Bu durumda serbest yağ asidi oksidasyonu yüksek, glikolizis ve glukoz oksidasyonu ise inhibe durumdadır. Karbonhidratlı gıdaların

alımından sonra glukoz ve insülinin plazma konsantrasyonu artar. İnsülin ise periferik lipolizisi azaltarak serbest yağ asidinin plazma konsantrasyonunu azaltır ve böylece miyokard tarafından kullanımını azaltmış olur. Glukoz ise miyokardın enerji üretimi için dominant substrat haline gelir (8).

Miyokardiyal iskemi miyokardın kullanacağı substrat metabolizmasını belirgin şekilde değiştirir. Kan akımı ve oksijen sağlanması azalır, bu nedenle oksidatif metabolizma azalır; ancak hala rezidüel ATP üretiminin ana kaynağıdır (9). İskemi aynı zamanda artmış glikolizis ile birlikte. Glukozun oksidasyonu tam gerçekleşmediğinden dolayı da glikolizisde aşırı piruvat ve laktat üretimi olur. Hafif iskemi durumunda, rezidüel kan akımıyla bu laktat miyokarddan uzaklaştırılır. Ancak ciddi iskemi durumunda ise kan akımı iyice azalacağından laktat birikir. Laktat ve hidrojen iyonlarının doku konsantrasyonunun artması glikolizisi bozar. Hücrenin transmembran iyon konsantrasyon gradiyentinin kaybı, hücre membranının hasarlanmasına ve hücre ölümüne neden olur (8, 9). Disfonksiyonel miyokardiyumdaki rezidüel glukoz metabolizmasının varlığı ise canlı ancak fonksiyonel olarak deprese miyokardın göstergesidir.

1-4. Koroner Arter Hastalıkları (K.A.H)

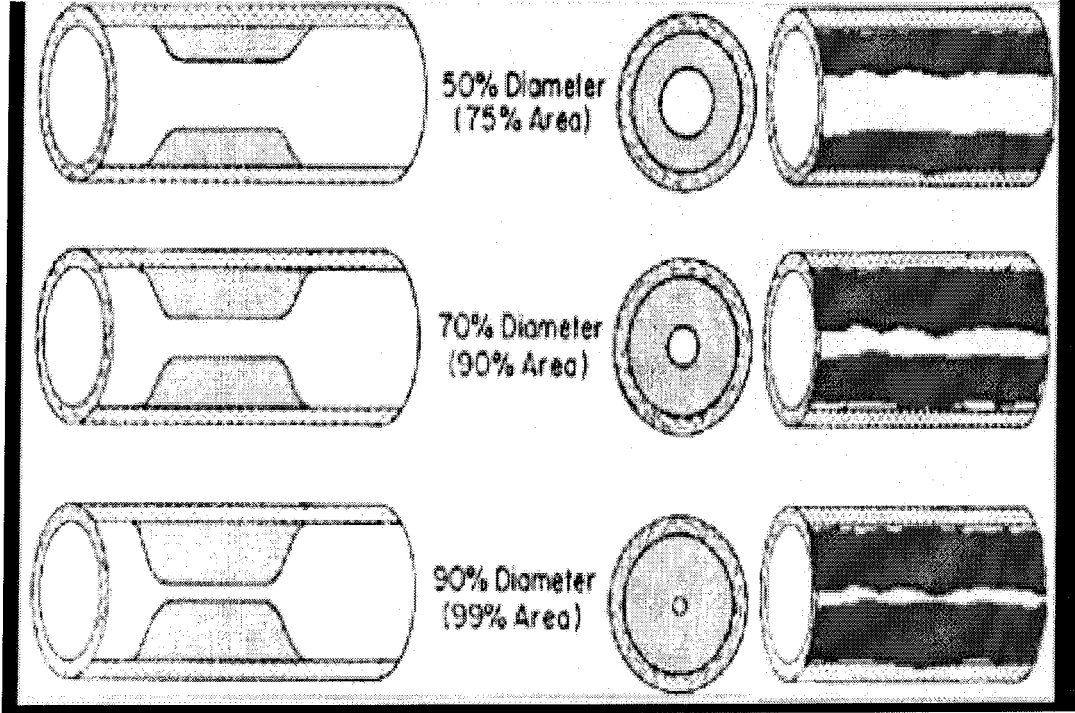
Koroner kalp hastalıkları tüm dünyada ölüm sebeplerinin başında gelmektedir. 1974-1994 yılları arasında ABD'de iskemik kalp hastalıklarına bağlı ölümlerde azalma eğilimi izlenmekle birlikte, kalp yetersizliği prevalansında ve buna bağlı ölüm oranlarında 3 kat artış olduğu belirtilmiştir (1). Gelişmiş batı ülkelerinde bütün ölümlerin en az yarısı kardiyovasküler hastalıklara ve bunların dörtte üçünde aterosklerotik koroner kalp hastalığına bağlıdır. Kırk yaş ve sonrasında ölüm sebeplerinin başında KAH bulunmaktadır. Genel olarak erkekler kadınlara göre daha fazla oranda (4:1) ve daha erken yaşta hastalığa tutulur. Erkeklerde pik insidans 50-60 yaşlarında, kadınlarda ise 60-70 yaş arasındadır.

KAH' nın en sık sebebi ateroskleroz olup, orta veya daha büyük arter duvarlarının kalınlaşması ve sertleşmesi sonucu damar lümeninin aterosklerotik plaklarla daralmasıdır. Oluşma nedeni birden fazla etkene bağlıdır. Önlenebilir risk faktörleri kalıtım yatkınlığı, yerel arteriyel ve hemodinamik etkenler olup, cinsiyet de ateroskleroz gelişimini etkiler. Aterosklerozun en erken beliren şekli, intima katında ve yapısal devamlılığı bozulmamış endotel altında yer alan, lipidlerden ve lipid yapıda proteinlerden oluşan "yağ çizgisidir". Çocukluk yıllarında görülebilir,

aterosklerozun mutlak başlangıcı anlamını taşımaz. Bu aşamada geri dönüşümlü bir olay kabul edilir. Aterosklerozun yaygın olduğu toplumlarda, 25 yaşında fibröz plak oluşumu başlar. Beyaz renkte ve yüzeyden yüksekte olup, damar lümenini daraltabilir. Fibröz doku ve intima proliferasyonunun gelişmesinden sonra geri dönüşebilirliği tartışmalıdır. Aterosklerotik plak içinde kolesterol birikimi ve kalsifikasyon ile kanama, komplike plak oluşturur. İntima yüzeyinde ülser gelişebilir, trombus oluşabilir ve bunlar damar tıkanıklığına neden olabilir. Fibröz plaklar en sık abdominal aortada bulunurlar, bunu koroner arterler, popliteal arterler, descending torasik aorta, internal karotid arterler ve beynin Willis kavşağını yapan damarlar izler. Fibröz plakların klinik önemi, luminal kan akımına engel olan ve damar duvarının bütünlüğünü bozan komplikasyonların oluşmasıyla ortaya çıkar.

- 1) Fibröz plak kalsifikasyonu sonucu damar duvarı sertleşir ve frajilitesi artar.
- 2) Fibröz plak fissüre ve ya ülser olursa bu bölgelerde trombus oluşur. Bu trombuslar damar lümenini tıkarsa miyokard enfarktüsü veya stroke gelişebilir.
- 3) Aorta gibi büyük damarlardaki trombus materyalinin parçaları ayrılırsa periferik emboli oluşabilir.
- 4) Plak içine hemoraji olabilir. Bu da hematoma neden olarak damar lümeninde daha fazla daralmaya neden olur.
- 5) Damar duvarında anevrizmal dilatasyona neden olur.

Koroner arterler ateroskleroza ilk 6 cm' de daha fazla olmak üzere özellikle duyarlıdır. Plaklar muhtemelen türbülant akım nedeniyle, daha çok arteryel yol ayrımlarında oluşmaktadır. Koroner anjiyografide darlıklar damar çapının yüzdesi olarak belirtilir. Lezyonun %50'yi aşması hemodinamik açıdan önem taşımaya başlayabilir; zira bu kesit alanında %75'in üzerinde azalma demektir. Darlığın %75'in üzerinde olması ise mutlak önem taşır, kesit alanı bu durumda %95 daralmıştır. Koroner arter darlıkları şekil 2' de şematize edilmiştir.



Şekil 2: Koroner arter darlıklarının şematize edilmesi.

Sık görülmemekle birlikte koroner arter tıkanıklığının aterosklerotik olmayan birkaç nedeni vardır. İnfektif endokardit, sol atriyum ve ventrikülden çıkan mural trombus, prostetik kapak, kardiyak miksoma, kardiopulmoner bypass veya koroner anjiyografi koroner arter embolisi oluşturabilir. Delici ya da künt travmalar koroner arter lezyonu oluşturabilir. Çeşitli arteritler ve Kawasaki hastalığı da koroner arterleri tutabilir. Ayrıca sol ventrikül basıncını ve duvar gerilimini artıran, diyastol perfüzyon basıncını azaltan ve/veya sol ventrikül kütlelerinin artmasına neden olan (aort darlığı) durumlar oksijen kullanım/gereksinim dengesini bozarak miyokard iskemisi oluşturabilir. Ayrıca koroner lezyonları olanlarda hipotansiyon, anemi ve karbon monoksit zehirlenmesi miyokard iskemisine neden olabilir(6, 7).

Kalbin oksijen gereksiniminin, taşınan oksijen miktarının üzerine çıkmasıyla birlikte iskemik kalp hastalığı belirtileri görülür. Bu denge değişikliğinin en sık sebebi koroner arteri tutan durağan bir tıkanıklıktır. Normal şartlarda koroner arter kan akımını (KKA) arteriyoller düzenler ve daha proksimalde kalan epikard dağıtım damarları durağan ya da değişken bir tıkanıklık olmadığı sürece akımı engellemez. Dağıtımı yapan koroner arterlerden birinde %50'nin üzerinde bir darlık olduğu zaman artan gereksinim karşısında arteriyollerin tamamen açılmasına karşın, proksimal damardaki darlık nedeniyle kan akımı artırılmaz.

Koroner arter spazmı gibi dağıtım arterlerinde geçici dinamik tıkanıklıklarda, beraberinde durağan darlık olsun ya da olmasın gelen oksijen miktarındaki azalma nedeniyle angina pectorise neden olabilir. Aort darlığı gibi durumlarda koroner arterler normal bulunsa bile oksijen gereksinimi gelen oksijen miktarıyla karşılanamaz. Hipertrofik kas kitlesi ve yüksek duvar gerilimi nedeniyle oksijen gereksinimi artar. Ancak yüksek intramural basınç ve düşük aort basıncı sonucu diastolde koroner kan akımı ve haliyle gelen oksijen miktarı azalır. İskemi, kalp hücrelerinin metabolizmasını etkileyerek, kasılma ve elektriksel işlevlerinde değişikliklere neden olabilir. Oksidatif fosforilasyonun gerçekleştirilememesi ve yüksek enerjili bileşimlerin üretilmemesi, miyokard kasılmasında ve gevşemesinde anormalliklere neden olur. Miyokard kompliansının azalması, verilen her diastol sonu volüm için daha yüksek doluş basıncı gerektirir. İskemik kalp hastalığı olan kişilerde kalbin doluşunun devamını sağlamak için sol ventrikül doluş basıncı bir miktar yüksek tutulur. Elektriksel değişiklikler ise, hücre duvarı iyon transport mekanizmasındaki farklılıkların sonucudur. En sık ventrikül taşikardisi ve fibrilasyonu olmak üzere, ciddi ritm bozuklukları görülür (7).

1-5. Stunned ve Hibernating Miyokard Gelişim Mekanizmaları

Başarılı tedavi yaklaşımları miyokard enfarktüsüne bağlı ölümlerin azalmasına neden olmuştur. Uygulanan bir çok medikal tedavi protokolleri özellikle ACE inhibitörleri ve beta-blokörlerin kullanılmasıyla bu hastalıkta oluşan mortalite ve morbidite oranları düşme eğilimi göstermekle birlikte ciddi iskemik kardiyomyopatinin neden olduğu sol ventrikül disfonksiyonu hala yüksek mortalite oranına sahiptir (10).

Koroner revaskülarizasyon uygulanan hastalarda yapılan çalışmalarda %25-%40 hastada sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) anlamlı düzelme potansiyeli varlığı gözlenmiştir (11). Yapılan çalışmalarda Q dalgası ya da disfonksiyon görülen miyokardiyal bölgelerin yaklaşık %40'ın irreversibl hasarlı olmadığı ve revaskülarizasyonla düzelebileceği ortaya konulmuştur (2).

Ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda cerrahiye verilecek hastanın seçimi, üç yıllık sağ kalım oranının %20'den az oluşu ve revaskülarizasyon cerrahisinin bu popülasyondaki mortalite oranının %5-37 dolaylarında olması, kalp transplantasyonu olanaklarının kısıtlı olması nedeniyle daha önemli konuma gelmiştir (10).

Miyokard enfarktüsü sonrası prognoz; hastanın klinik özelliklerine (yaş, diyabet vs.), iskemik miyokardın genişliğine ve sol ventrikül hasarının ciddiyetine bağlıdır (12). Eski yaklaşımlarda, enfarktüs sonrası oluşan miyokard disfonksiyonunun geri dönüşümsüz bir hasara bağlı olduğu düşünülürdü. Ancak yapılan çalışmalarla; sol ventrikül disfonksiyonu hemen her zaman irreversibl bir hasara bağlı olmayıp, etkilenen dokunun canlı kalabileceği, revaskülarizasyonla sol ventrikül hasarının düzelebileceği gösterilmiştir (3). Bu aşamada kronik koroner arter hastalığı ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastaların klinik değerlendirmesinde bu reversibl disfonksiyonun mekanizmasının anlaşılması önemli hale gelmiştir. Canlı miyokardın varlığı ve yaygınlığının nasıl tanınacağı, tedavi seçiminin belirlenmesindeki önemi nedeniyle bu hastalarda sorgulanması gereken bir komponent haline gelmiştir.

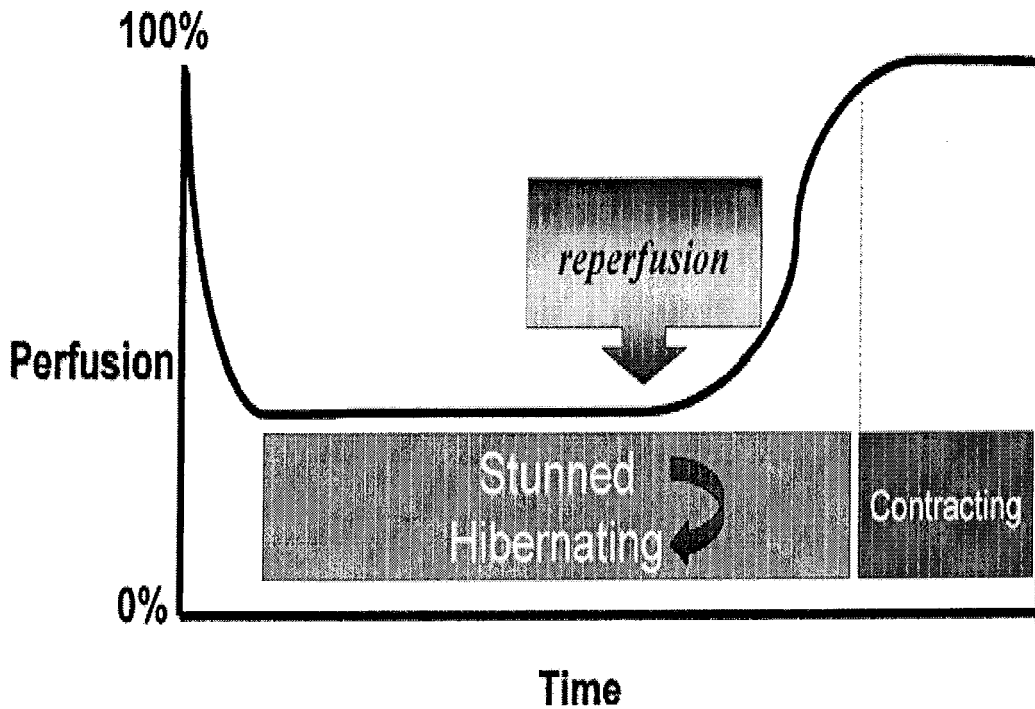
Koroner oklüzyon sonrası beş sonucun ortaya çıkma ihtimali vardır:

1. Normal yapı ve fonksiyon
2. Miyokardiyal iskemi
3. Stunned (sersemlemiş) miyokard
4. Hibernating (kış uykusuna yatmış) miyokard
5. Enfarktüs

Kollateral damarların varlığı, miyokardiyal perfüzyonun korunmasını sağlayarak, miyokardın sağlam kalmasına imkan verir. Diğer taraftan azalmış kan akımı ve azalmış ATP üretimi uzun süre devam ettiğinde çeşitli derecelerde hücrel hasar oluşturarak enfarktüse neden olur. Enfarktüsün yaygınlığı tıkanan damarın büyüklüğüne, kollateral dolaşımın varlığına ve iskeminin süresine bağlıdır. İskemi genellikle oklüzyon esnasında oluşurken, kan akımındaki azalma nedeniyle düşük ATP üretimi devam eder. Bu da enerji desteğinin azalması nedeniyle kontraktıl yetmezliğe neden olur. Bu durumda miyokardiyal kan akımındaki azalma ventriküler fonksiyon yetersizliği ile paraleldir. Oklüzyonun düzelmesinden sonra (fibrinoliz vs.) koroner kan akımının normal ya da normale yakın iyileşmesine rağmen, irreversible hasar olmamakla birlikte "stunned myocard" gelişmesi nedeniyle mekanik disfonksiyon devam edebilir. Fakat bu disfonksiyon spontan olarak düzelir (13).

İlk kez 1935'te Tennant ve Wiggers (14) koroner oklüzyonun kontraktıl fonksiyon azalmasına neden olduğunu gözlemlediler. Sürekli oklüzyonun irreversibl kardiyak hasara yol açacağını, kısa süreli oklüzyonun ise (<10dk.)

komplet iyileşme ile sonuçlanacağını söylemişlerdir. Yine 1975 yılında Heyndricx ve arkadaşları (15) yaptıkları çalışmada LAD arteri geçici olarak tıkanan köpeklerde oklüzyondan 5-15 dakika sonra KKA'nın ve elektrokardiyografik ST segment elevasyonunun normale döndüğünü, ancak geçici iskemiden 3-6 saat sonrasına kadar sol ventrikül fonksiyonunun deprese olarak kaldığını gözlemlemişlerdir. Bu fenomene *stunning* (sersemleme) adını vermişlerdir. KKA'nın normal yada normale yakın düzelmesiyle birlikte irreversibl hasar olmamasına rağmen reperfüzyon sonrası geçici sol ventrikül kontraktıl disfonksiyonu olarak tanımlamışlardır. Değişken zaman aralığından sonra ventriküler fonksiyonda tipik olarak düzelleme izlenmektedir. Miyokardiyal perfüzyonun kısa süreli ya da kronik azalması durumunda oluşabilecek sonuçlar şekil 3' de gösterilmiştir.



Şekil 3: Kısa süreli hipoperfüzyon genellikle risk altındaki alanda stunning ve kontraktıl disfonksiyon gelişmesine neden olur. Kronik azalmış akım (normalin %50-70'i) ya da tekrarlayan stunning episodları sonrası ise hibernating miyokard gelişir ve reperfüzyon sonrası kontraktıl fonksiyon düzelebilir (16).

Di Carli ve arkadaşlarının (17) 2000 yılında köpeklerde yaptıkları bir deneysel çalışmada, LAD ve CFX arterlere kısmi balon oklüzyonu uygulamışlar. PET ile bölgesel kan akımını, glukoz uptake' ni ve oksidatif metabolizmayı; ekokardiografi (EKO) ile de sol ventrikül fonksiyonunu değerlendirmişlerdir. Geçici

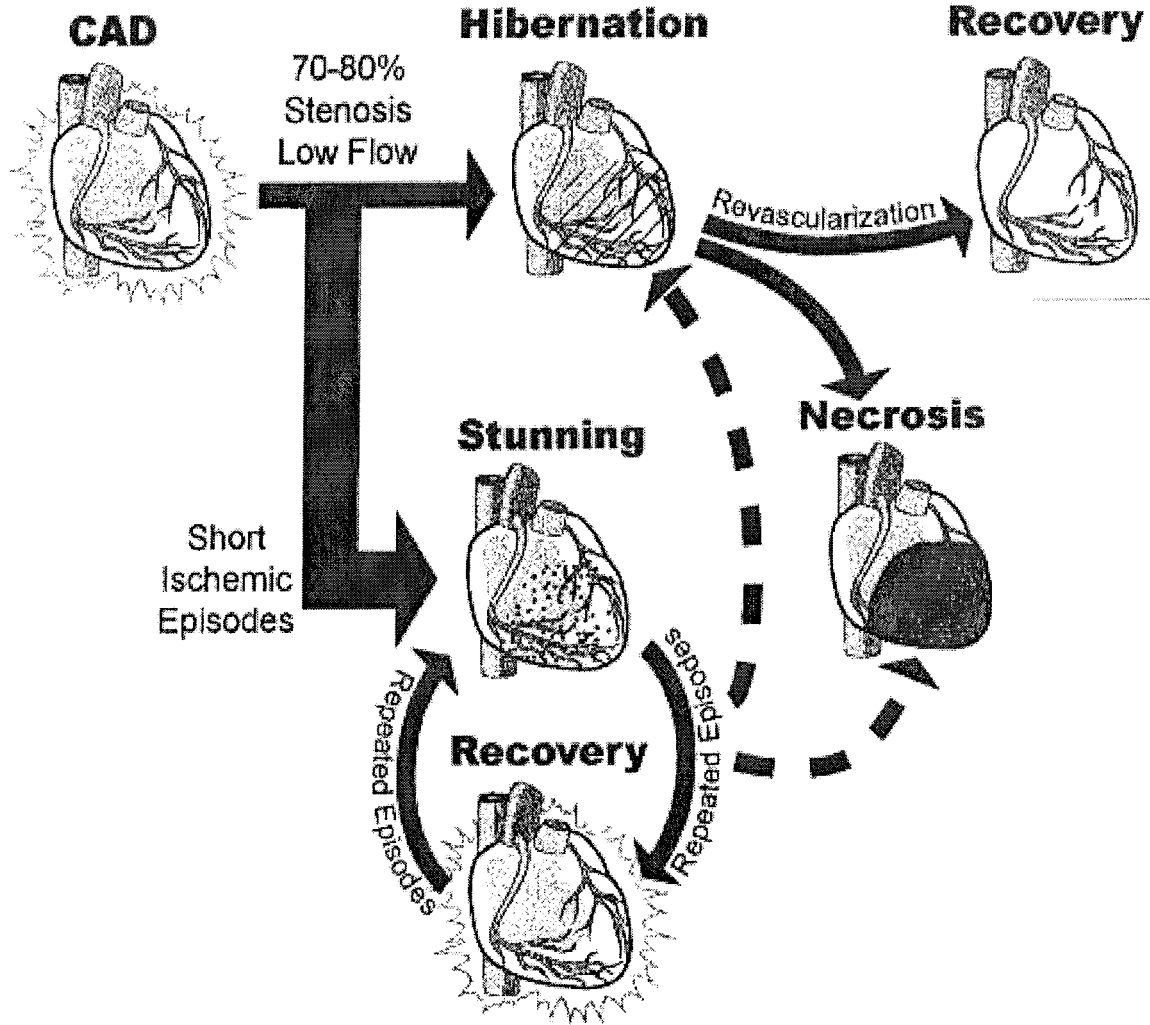
oklüzyon sonrası miyokardiyal kan akımının 4 saat içinde normale yakın düzelme göstermesine rağmen, glukoz uptake' ni, oksidatif metabolizmayı ve bölgesel sol ventrikül fonksiyonunu geçici iskemiden bir hafta sonrasına kadar azalmış olarak bulmuşlardır. Ventriküler fonksiyonun düzelmesinden önce oksidatif metabolizmanın düzelmesi gerektiğini söylemişlerdir.

Yakın geçmişte akinetik olarak tanımlanan sol ventrikül segmentlerinin metabolik aktivitesinin kaybolduğu ve bu nedenle kurtarılamaz olduğu kabul edilmekteydi. *Hibernation* terimi 1980'li yıllarda Rahimtoola (18) tarafından popüler hale getirilmiştir. Akinetik sol ventrikül segmentlerinde nitrogliserin (NTG) gibi miyokardın oksijen ihtiyacını azaltan bir ajan ile geçici iyileşme varlığı tespit edilmiştir. Rahimtoola istirahat duvar hareket anomalisi olan hastalarda katekolaminler ve inotropik ajanlarla akinetik segmentlerde kontraktıl fonksiyonun düzeldiğini bildirmiştir. Bu akinetik segmentlerdeki fonksiyonel iyileşme revaskülarizasyon cerrahisi sonrası da gözlemlenmiş ve kurtarılabilen alanın hibernating miyokardı (HM) temsil ettiğini savunmuştur (19, 20).

Sonuç olarak HM (kış uykusuna yatmış miyokard) kronik olarak azalmış miyokardiyal kan akımına cevap olarak kontraktıl fonksiyonun kronik down regülasyonudur. Böylece uzamış periyodda miyokardın oksijen ihtiyacını azaltmaya ve miyosit canlılığını sağlamaya yönelik koruyucu bir mekanizma olarak karşımıza çıkar ve bu durum *akıllı kalp* olarak tanımlanır. Bazı araştırmacılar azalmış O₂ dağılımı ve azalmış O₂ ihtiyacının olduğu bu durumun gerçek iskemi olmadığını söylemektedir (21). Kan akımının düzeltilmesi ya da ihtiyacın azaltılması ile değişen periyodlarda zaman aralıkları sonrasında ventriküler fonksiyonda düzelme izlenir. HM için tetiği çeken azalmış perfüzyonun derecesi belli değildir. Ito ve arkadaşları (22) KKA' nı normale göre %10 oranında kademeli olarak azalttıkları (70 dk.) domuzlarda riskli bölgede enfarktüs ihtimalini sadece %6.6 olarak buldular. İstirahatte hipokinetik olarak izlenen dokunun reperfüzyondan sonra iyileştiğini gözlediler.

St. Louis ve arkadaşları (23) ise %90 tıkanma uyguladıkları domuz modelinde risk alanında %8 enfarkt ve geriye kalan dokuda HM geliştiğini gözlediler. Hayvanlarda HM' ı indükleyen aşırı düşük kan akımı gerekliliğine rağmen PET çalışmaları göstermiştir ki insanlarda koroner kan akımının %70-80 azalması dahi hibernating miyokarda yol açabilmektedir. Bu da hayvanlar ve insanlar arasında farklı mekanizmaların rol oynadığını göstermektedir (16).

Bazı hastalarda istirahatte hibernating segmentte izlenen normal yada normale yakın kan akımının azalmış KKA rezervi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Tekrarlayan iskemi epizodları nedeniyle artan ihtiyaç koroner akım rezervi kaybına neden olarak ve disfonksiyona yol açarak HM' a sebep olur. Diğer bir deyişle *hibernation*, tekrarlayan stunninglerin toplamı olarak da ortaya çıkabilir. Ancak bu modelde hayvanlarda HM ortaya çıkarmak mümkün olmamıştır (17). *Hibernation*, iskemi durumunda gelişen adaptif bir olaydır. Kontraksiyonun kronik downregülasyonu enerji üretilmemesinin bir sonucu değil, enerji harcanmasını azaltmak için oluşan regulatuar bir mekanizmadır. Böylece kalbin oksijen ihtiyacı azalır, hücresel düzenlilik ve canlılık devam ettirilir (24). HM gelişmesini indükleyen mekanizmalar şekil 4' de gösterilmiştir.



Şekil 4: Hibernating miyokard gelişmesini indükleyen mekanizmalar(16).

PET' le F18-2Fluoro-2deoksi-D-glukoz (F18-FDG) ve azot-13 (N-13) amonyak kullanarak yapılan perfüzyon ve metabolizma çalışmalarında perfüzyonu azalmış olan akinetik bölgelerde FDG kullanımının normal yada artmış olduğu gözlenir. Metabolizma ve perfüzyon arasındaki bu uyumsuzluğa "mismatch" paterni denir. Stunning de ise metabolizma ve perfüzyon arasında uyumluluk (match) gözlenir (4).

HM patolojisinde ise kronik disfonksiyonel miyokard segmentinde bazı yapısal değişiklikler tanımlanmıştır. Miyofibrillerin kaybı, sitoplazmada amorf materyal ve glikojen birikimi, düz sarkoplazmik retikulum kaybı ve T tübül formasyonunda azalma görülür. Mitokondriler küçülmüş ve sitoplazmaya yayılmıştır, ancak fonksiyonları normaldir. Dokunun ATP, total adenin nükleotidleri ve fosfokreatinin düzeyleri genellikle normal ya da normale yakındır. Mitokondriyel fonksiyonları yansıtan ADP/ATP oranı ve fosfokreatinin/ATP oranı değişmemiştir. HM' da hücrel dediferansiyasyondan (fetal fenotip) hücrel dejenerasyona kadar gidebilen histolojik değişiklikler izlenebilir. Son zamanlarda HM 'da kalp kası hücrelerinde fetal miyokarda spesifik kontraktıl proteinlerin varlığı gösterilmiştir. Hücrel dediferansiyasyon tekrarlayan stunninglerle ilgili olabilir. Öte yandan hücrel dejenerasyon ise kronik azalmış miyokardiyal kan akımı ve aşırı fibrozisle birliktedir. Hücrel ödem ve fibrozis artışı revaskülarizasyon sonrası iyileşme için daha uzun zaman periyodu gerektirir. İyileşme revaskülarizasyondan sonra günlerce veya haftalarca sürebilir (25).

1-6. Nitratın Temel Etki Mekanizmaları

NTG ve uzun etkili nitratlar tüm anjinal sendromlarda ve miyokardiyal iskeminin önlenmesinde yaygın olarak kullanılırlar. NTG ve organik nitratlar nitrik oksit vericileridir. Nitrik oksit nitrat metabolizmasının son ürünüdür ve vasküler düz kaslarda relaksasyonu indükler. Organ seviyesinde nitrovazodilatörler iki majör fizyolojik etki yaparlar; vazodilatör etki ve antiplatelet etki.

Vasodilatasyon (venöz, arteriyel ve kollateraller) : Nitratların vasodilatör etkilerine en çok venöz dolaşım daha sonra da büyük koroner arterler duyarlıdır. Nitratlar kombine etkiyle venöz dönüşü azaltır ve koroner kan akımını artırır. Bu etki en çok poststenotik kollateral damarlarda belirgindir. Bu venodilatasyon

ve koroner vazodilatasyonun sonucu olarak ventriküler doluş basıncı ve duvar gerginliği azalır bu da koroner akımı artırır. Bunların sonucu olarak oksijen ihtiyacı azalır; özellikle iskemik bölgelerde oksijen dağılımı düzelir. Yüksek konsantrasyonlarda nitratlar arteriyolar vasodilatör etki gösterirler. Bu etkinin ciddi miyokardial kontraktıl disfonksiyonu olan hastalarda klinik önemi mevcuttur. Çünkü genellikle maksimum koroner ve venöz vasodilatasyon gelişen dozlarda yalnızca minimal arteriyel cevap oluşur. Nitratların bu etkisi özellikle stenotik koroner arter bölgelerinde dikkate değerdir. Nitratların stenotik bölgede en potent vazodilatatör olması, iskemik yataktaki etkileri yönünden çok önemlidir. Nitratların bu etkisi, normal koroner yataktaki etkisi iskemik yataktaki etkilerini geçen vazodilatatörlere zıttır ve koroner kaçışın derecesini belirler. Özet olarak nitratın indüklediği venodilatasyon venöz dönüşü ve sol ventrikül önyükünü azaltır böylelikle miyokardın oksijen ihtiyacı azalır. Periferel arterial dilatasyon sayesinde ise sol ventrikül ardyükü azalır. Nitratların koroner sirkülasyondaki özellikle de stenotik segmentlerdeki direkt vasodilatör etkileri ile miyokardiyel perfüzyon artar ve böylece miyokardın oksijen desteği düzelir. Vasodilatasyon nitratların vasküler düz kas hücre membranına yakın sülfidril ve thiol gruplarını azaltması ve bu maddelerle etkileşmesi sonucu oluşur. Nitrik oksit cGMP'yi oluşturan guanilat siklaz enzimini aktive eder. cGMP'nin intraselüler akümülyasyonu protein kinazın fosforilasyonu ile sonuçlanır. Sitolik serbest Ca azalır bu da venöz ve arteriyel düz kasların relaksasyonu ile sonuçlanır. Nitrat metabolizması sırasında ara bir ürün olan S-nitrosothioller de guanilat siklazı aktive ederek vasodilatör etkiye katkıda bulunurlar (26, 27).

2. MİYOKARDİYAL CANLILIĞI BELİRLEME YÖNTEMLERİ

Bu yöntemler üç başlık altında toplanabilir. Bunlar;

- 1) Ventriküler fonksiyon görüntüleme
- 2) Miyokardiyel perfüzyon görüntüleme
- 3) Miyokardiyel metabolizma görüntüleme

2-1. Ventriküler Fonksiyon Görüntüleme

Azalmış diyastolik duvar kalınlığı disfonksiyonel sol ventriküler segmentte skar dokusunun göstergelerindendir. Eğer hipokinetik ya da diskinetik segmentte diyastolik duvar kalınlığı korunmuşsa bu canlı miyokardın göstergesi olabilir.

Kontraktıl rezerv bir stimulusa cevap olarak bir segmentin performansı artırabilme kabiliyeti olarak tanımlanır. Bir semptomimetik ajana verilen cevapta en azından fibrillerin kısalmasının miktarında ve oranında geçici de olsa artış olması beklenir. Sempatik stimulusa en fazla cevap normal dokuda oluşur, hibernating dokuda ise cevap mevcut ancak azalmıştır. Skar dokusunda ise cevap izlenmez (16).

Miyokardiyal fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan ekokardiyografik yöntemler:

1. İstirahat ekokardiyografi:

Yapılan çalışmalarda istirahat ekokardiyografi esnasında diyastolik duvar kalınlığının değerlendirilmesi, canlılık değerlendirmede oldukça sensitif bulunmuştur. İki boyutlu ve M mode ölçümlerde diyastolik duvar kalınlığı $>5\text{mm}$ ise sensitivite %100 ancak spesifite %28 bulunmuştur. Eğer diyastolik duvar kalınlığı $<5\text{mm}$ 'nin altında ise azalmış diyastolik duvar kalınlığının negatif belirleyicilik değeri oldukça yüksek bulunmuştur (%97-100). Ekokardiyografik tetkikler diğer modalitelerle kıyaslandığında daha kolay ulaşılabilir ve daha ucuzdur. Ancak spesifitesinin düşüklüğü ve imaj kalitesinin değişkenliği nedeniyle duvar kalınlık ölçümlerinin doğruluğunu ve tekrarlanabilirliğini etkiler (28).

2. Stres ekokardiyografi:

Nitrogliserin, dipridamol, postekstrasistolik potensiyasyon, katekolaminler, egzersiz gibi çeşitli provakatif uyarılarla kontraktıl rezervin gösterilmesidir.

Dobutamin stres ekokardiyografi (DSE):

Bunlar arasında en fazla kabul göreni ve uygulananıdır. Dobutamin sentetik bir katekolamindir. Primer olarak β_1 -adrenerjik reseptörleri, minimal olarak da β_2 ve α_1 ' i etkiler. Düşük dozlarda ($\leq 10\mu\text{g.kg/dk}$) kronotropik etkiye kıyasla relatif olarak daha potent inotropik etki gösterir. Kalp atımında anlamlı derecede artış olmaksızın, miyokardiyal kontraktilitede stimülasyonu sağlar. Yüksek dozlarda ise inotropik ve kronotropik stimülasyon birlikte olur ve kardiyak output artar, miyokardiyal oksijen tüketimi artar bu da stenoze koroner arter bölgelerinde iskemiye indükler. Stress ekokardiyografide iki evre halinde düşük doz dobutamin uygulanır (5 - $10\mu\text{g.kg/dk}$) ve her evre 3 dk sürer. Bazen $2.5\mu\text{g.kg/dk}$ gibi daha düşük dozlarda bile başlanabilir. Çünkü kritik koroner stenozu olan hastalarda $5\mu\text{g/kg/dk}$ bile iskemiye neden olabilmektedir. Birçok hibernating segmentte

kontraktil rezerv daha çok 10µg/kg/dk ve altı gibi düşük dozlarda görülür. Dobutamin infüzyonuna hibernating segmentte "bifazik yanıt" alınır. Düşük doz dobutaminle başlangıçta sistolik duvar kalınlığında düzelme izlenir bu da o bölgede kontraktil rezervin mevcut olduğunun göstergesidir. Artan dozlarda kalp hızı ve kontraktilite arttıkça oksijen tüketimi artar. Kısıtlı akım olan stenotik damarlar oksijen ihtiyacını karşılayamaz ve etkilenen duvar segmentinde iskeminin indüklediği hipokinezi ortaya çıkar. HM tespitinde kullanılan bifazik cevabın iki komponenti" viabilite" ve "akım kısıtlanması" olarak isimlendirilir (28). DSE' nin 19 çalışmadan elde edilmiş kümülatif sensitivite, spesifite ve prediktif doğruluğu sırasıyla %81, %86, ve %83'tür. Bu sonuçların iyi olmasına rağmen önemli derecede yalancı (+) ve yalancı (-) sonuçlar ortaya çıkabilmektedir. Hasta faktörü DSE' nin imaj kalitesini ve doğruluğunu etkiler. Obesite ve akciğer hastalıkları yaklaşık %10 hastada kötü akustik pencereye neden olur. Kontraktil fonksiyonun yorumlanması subjektif olup, imaj kalitesinin artırılması (endokardiyal sınır belirlemede etkinliği artırmak için harmonik imaj ya da ultrasonografik kontrast ajanlar kullanılır ya da transözefagial görüntüleme yapılır) okuyucular arası değişkenlikle azalır (29, 30).

3) Miyokardiyal kontrast ekokardiyografi (MKE) :

Intrakoroner yoldan eritrosit büyüklüğündeki ultrasonografik kontrast ajanların (microbubbles) verilerek, bölgesel miyokard perfüzyonunun ve segmental duvar hareketlerinin birlikte değerlendirilmesini sağlar. Kronik olarak azalmış kan akımı varlığında oluşan kollateral damarlar konvansiyonel koroner anjiyografi ile görülemez. MKE' de kullanılan kontrast ajanlar mikrosirkülasyona geçebilir ve miyokardiyal doku opasifiye olarak ekokardiyografik olarak tespit edilir hale gelir. Bunun patofizyolojisindeki temel mekanizma ise canlı dokuda mikrosirkülasyon intaktır, ancak enfarkte canlı olmayan dokuda ise mikrovasküler damar kaybı mevcuttur. Böylelikle MKE vasküler düzenlilik ve indirek olarak da hücresel düzenliliği değerlendirmeyi sağlar (31). Ancak kardiyak kateterizasyon gerektirmesi nedeniyle invaziv bir girişimdir bu nedenle kısıtlı uygulama alanı bulmuştur. Belki uygun intravenöz kontrast ajanlar geliştirildiğinde daha kullanılabilir bir yöntem olabilir.

4) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Yöntemleri :

İskemik kalp hastalığının patofizyolojisi oldukça heterojen olup, enfarktüs subendokardiyal bölgede sınırlı kalabilir. Epikardiyal hattın ayrımı, hibernating miyokard alanının enfarkt alanından ayrımı zordur. Bu da canlı, canlı değil ayrımı ile iyileşme tahmininin zorluğunun altında yatan sebeptir. Yüksek uzaysal rezolüsyon ve mükemmel endokardiyal sınır ayrımı sayesinde MRG yöntemleri miyokardiyal canlılık ve hibernasyon tesbitinde, kontraktıl fonksiyon ve rezerv kantifikasyonunda, doku perfüzyonunun ve hücre membran düzenliliğinin değerlendirilmesinde ilgi çekici hale gelmiştir (28). Akut ve kronik enfarktüsde bölgesel duvar hareket anormalitesinin teşhisinde SineMRG kullanılabilir. SineMRG ek fonksiyonel ve morfolojik parametreler sağlayarak diyastolik duvar kalınlığı ve dobutaminin indüklediği sistolik duvar kalınlığı ölçülerek canlı hücrelerin tesbitine imkan verebilir. Kontrastla artırılmış görüntüleme ise miyokardiyal perfüzyon ve özellikle infarkt dokusunun teşhisine imkan verir. Aynı zamanda 31P-spektroskopi (31P-MRS) ve 23Na görüntüleme (23Na-MRG) kardiyak enerji metabolizmasının ve iyon dengesinin değerlendirilmesine imkan verir (32).

5) Gated SPECT Yöntemi :

EKG-Gated SPECT görüntülemede her bir kardiyak siklus (QRS kompleksi) frame adı verilen bölümlere ayrılır (8, 16, 32) ve her bir frame için ayrı sayımlar alınır. Bu işlem çekim süresince, her kalp atımında ve her açıda tekrar edilir. Gated SPECT görüntüleme ile end-sistolik volüm, end-diastolik volüm belirlenerek stres ve istirahat anında global sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplanabilir. Duvar hareketleri, duvar kalınlıkları ve bölgesel ejeksiyon fraksiyon oranları belirlenebilir. Gated SPECT görüntüleme tek çalışmada miyokardiyal perfüzyon ve fonksiyonun eşzamanlı değerlendirilmesine imkan verir. Miyokard perfüzyon görüntülemede ortaya çıkan atenüasyon artefaktlarının ventrikül fonksiyonunun eşzamanlı değerlendirilmesiyle koroner arter hastalığından ayırt edilmesini sağlar. Perfüzyon anormalitesi olan bölgede normal fonksiyonun izlenmesi atenüasyon artefaktını, duvar hareket bozukluğunun izlenmesi ise koroner arter hastalığını düşündürür. Ayrıca bölgesel ve global duvar hareketleri ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun değerlendirilmesini sağlar. Yapılan çalışmalarda Gated SPECT ve

ekokardiografideki duvar hareketleri ve duvar kalınlaşması karşılaştırılmış ve perfüzyon çalışmalarına gated SPECT eklenmesinin canlılık değerlendirmede kullanılabileceğini göstermiştir. Yine bu yöntemde yeni teknikler uygulanması; Tc99m-MIBI uygulanması öncesi nitrat infüzyonu ve görüntüleme esnasında düşük doz dobutamin uygulanması ekokardiografide düşük doz dobutamin uygulamasıyla benzer bulunmuştur (33).

2-2. SPECT Ajanları ile Miyokardiyal Canlılık Tespiti

a) Talyum-201 Miyokard Perfüzyon SPECT:

Potasyum analogu ve metalik bir element olan Tl-201 kararlı talyumdan siklotronda proton bombardımanı ile üretilir. Elektron kapma ile Hg-201'e dönüşür 135 (%3) ve 167 (%10) keV'lik gama fotonları yayar. En çokda 69-80keV (%80) arasında Hg-201 karakteristik X-ışını yayar. Fiziksel yarılanma zamanı 73 saat iken, biyolojik yarılanma zamanı 10 günün üstündedir. Bu nedenlerle hastaya sınırlı miktarda ancak 3-4 mCi (111-148Mbq) verilebilmektedir (34). İntravenöz enjeksiyondan sonra, beyin ve yağ dokusu hariç, kanlanan bütün dokulara dağılır. Organda tutulması için, organın kanlanmasının ve organdaki hücrelerin Tl-201'i tutma yeteneğinin olması gerekmektedir. Çünkü hidrate edilmiş Tl iyonu, hidrate edilmiş K ile yaklaşık benzer büyüklüktedir. Na/K ATP' az pompası ile aktif transportla hücre içine alınır (yaklaşık %60'ı) kalan kısmı ise elektropotansiyel gradiente bağlı difüzyon ile hücre içine girer (asidoz, hipoksi, dijital ve ovabain ekstraksiyonu azaltır), birkaç saat içinde de hücreyi terk eder. Enfarkt dokusunda NA/K ATP'az sistemi bozulduğu için Tl-201 tutulumu olmaz.

İstirahatte enjekte edilen Tl-201 miktarının %85'i ilk geçişte kandan temizlenir. Kardiyak output'un sadece %5'i miyokard tarafından tutulduğu için verilen dozun ancak %3.5'i egzersizde ise %4.4'ü miyokard dokusunda tutulur. İstirahat durumunda Tl-201'in kan klirensi en yavaştır. Hızlı tutulma nedeniyle Tl-201'in kandaki konsantrasyonu çok hızlı bir şekilde düşer. Enjeksiyon sonrası alınan erken görüntüler başlangıç perfüzyonunu gösterir. Başlangıçtaki dağılım sabit kalmaz ve birkaç saat sonra alınan görünüm farklı olur. Tl-201 başlangıçta çok tutulduğu bölgelerden az tutulduğu bölgelere göre daha hızlı temizlenme gösterir. İlk tutulumun ardından sistemik kan havuzu ve miyokard dokusu arasında Tl-201 değişimi devam eder. İskemik miyokard dokusunda kan akımındaki azalma nedeniyle başlangıç tutulumu gecikmiş, akümülyasyon azalmış ve temizlenme hızı

yavaşlamış olmasına rağmen, TI-201 tutulumu devam eder ve bu bölgelerde zamanla normal miyokard dokusuna benzer tutulum izlenir. Bu süreç redistribüsyon olarak isimlendirilir. Redistribüsyon görüntüleri TI-201 enjeksiyonundan 2-4 saat sonra elde edilir. İskeminin belirlenmesi veya canlı miyositlerin dağılımı ile skar dokusunun ayrımında kullanılır. Erken görüntülerde izlenen perfüzyon defekti geç görüntülerde düzeliyorsa buna reversibl defekt denir ve canlı miyokardiyal dokunun işaretidir. Geç görüntülerde sebat eden defekt enfarkt olarak yorumlanır (34, 35)

TI-201'in miyokardiyal uptake'i hem miyokardiyal perfüzyonun ölçülmesine hem de intakt miyokardiyal hücre membranından katyon akışının varlığının gösterilmesine imkan verir. TI-201'in uptake'i enerji gerektiren bir metabolik pompa olan Na/ K ATP' az sayesinde olur ve sadece canlı dokuda bulunur (36). Sistolik duvar hareketi azalmış ya da olmayan miyokardiyal bölgelerdeki normal TI-201 uptake'i buradaki mekanik disfonksiyonun irreversible hasar nedeniyle olmadığını gösterir. Sıklıkla perfüzyon normal değildir. Perfüzyonun normalin %50'sine indiği seviyelerde acil revaskülarizasyondan sonra hala fonksiyon düzelebilir. Perfüzyonun %50'nin altına indiği seviyelerde ve azalmış perfüzyonun süresinin uzaması halinde fonksiyonel iyileşme pek muhtemel değildir. İstirahat perfüzyon görüntülemeye azalmış bölgesel talyum konsantrasyonu irreversible hasarlı miyokardın bir göstergesi olmayabilir. İstirahat enjeksiyon öncesi nitrogliserin verilen KAH'nın %10'unda istirahat perfüzyonu iyileşebilmektedir. Glukoz ve insülinin talyumun hücre içine girmesinde membran pompası üzerine belirgin etkileri vardır. Canlı miyokardı belirlemek için redistribüsyon görüntülemenin optimal zamanı hala tartışmalıdır. Çoğu hasta grubunda 4.saat redistribüsyon görüntüleme yeterli olmaktadır. Hastaların %10'nunda ise 24 saatlik görüntülemeye ihtiyaç duyulmaktadır. Dördüncü saatte talyum redistribüsyonunun olmayışı canlı miyokard bölgesinde sadece başlangıç defektin çok ciddi olmasına ve koroner kan akımının azlığına bağlı değil; başlangıç görüntüleme ile redistribüsyon görüntüleme arasında talyum konsantrasyonunun azalması nedeniyle yetersiz dağılımına da bağlıdır. Bu durumda canlı alanda hem 4. saatte hem de 24. saatte persistan defekt görünümü izlenir. Bazı iskemik bölgelerde serum talyum konsantrasyonunu artırmadıkça geç görüntülerde dahi redistribüsyon izlenmemektedir. Bu amaçla 24. saatte irreversible görünen defektlere ek bir istirahat talyum enjeksiyon tekrarı yaparak bu bölgelerdeki talyum

konsantrasyonunun artırılmasıyla canlı dokunun gösterilmesi yoluna gidilmiştir. Tl-201 reinjeksiyon tekniği, stres redistribüsyon görüntüleme ile kıyaslanınca persistan defektlerde ortalama %30-50 arasında düzelme izlenebilmektedir (16).

Miyokard perfüzyonunun ve canlılığının değerlendirilmesinde Tl-201'in çok iyi fizyolojik özellikleri olmasına rağmen, uygun olmayan fiziksel özellikleri problem oluşturmaktadır. Tl-201'in gama ışınlarının miktarı görüntüleme için yetersizdir. Görüntülemelerde talyumun X-ışınlarından yararlanır. Ancak talyumun yaydığı X-ışınlarının enerjisi (69-83 keV) 'nin düşük olması nedeniyle belirgin doku atenüasyonuna ve saçılma uğrayarak görüntü kalitesinin azalmasına neden olur. Fiziksel yarı ömrünün uzun olması düşük dozda uygulanmasını gerektirir, bu da görüntü kalitesini azaltan diğer bir etkidir. Ayrıca siklotron ürünü olması nedeniyle maliyeti yüksek ve pahalı bir üründür.

b) Teknesyum-99m-MIBI Miyokard Perfüzyon SPECT :

Tc99m-MIBI (methoxy-isobuthyl-isonitrile), Tc(I) çekirdeği ve bu çekirdeğin çevresinde isonitril karbonuyla koordine edilen 6 adet lipofilik bağlar içeren sentetik monovalan bir katyondur. Miyositler tarafından bölgesel miyokardiyal kan akımı oranına göre tutulur. Tc99m-MIBI'nin hücredeki tutulumu Na/K ATP' az sistemine bağlı değildir. Piwnica-Worms ve arkadaşları (37), MIBI' nin plazma ve mitokondri membranlarını pasif difüzyonla geçtiğini göstermişlerdir. Denge durumunda büyük negatif transmembran potansiyeli varlığında mitokondri içine sekestre edilir. Plazma ve mitokondri membran potansiyelleri depolarize edildiği zaman MIBI'nin uptake ve retansiyonu inhibe olmaktadır, hiperpolarize edildiğinde ise artmaktadır. Sadece canlı dokularda bulunan negatif mitokondriyal membran enerji gradienti MIBI'nin miyositlerdeki akümüasyonu ve retansiyonu için esansiyeldir (34-36). Metabolik düzensizlik miyosit canlılığını etkileyip, MIBI uptake' inde miyokardiyal kan akımından bağımsız bir azalmaya neden olur. MIBI' nin hem akümüasyonu hem de klirensi hücre canlılığı ve sarkolemmal membranın durumundan önemli derecede etkilenmektedir (38, 39). Verilen dozun %2'si miyokardda tutulur ve çok yavaş temizlenir. Normal miyokard yarılanma zamanı 6 saattir. Tl-201'den farklı olarak çok az miktarda redistribüsyona uğrar bu da ihmal edilebilir miktarlardadır. Miyokardda tutulan MIBI' nin ilk saatlerde temizlenmemesi önemli avantajlar sağlar. Karaciğerde toplanan aktivitenin temizlenmesi ve kalp kontrastının ideal bir düzeye gelmesi beklenebilir. İstirahat enjeksiyonundan bir saat sonra safra

kesesindeki aktivite en yoğun düzeyde bulunur ve hastaya yağlı bir gıda yedirilerek safra kesesi boşaldıktan sonra görüntüler alınır.

Tc99m 140 keV' lik gama ışını ile gama kameralar için ideal bir görüntüleme ajanıdır, atenüasyon artefaktı daha az görülür. Fiziksel yarı ömrü oldukça kısa (6,02 saat) olduğu için daha yüksek doz yapılmasına imkan vererek, daha iyi imaj kalitesi sağlar. Daha iyi sayım istatistiği sayesinde gated SPECT yapılmasına olanak sağlar. Böylece perfüzyon ve fonksiyonun eşzamanlı değerlendirilmesi mümkün olur. Elde edilmesi daha kolaydır. Hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu daha düşüktür. Bu sebeple Tc99m'e bağlanabilen ajanların kullanımını giderek artmıştır.

İstirahat enjeksiyonu sonrası azalmış kan akımı bulunan miyokardiyal bölgelerin istirahat uptake'i kan akımı oranına bağlı olarak azalır. Bu sebeple MIBI'nin canlılığı olduğunun altında gösterdiğini belirten çalışmalar mevcuttur. TI-201'le kıyaslamalı yapılan çalışmalarda rest-reinjeksiyon TI-201'in canlı miyokardı belirlemede daha etkin olduğunu ve MIBI ile hem rest hem de stres görüntülerde ciddi azalmış MIBI tutulumu gösteren alanların canlı miyokard içerebileceğini ileri sürmüşlerdir (40, 41). Yapılan geniş çaplı klinik çalışmalarda egzersiz stress uygulanarak yapılan KAH teşhisinde Tc99m-MIBI ve TI-201'in benzer doğrulukta olduğu bildirilmiştir (42). Koroner arter stenozunun ciddiyeti ve istirahat Tc99m-MIBI uptake' i arasında ve aynı zamanda canlılık ve duvar hareketleri arasında çok iyi düzeyde korelasyon olduğu ileri sürülmüştür. Orta derecede azalmış uptake izlenen (%50-67 pik uptake) miyokardiyal bölgelerde cerrahi sonrası MIBI uptake'inde %80 oranında iyileşme izlenirken, ciddi azalmış uptake izlenen bölgelerde (<%50 uptake) ise perfüzyonda sadece %39 oranında iyileşme izlenmiştir (43, 44).

Daha sonra TI-201 ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda Tc99m-MIBI SPECT' in kantitatif analiziyle canlılığı olduğundan düşük gösterme durumunun azalacağı ileri sürülmüştür. PET'le karşılaştırmalı çalışmalarda Tc99m-MIBI uptake' inin ciddi şekilde azaldığı defekt bölgelerinde F18-FDG ile de minimal uptake izlendiği bildirilmiştir (38). Udelson ve arkadaşları (45) fonksiyonel iyileşme tahmini için bölgesel MIBI ve talyum aktivitelerini kıyaslamışlardır. Bölgesel aktivitenin kantitatif analizinde reversible disfonksiyonel miyokardiyal segmentlerde her iki ajanla da benzer değerler bulunmuştur (TI-201' le 72 ± 11 , Tc99m-MIBI ile

%75±9). Maes ve arkadaşları da (46) miyokardiyal biyopsi spesmenlerinde fibrotik doku miktarıyla MIBI uptake' i arasında anlamlı ters lineer bir ilişki olduğunu gösterdiler. Maublant ve arkadaşları (47) da TI-201 ve Tc99m-MIBI SPECT' te egzersiz, redistribüsyon ve istirahatteki defekt çaplarını karşılaştırmışlardır. Tc99m-MIBI defekt çapının egzersiz ve redistribüsyonda daha küçük ancak istirahat çalışmasında ise farklılık olmadığını, talyumla canlılık değerlendirme açısından kıyaslanabilir değerlikte olduğunu savunmuşlardır. Tc99m-MIBI ile canlılık değerlendirme kapasitesini artırmak için standart uygulamaya yeni modeller eklenmesi ve MIBI enjeksiyonu öncesi nitrat preparatları uygulanması gündeme gelmiştir. Fizyolojik etkileri dolayısıyla nitratlar vazodilatasyon yaparak koroner kollateral kan akımını ve stenotik koroner arter bölgesindeki kan akımını artırıcı rol oynar. Bu yolla stenotik bölgelerdeki ciddi azalmış kan akımı nedeniyle Tc99m-MIBI tutulumunda izlenen azalmanın ortadan kalkması hedeflenmiştir. Bu çalışmalarda nitrat uygulamasının Tc99m-MIBI uptake' inde oluşturduğu artışla, fonksiyonel iyileşme potansiyeli arasında pozitif bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür (5, 48, 49). Tc99m-MIBI ile miyokardiyal canlılık değerlendirmede nitrat preparatlarının uygulanması, bu ajanın canlılık değerlendirmedeki etkinliğini artırıcı rol oynamaktadır (50).

c) Tc99m-Tetrofosmin Miyokard Perfüzyon SPECT:

Tc99m-tetrofosmin yeni bir difosfin komplekstir. Miyokardiyal uptake, retansiyon ve kan klirensi Tc99m-MIBI'ye benzer. Tetrofosminin hem karaciğer hem de akciğerden klirensi Tc99m-MIBI'ye göre daha hızlıdır. Beşinci dakikadan itibaren yüksek kalitede egzersiz ve istirahat miyokard görüntüleri elde edilebilmektedir. En uygun *hedef/hedef olmayan* aktivite oranı enjeksiyondan 60 dakika sonradır. Atılımı birincil olarak hepatobiliyer sistemle ikincil olarak ise böbrekler yoluyla olur. Lipofilik katyonik komplekstir. İntravenöz enjeksiyondan 4 saate kadar stabil miyokardiyal retansiyon gösterir. Metabolik inhibitörlerden etkilenir. Uptake özellikleri Tc99m-MIBI ile benzerlik gösterir. Mitokondriyal membran potansiyeli tetrofosminin uptake ve retansiyonunda önemli yer tutar. Tetrofosminin miyositlerdeki uptake' i miyositin metabolik durumu, mitokondriyal membran potansiyeli ve plasma membran potansiyeline bağlıdır. Galassi ve arkadaşları (51) KAH ve sol ventrikül disfonksiyonu olan 15 hastada redistribüsyon talyum ve rest Tc99m-tetrofosmin SPECT'i kantitatif olarak

değerlendirmişlerdir. Hipokinetik bölgelerde bu iki ajanın uygunluğunu %50 eşik değer için %90 buldular. Yine PET ile kıyaslamalı yapılan çalışmalarda atenüasyon düzeltilmesi yapılan imajlarda uyumluluk TI-201' le benzer oranlarda bulunmuştur (16,34).

2-3. Miyokardiyal Metabolizma Görüntüleme

a) SPECT ile Miyokard Metabolizmasının Değerlendirilmesi

I-123 ile işaretli düz zincirli yağ asitleri kullanılır. Bu grupta en çok araştırılan ajan 15-(I-123) iodophenyl pentadecanoic acid (IPPA)'dır. İntravenöz verildikten sonra hızlı bir şekilde miyokard dokusunda akümüle olur ve C-11 palmitat'a benzer şekilde hızlı temizlenir. IPPA'nın iskemik miyokard dokusu tarafından geç tutulup, yavaş temizlendiğinin gösterilmesi üzerine, bu ajanın rest çalışmalarında koroner arter hastalığının tespiti için kullanılabileceği bildirilmiştir.

Düz zincirli yağ asitlerinin mitokondrilerden hızlı bir şekilde temizlenmesi nedeniyle hızlı ve dinamik çekim gerektirmesi görüntü kalitesini olumsuz etkilemektedir. Bu nedenle mitokondrilerde kalış süreleri daha uzun olan işaretli modifiye yağ asitleri geliştirilmiştir. En çok kullanılan ajan BMIPP'(5-p-iodofenil 3-metilpentadecanoic asit) dir. Miyokard dokusunda hızlı ve yüksek oranda akümüle olur. 20-30 dakika sonra elde edilen görüntüler hem metabolizma hem de perfüzyon hakkında bilgi verir (52, 53).

b) PET ile Miyokardiyal Perfüzyon ve Metabolizma Değerlendirme :

Pozitron emisyon tomografi miyokardiyal canlılık değerlendirmede yoğun bir şekilde kullanılan altın standart bir yöntemdir. PET' in SPECT' e göre bir takım avantajları mevcuttur. Bunlar; yüksek imaj rezolüsyonu ki bu atenüasyon düzeltilmesine imkan vererek sensitiviteyi artırır, yalancı pozitif bulguların ortaya çıkmasını azaltarak spesifiteyi artırır, miyokardiyal perfüzyon ve metabolizmanın kantifikasyonunu sağlayarak iskemik kardiyomyopatinin patofizyolojisinin anlaşılmasına katkıda bulunur (4).

PET ile perfüzyon görüntüleme amacıyla kullanılan başlıca ajanlar ; Oksijen-15 (O-15) su, N-13 amonyak, Rubidyum-82 (Rb-82) 'dir. Bölgesel kan akımının kantitatif ve görsel olarak değerlendirilmesini sağlarlar. PET ile ölçülen bölgesel miyokard perfüzyonu genellikle metabolik aktivite ile karşılaştırılır (35).

Yağ asitleri açlık durumunda miyokardiyal hücrelerin kullandığı major enerji substratıdır. Yemek yenmesinin ardından metabolizma glikolize kayar. Kronik iskemik hücreler hipoksiktirler ve yağ asitlerini oksidatif olarak metabolize edemezler. Hipoksik hücreler anaerobik glikolizisle canlılıklarını idame ettirirler. Glikoz kullanımı artarken yağ asidi kullanımı azalır. Azalmış perfüzyon, azalmış substrat dağılımı ve anaerobik metabolizmanın relatif yetersizliği nedeniyle miyokardın glukoz alımı oldukça yüksektir.

PET ile oksidatif miyokardiyal metabolizma, dolaşımdaki yağ asitlerinin %20'sini oluşturan ve direkt trikarboksilik asit siklusuna giren C11-asetat gibi davranan C11-palmitat'la değerlendirilir. İskemik miyokard dokusunda yağ asidi kullanımı β -oksidasyondaki azalma nedeniyle baskılanmıştır. Ciddi iskemik miyokardda bölgesel C-11 palmitat uptake'i azalmıştır. Bu ajanlar daha çok revaskülarizasyon sonrası sol ventrikül fonksiyonundaki iyileşmeyi tahmin etmede kullanılır. Canlı miyokardiyumu değerlendirmede ise anaerobik metabolizmanın baskın olması nedeniyle canlılığı olduğunun altında gösterir. Kan akımı ile doğru orantılı olarak miyokard dokusunda tutulan C11-asetat ise asetil CoA'ya dönüştürülerek aktive edilir. Mitokondrilerdeki trikarboksilik asit siklusuna girerek okside edilir. Miyokarddan C11-CO₂ olarak atılır. Miyokardın ana enerji kaynaklarının tümü Asetil CoA'ya dönüşerek trikarboksilik asit siklusuna girerler. Bu mekanizma ile miyokardın oksijen kullanımı arasında bir uyum vardır. Bu nedenle C11-asetat ile miyokardın bölgesel oksijen kullanımı noninvaziv bir şekilde kantitatif olarak değerlendirilebilir (52, 53).

Miyokardiyal glukoz metabolizması en çok F18-FDG ile değerlendirilir. Bir glukoz analogu olan F18-FDG glukoz metabolizmasının erken basamaklarında substrat olarak kullanılır. FDG miyokardiyal hücrelere aktif transportla girer heksokinaz tarafından fosforile edilir ve daha sonra hücre içerisinde kalır daha ileri metabolize edilemez. Miyokardın açlık durumundaki glukoz uptake'i normal miyokardda oldukça heterojendir. Özellikle septumun FDG uptake'i açlık durumunda azalmıştır. Oral glukoz yüklenmesi ve i.v insülin infüzyonu sonrası miyokardın FDG uptake'i artar ve heterojenite azalır. Nikotinic asit ve acipimoks gibi ajanlar normoglisemik ve Tip2 diabetik hastalarda serbest yağ asidi seviyesini azaltarak (periferik lipolizi inhibe ederler), miyokard hücrelerini glukozu metabolize etmeye zorlar. FDG miyokardiyal canlılığı değerlendirmede mükemmel bir ajandır. İntravenöz enjeksiyondan sonra dolaşımdaki yarı ömrü 8-11dk'dır. FDG' nin

iskemik miyokard tarafından alınması daha fazladır. Çünkü noniskemik miyokard serbest yağ asidini okside etmeye devam eder. N13-amonyak ve Rb82-klorid gibi PET perfüzyon ajanları ile de miyokardiyal canlılık değerlendirilebilir. Yaklaşık %10-20 hiberne miyokard segmenti kollateral dolaşım nedeniyle normal istirahat kan akımı gösterir. İstirahat kan akımının varlığı miyokardiyal canlılığın ve revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel iyileşmenin iyi bir göstergesidir (4, 9, 35).

Perfüzyonu ve F-18-FDG tutulumu normal olan bölgeler normal olarak kabul edilir. Perfüzyonun belirgin olarak azaldığı bölgede, F-18-FDG tutulumunun da azalması perfüzyon-metabolizma uyumu olarak adlandırılır ve enfarktın işareti olarak değerlendirilir (4). Koroner kan akımının azaldığı bölgede, artmış F-18 FDG tutulumunun izlenmesi perfüzyon metabolizma uyumsuzluğu olarak bilinir ve miyokardiyal canlılığın göstergesi olarak değerlendirilir. Maddahi J. ve arkadaşları (54) perfüzyon-metabolizma uyumsuzluğu gösteren hastaların %80'inde revaskülarizasyon sonrası bölgesel sol ventrikül fonksiyonunda iyileşme olduğunu ve perfüzyon-metabolizma uyumu gösterenlerin %83'ünde iyileşme olmadığını bildirdiler. PET'in pahalı olması ve az sayıda merkezde bulunması kullanımını kısıtlamaktadır. PET özellikle kalp yetmezliği ve sol ventrikül disfonksiyonu olan, EF' nu kötü olan hastalarda HM' un tesbitinde öngörü değeri en yüksek metod olarak bildirilmiştir.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalına Ocak 2002 ile Mart 2003 tarihleri arasında miyokard perfüzyon SPECT tetkiki için başvuran ve miyokard enfarktüsü geçirme öyküsü bulunan toplam 28 hasta ile yapıldı. Yaşları 40-78 arası değişen hastaların 22' si erkek 6' sı kadın olup yaş ortalamaları $57,07 \pm 10,22$ idi. Tek gün rest-stres miyokard perfüzyon SPECT protokolü ile yapılan incelemede hastaların en az bir miyokardiyal bölgesinde fiks veya hipoperfüzyon şeklinde perfüzyon defekti mevcuttu.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların klinik, elektrokardiografik ve EKO ile ortaya konulan geçirilmiş miyokard enfarktüsü bulguları mevcuttu. 24 hastada koroner anjiyografi ile (≥ 50 koroner darlıklar anlamlı kabul edildi) koroner arter darlığı tespit edilmişti. Bu hastalardan 15'inde (%62,5) üç damar hastalığı, 6'sında (%25) iki damar hastalığı, 3'ünde (%12,5) ise tek damar hastalığı mevcuttu. Koroner anjiyografi tetkiki mevcut olmayan 4 hastadan 3'ünün EKG'sinde patolojik Q dalgası pozitifdi. Bir hastada ise Q (-) olarak izlendi. Anjiyografik olarak koroner arter darlığı tespit edilen 24 hastadan 4'ünde ise patolojik Q dalgası mevcut değildi. Anjiyografi bulgularında 21 LAD damar lezyonu, 17 RCA lezyonu, 17 CFX arter lezyonu, 3 PDA lezyonu ve bir hastada da LMCA lezyonu izlenmişti. Ekokardiografik olarak bütün hastalarda sol ventrikül fonksiyon bozukluğu mevcuttu. Hastaların klinik bulguları ve özellikleri Tablo 1 de verilmiştir. Anjiyografi yapılan 24 hastanın bulguları ayrıca Tablo 2 de gösterilmiştir.

Son bir ay içinde MI geçirmiş olan, unstabil anjinası veya aritmisi bulunan, KAH dışında başka kardiyak hastalığı olan ve koroner revaskülarizasyon işlemi gören hastalar çalışmaya dahil edilmediler. Hastayı gönderen doktorun bilgisi dahilinde çalışma öncesi sonuçlarımızı etkileyebilecek ilaç tedavilerine (uzun etkili nitratlar, β -Blokörler, Ca-kanal blokörleri) 24-48 saat ara verildi.

Tablo 1. Hastaların klinik bulguları ve özellikleri

	Adı	Yaş	Cins	EKG Bulguları	≥%50 Koroner Darlık	MI Bölgesi	Duvar Hareketleri
1	M.G.	52	E	D _{II} ,D _{III} ,AVF'de Q(+)	Anjiyografisi yok	İnferior	İnf. hipokinezi.
2	İ.Ş.	51	E	AVL'deT(-),V1-4'deT(-) Q(+) ve V5,6'da T(-).	LAD, CFX, RCA	Anterior	AP anevrizmatik
3	M.Ç.	54	E	V1,2,3,4'de Q(+)	LAD, RCA,CFX	Anterior,inferior, apeks	Ant.lat.,apikopost.hipokinezi Post.bazal ve inf.hipokinezi
4	E.K.	53	K	V1,2,3,4'deQ(+),ST(-) AVL'de T(-)	Anjiyografisi yok	Anteroseptal	Ant.septal hipokinezi
5	H.G.	61	E	V5,6'daSt(-),Q(-) D _I ,II,AVF'de T(-)	LAD,CFX,RCA	Anterior,inferior	Post.bazalve inf.hipokinezi
6	M.K	62	E	V4,5,6'daT(-),AVL Q(+)	LAD,RCA,CFX	Ant, anterolateral,inferior	Sol vent. ve inf. hipokinetik A.P hipokinetik
7	B.L.	40	K	D _{II} ,III,AVF'de Q(+) V1,2'deQ(+),AVL' Q(+)	LAD,PDA,CFX	İnferolateral, anterior	AP veAL'de anevrizma EF %25
8	C.S.	52	E	V1-5'deQ(+),T(-). D _I ,AVL'de T(-)	LAD, RCA,CFX	Apeks,anterior	Anterolateral hipokinezi AP ve İnf. Anevrizma
9	M.K.Ç	54	E	V5,6'da T(-) D _{III} ,AVF'de Q(+)	LAD,CFX,RCA	Ant., apeks, inferior	İnferior hipokinezi. AP anevrizma
10	A.T.	52	K	V1-5'deQ(+),V5-6'T(-) AVL'de T(-)	LAD	Apeks,anterior	AP ve AL anevrizma
11	M.Ç	76	E	D _{II} ,III,AVF'de Q(+)	LAD,CFX,RCA	Posterobazal	Tüm duvarlar hipokinetik Septum paradox
12	Ö.Y.	45	E	D _{II} ,III, AVF'de T(-) ve D _{III} , AVF'de Q(+)	LAD,RCA	Anterior, inferior	İnferior hipokinezi. EF %50
13	H.T	78	K	D _I ,AVL'de T(-)	Anjiyografisi yok	İnferobazal	İnferior akinezi.
14	M.A.	66	E	Sol aks dev.V1-6 bifaz. T(-),D _{II} ,AVF,V1'Prog(-)	RCA	Posterobazal	Post.bazal akinezi
15	M.A.O.	57	E	V1,2,3'deQ(+),ST ↑ D _{II} ,III,AVF'de Q(+)	LAD,RCA,CFX	Anterior, Inferior,apex	AP, AL, inf. anevrizma
16	M.Y.	48	E	V1,2,3'de Q(+)	LAD,PDA,CFX	Anterior,inferior	AL,septum hipokinezi Apex akinezi,EF %40
17	Ö.D	54	K	V1,2,3'deQ(+),avF T(-)	LAD,CFX,RCA	İnferolateral, anterior	Posterobazal akinezi
18	Ö.D.	55	E	V1,2,3,4'deQ(+),ST↓	Anjiyografisi yok	Anterolateral	Anterolateral hipokinezi
19	H.A	72	E	D _{II} ,III,avF'de Q(+) V5,6'daR(prog kaybı)	LAD,CFX,PDA	İnferior,inferolateral	Sol vent. ve inf. Akinetik Apex akinezi
20	S.K.	54	E	Sol dal b.,D _{III} 'de QS,T(-)	LAD,CFX,RCA	İnferior	AB,AL,AP,PB hipokinezi, İnf.akinezi, EF %40
21	G.K.	42	E	D _{II} ,III,avF'deT(-),Q(+)	RCA	İnferior,posterobazal	İnferior hipokinezi. Posterobazal hipokinezi
22	M.C.	72	E	V1,2,3,4 Q(+),ST ↑	LAD	Anterior	AP.AL anevrizma
23	R.İ.	45	K	V1-5 T(-),D _{II} ,III,AVF'de T(-), Q(-)	LAD,RCA	Apex,anterobazal	AP akinezi
24	R.C.	74	E	V1-4'de Q(+),V5-6'da T(-)	LMCA,LAD,RCA,CFX	Ant.apikal inf.,PL	AL,AP diskinezi, İnf.akinezi, PB hipokinezi
25	M.A	54	E	Sol aks dev.inkomplet sol dal bloğu.	LAD, RCA		AL,AP hipokinezi EF %50
26	Ü.B.	56	E	Normal Bulgular	LAD,CFX	Anterior	AB,AL,AP,PB hipokinezi,
27	M.M.	66	E	V2-3 bifazik T, D _{II} ,III'de minimal ST↑.	LAD,CFX	Anterior	AL hipokinezi,AP akinezi.
28	M.V.	53	E	V1,2,3'de Q(+),ST↑ D _{II} ,III,avF'de T(-)	RCA,CFX	Ant.,inf.ve İnf.lateral	AP, AL, inf. hipokinezi İnferolateral hipokinezi

Tablo 2. Koroner anjiyografisi mevcut olan 24 hastanın anjiyografik özellikleri

Anjiyografi bulguları	Hasta sayısı	Hasta oranı
Tek damar hastalığı	3	% 12.5
İki damar hastalığı	6	% 25
Üç damar hastalığı	15	% 62.5
Koroner patolojilerin damarlara göre dağılımı		
LAD	21	% 35
CFX	17	% 29
RCA	17	% 29
PDA	3	% 5
LMCA	1	% 2

Hastaların tümüne Tc99m-MIBI ile tek gün rest-stres miyokard perfüzyon SPECT tetkiki yapıldı. Takip eden hafta içinde her hastaya nitrat uygulamalı ikinci bir rest miyokard perfüzyon SPECT tetkiki yapıldı. Bu işlem için Tc99m-MIBI enjeksiyonundan 5-10 dakika önce isordil tablet 5 mg (isosorbid dinitrat-ISDN) dil altı olarak verildi. Hasta hazırlama ve görüntüleme protokolü Tablo 3 de gösterilmiştir.

Radyofarmasötüğün Hazırlanması

Çalışmamızda farmasötik ajan olarak Bristol-Myers Squibb Pharma Belgium S. A. firmasının "Cardiolite" isimli soğuk kiti kullanıldı. Üretici firma tarafından cardiolite kitinin bir şişesinin içeriği ;

Tetrakis(2-metoksiisobutilisonitril) Copper, Tetrafluoroborate 1mg, Stannous klorid dihidrat 0,075mg ve Sistein hidroklorid monohidrat 1mg olarak belirtilmektedir. Her bir kit içerisine Monrol Nükleer Ürünler Sanayi ve Tic. A.Ş. firmasının "MON-TEK Mo-99/Tc-99m" marka jeneratörden elde edilen 1-5 ml hacimdeki yaklaşık 300-400mCi (1110-1480Mβq) Tc99m steril solüsyonu uygun koşullarda eklendi ve eklenen hacim kadar kitin havası alındı. Daha sonra 100°C derecede 10 dk. kaynatıldıktan sonra oda ısısına gelmesi beklendi. Volüm ve doz kalibrasyonları yapılarak kullanıma hazır hale getirildi. Her bir kişiye aynı gün rest-stress protokolünde sırasıyla yaklaşık 10-25 mCi , sadece nitrat sonrası istirahat uygulamasında yaklaşık 20 mCi intravenöz yoldan uygulandı.

Tablo 3. Hasta hazırlama ve görüntüleme protokolü.

Kullanılan cihaz	Gama kamera (Siemens Diacam)
Entegre bilgisayar	Siemens ICON
Hasta hazırlığı	- 24-48 saat önce beta bloker ve koroner vazodilatatör etkili ilaçların kesilmesi - Çalışma öncesi 4-6 saat aç kalınması
Kullanılan radyofarmasötik	Tc99m-MIBI (Cardiolite- Bristol-Myers Squibb Pharma Belgium S. A.)
Uygulama dozları	- Rest : 10 mCi - Stres : 25 mCi - Nitrat rest : 20 mCi
Ekzersiz yöntemi	- Tredmil veya dipridamol ile farmakolojik stres
Görüntüleme zamanı	- Rest : Enjeksiyondan 60-90 dakika sonra - Stres : Enjeksiyondan 30-45 dakika sonra - Nitrat rest : Enjeksiyondan 60-90 dakika sonra
Hepatik klirensi artırma	- Enjeksiyondan 15-30 dakika sonra 250 ml süt içirilmesi
Kolimatör	- Düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu kolimatör
Rotasyon	- -45° RAO'den +135° LAO'ya kadar 180°
Frame sayısı	- 32
Frame süresi	- 30 saniye
Matrix	- 64x64
Zoom	- 1,5
Enerji aralığı	- 140 keV \pm % 10

Miyokard perfüzyon SPECT görüntülerin elde edilmesi :

Tüm hastalara rest, stres ve rest-nitrat olmak üzere üç kez miyokard perfüzyon SPECT tetkiki yapıldı. Tetkikler öncesinde medikal tedaviye (β -blokörler, nitratlar, Ca kanal blokörleri) 24-48 saat ara verildi. Hastalara 4-6 saat açlık sonrası tek gün rest-stres (Treadmill egzersiz ve dipridamol ile farmakolojik stres) Tc99m-MIBI (10-25 mCi) ile miyokard perfüzyon SPECT görüntüleme işlemi uygulandı. Rutin rest-stres Tc-99m-MIBI miyokard perfüzyon SPECT görüntüleme en az bir miyokardiyal bölgede hipoperfüzyon ya da fiks perfüzyon defekti olan hastalara bir hafta içerisinde rest enjeksiyon öncesi 5 mg dilaltı ISDN (isordil 5mg tb, Fako ilaçları AŞ) verildikten sonra tekrar rest görüntüleme yapıldı. 5mg İSDN dilaltı uygulama öncesi ve sonrası kan basıncı ve kalp hızı takipleri yapıldı. Dilaltı ISDN uygulamasından 5-10dk sonra yada sistolik kan basıncında 15-20 mm Hg düşüş olması durumunda (yaklaşık 15-20 mCi) intravenöz Tc99m-MIBI enjeksiyonu yapıldı.

Hepatik klirensi artırmak ve safra kesesi aktivitesini azaltmak amacıyla tüm hastalara her üç görüntüleme işleminde enjeksiyondan 15-30 dk sonra 250 ml süt iştirildi. Rest ve rest-nitrat Tc99m-MIBI görüntüleme işlemi enjeksiyondan 60-90 dk sonra, stres görüntüleme işlemi ise enjeksiyondan 30-45 dakika sonra yapıldı.

Görüntülerin analizi

Rest, stres ve rest-nitrat miyokard perfüzyon SPECT görüntüleri sisteme entegre bilgisayarın (ICON-SIEMENS) software programında mevcut olan Siemens Quantitatif Heart programı kullanılarak kantitatif olarak değerlendirildi. Kantifikasyon işleminde kısa eksen (oblik) kesitler kullanıldı. Bilgisayar yardımıyla yapılan işlemlerde en fazla sayım alınan miyokardiyal bölge referans (100 varsayıldı) alınarak diğer bölgelerin referans bölgeye göre radyofarmasötik uptake değerleri (% tutulum oranları) elde edildi (48, 55). Görsel olarak defekt tespit edilen bölgenin en az üç oblik kesitten belirlenen uptake değerlerinin ortalaması

alınarak, defekt bölgelerinin uptake değerleri rest, stres ve rest-nitrat görüntüleri için ayrı ayrı elde edildi. Rest ve stres görüntülerinde anormal uptake gösteren alanlar belirlendi.

Anormal uptake gösteren miyokard bölgelerinin gruplandırılması

Rest ve stres görüntülerinde uptake oranı $>75\%$ olan miyokard bölgeleri normal olarak kabul edildi (48, 56). Uptake değerleri $< 75\%$ olan miyokard bölgeleri ise anormal kabul edildi. Anormal uptake değerleri olan miyokard bölgeleri uptake oranlarına göre üç gruba ayrıldı.

- Grup 1: Uptake değerleri $<35\%$ olan belirgin derecede ciddi defektli miyokard bölgeleri
- Grup 2: Uptake değerleri $35-49\%$ arasında olan orta derecede ciddi defektli miyokard bölgeleri
- Grup 3: Uptake değerleri $50-75\%$ arasında olan hafif derecede ciddi defektli miyokard bölgeleri

Çalışmamızda dilaltı nitrat uygulamasının her üç gruptaki defektli miyokard bölgeleri üzerindeki perfüzyon artırıcı etkisi rest-nitrat miyokard perfüzyon SPECT tetkikiyle araştırıldı. Rest görüntülerinde $\geq 50\%$ uptake değerleri izlenen veya rest-nitrat görüntülerinin uptake değerlerinde $\geq 10\%$ artışla birlikte uptake değerleri $\geq 50\%$ üzerinde olan miyokard bölgeleri reversible (canlı) olarak kabul edildi. Rest-nitrat görüntülerinde uptake değerlerinde 10% ve üzerinde artış olmasına rağmen uptake değerleri $<50\%$ ' nin altında kalan bölgeler irreversible (skar) olarak kabul edildi (48).

Verilerin istatistiksel analizi

Her üç gruba ait rest, stres ve rest-nitrat uptake değerlerinin ortalamaları ve \pm SD ları elde edildi. Elde edilen değerler birbirleriyle karşılaştırılarak aralarındaki farkın anlamlılığı araştırıldı. Bu işlem için Med Calc-Means t test bilgisayar programı kullanıldı. $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 28 olgunun 22'si erkek 6'sı kadındı. Yaş aralıkları 40-78, yaş ortalamaları ise $57,07 \pm 10,22$ idi. Tüm hastalara yapılan rest ve stress miyokard perfüzyon sintigrafilerinde değişik derecelerde fiks veya hipoperfüzyon şeklinde perfüzyon defekti izlenen 94 miyokard bölgesi tespit edildi. Tespit edilen defektli miyokard bölgeleri uptake değerlerindeki azalmanın ciddiyetine göre 25' i grup 1' e, 37'si grup 2' ye, 32' si ise grup 3' e dahil edildi.

Grup 1 deki defektli miyokard bölgelerinin rest tetkiklerindeki ortalama uptake değeri $\% 32,03 \pm 2,9$, stres tetkiklerindeki ortalama uptake değeri ise $\% 30,42 \pm 3,3$ olarak bulundu. Grup 2 deki defektli miyokard bölgelerinin rest tetkiklerindeki ortalama uptake değeri $\% 42,76 \pm 3,9$, stres tetkiklerindeki ortalama uptake değeri ise $\% 41,14 \pm 3,1$ olarak bulundu. Grup 3 deki defektli miyokard bölgelerinin rest tetkiklerindeki ortalama uptake değeri $\% 58,79 \pm 5,0$, stres tetkiklerindeki ortalama uptake değeri ise $\% 58,13 \pm 5,2$ olarak bulundu. Rest ve stres tetkikleri arasındaki ortalama uptake değerlerinin farkı grup 1 de $\% 5$, grup 2 de $\% 4$, grup 3 de $\% 1$ di.

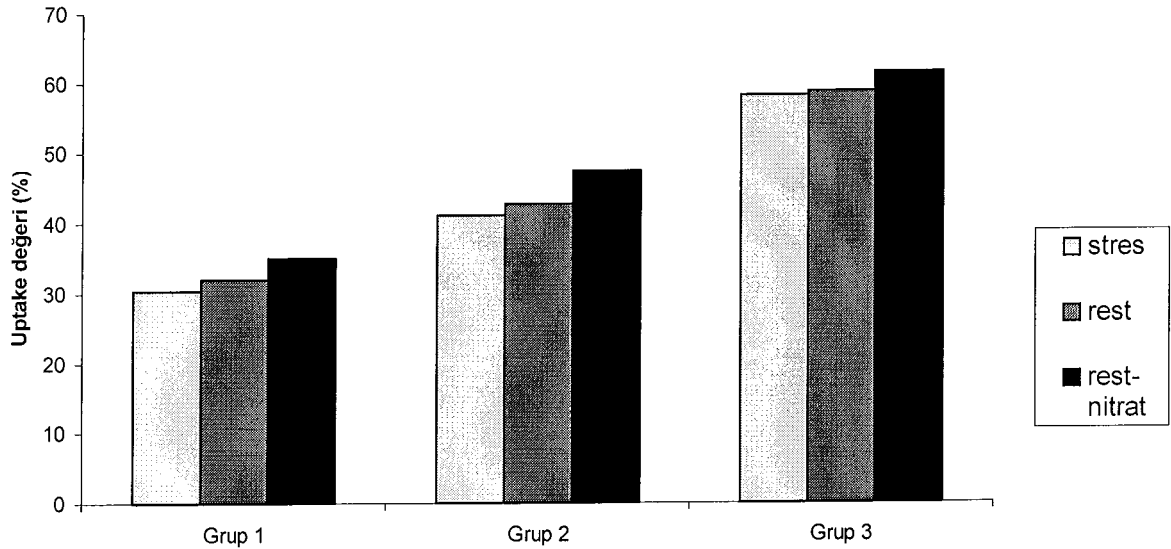
Tüm gruplara ayrıca rest-nitrat miyokard perfüzyon tetkiki yapıldı. Rest-nitrat tetkikinde elde edilen ortalama uptake değerleri grup 1' de $\% 35,01 \pm 4,5$, grup 2' de $\% 47,48 \pm 7,7$, grup 3 de $\% 61,51 \pm 5,31$ olarak bulundu. Rest ve rest-nitrat tetkiklerinde elde edilen ortalama uptake değerleri arasındaki fark grup 1 de $\% 9$, grup 2 de $\% 11$, grup 3 de $\% 5$ idi. Stres ve rest-nitrat tetkikleri arasındaki ortalama uptake değerlerinin farkı ise grup 1 de $\% 15$, grup 2 de $\% 15$, grup 3 de $\% 6$ idi. Her üç grubun rest, stres ve rest-nitrat miyokard perfüzyon tetkiklerinden elde edilen verileri tablo 4. de, gruplara ait stres, rest ve rest-nitrat ortalama uptake dağılımları da şekil 5' de gösterilmiştir.

Rest ve stres miyokard perfüzyon SPECT çalışmalarında her üç grubun ortalama uptake değerleri arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$). Rest ve rest-

nitrat çalışmalarında grup 2 ve grup 3' ün uptake değerlerinde anlamlı artış saptandı ($p < 0.05$), grup 1 de ise anlamlı artış izlenmedi ($p > 0.05$). Rest-nitrat çalışmalarında elde edilen uptake değerleri stres çalışmasında elde edilen değerler ile karşılaştırıldığında her üç grupta anlamlı artışlar izlendi ($p < 0.05$). Her üç grubun rest, stres ve rest-nitrat miyokard perfüzyon SPECT tetkiklerinden elde edilen verilerin karşılaştırılması tablo 5. de gösterilmiştir.

Tablo 4. Her üç grubun rest, stres ve rest-nitrat miyokard perfüzyon tetkiklerinden elde edilen ortalama uptake değerleri.

	Ortalama uptake değerleri		
	Rest	Stres	Rest-nitrat
Grup 1	% 32,03 ± 2,9	% 30,42 ± 3,3	% 35,01 ± 4,5
Grup 2	% 42,76 ± 3,9	% 41,14 ± 3,1	% 47,48 ± 7,7
Grup 3	% 58,79 ± 5,0	% 58,13 ± 5,2	% 61,51 ± 5,3



Şekil 5: Grup 1, grup 2 ve grup 3 defekt bölgelerinin stres, rest ve rest-nitrat ortalama uptake dağılımları.

Tablo 5. Her üç grubun rest, stres ve rest-nitrat miyokard perfüzyon SPECT tetkiklerinden elde edilen ortalama uptake değerlerinin karşılaştırılması.

	Ortalama uptake değerleri arasındaki farklılık		
	Rest ile Stres	Rest ile Rest-nitrat,	Stres ile Rest-nitrat
Grup 1	p>0,05 (p=0,1155) Anlamsız	p>0,05 (p=0,0553) Anlamsız	P<0,05 (p=0,0023) Anlamlı
Grup 2	p>0,05 (p=0,0518) Anlamsız	P<0,05 (p=0,0014) Anlamlı	P<0,05 (p=0,0001) Anlamlı
Grup 3	p>0,05 (p=0,0813) Anlamsız	P<0,05 (p=0,0011) Anlamlı	P<0,05 (p=0,0001) Anlamlı

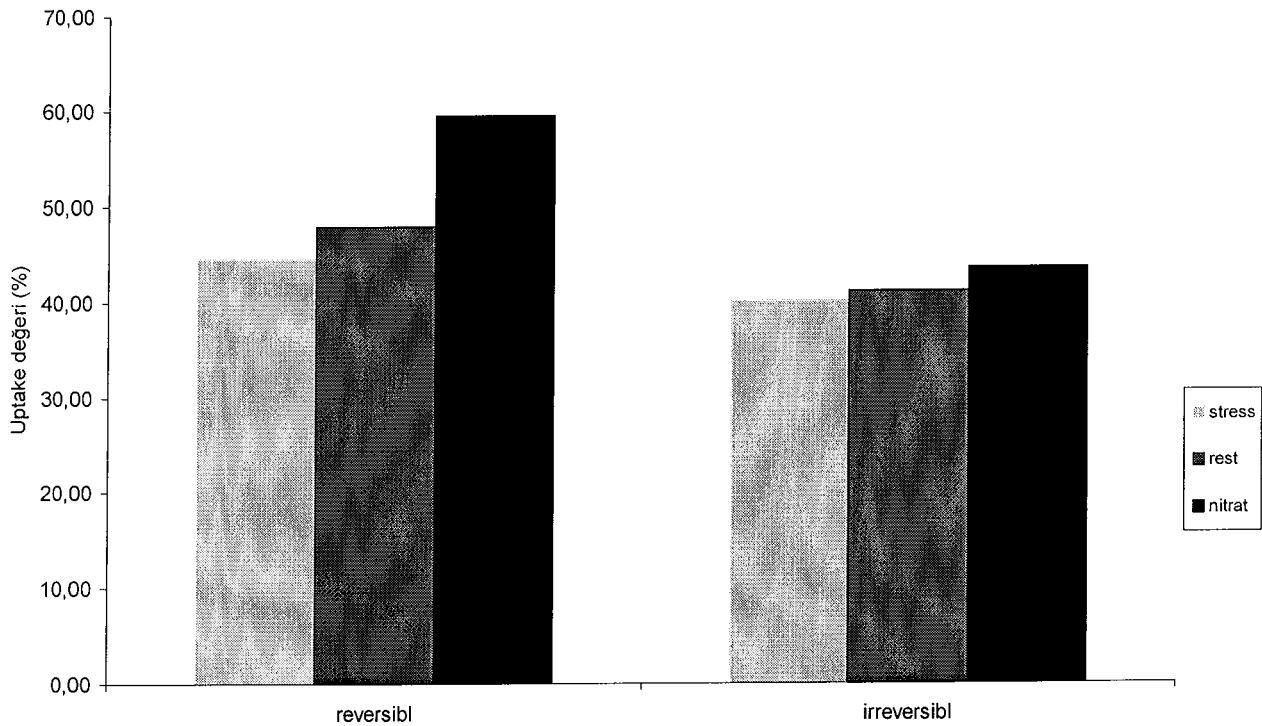
Grup 1' deki 25 belirgin derecede ciddi defekt bölgesinin 11'inde nitrat uygulama sonrası %10 ve üzerinde perfüzyon artışı izlenmesine rağmen bu defekt bölgelerinden hiç birinde canlılık kriteri olan %50 uptake sınırının üzerine çıkış olmadı. Bu gruptaki defektlerden 2 sinde (% 8) nitrat sonrası perfüzyon oranlarında azalma izlendi.

Grup 2' deki 37 orta dereceli ciddi defekt bölgelerinin 9' unda (% 24) nitrat uygulama sonrası rest değerlerine göre perfüzyonda %10 ve üzerinde artış görülmüş ve bu defekt bölgelerinin uptake değerleri canlılık kriteri olan % 50 sınırının üzerine çıkmıştır. Anlamlı perfüzyon artışı izlenen defekt bölgelerinde stres ile rest görüntüleri arasındaki ortalama perfüzyon artışı %8, rest ile rest-nitrat arasında % 24, stres ile rest-nitrat görüntüleri arasında ise %34 bulundu.

Grup 2'deki orta dereceli ciddi defekt bölgelerinin 28'inde (% 76) ise nitrat uygulama sonrasında anlamlı perfüzyon artışı izlenmemiştir. Bu defektlerde stres ile rest arasında %3, rest ile rest-nitrat arasında %6, stres ile rest-nitrat arasında ise %9 perfüzyon artışı bulundu. Grup 2' deki anlamlı artış görülen ve görülmeyen bölgelerin stres, rest ve rest-nitrat ortalama uptake değerleri tablo 6' da, ortalama uptake dağılımları ise şekil 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6. Grup 2' de anlamlı perfüzyon artışı gösteren (reversibl) ve göstermeyen (irreversibl) bölgelerin ortalama uptake değerleri.

	Ortalama Uptake değerleri	
	Reversibl 9 bölge	İrreversibl 28 bölge
Rest	% 47,89 ± 1,6	% 41,11±2,9
Stres	% 44,48 ± 2,4	% 40,07±2,5
Rest-nitrat	% 59,58 ± 3,1	% 43,58±3,3



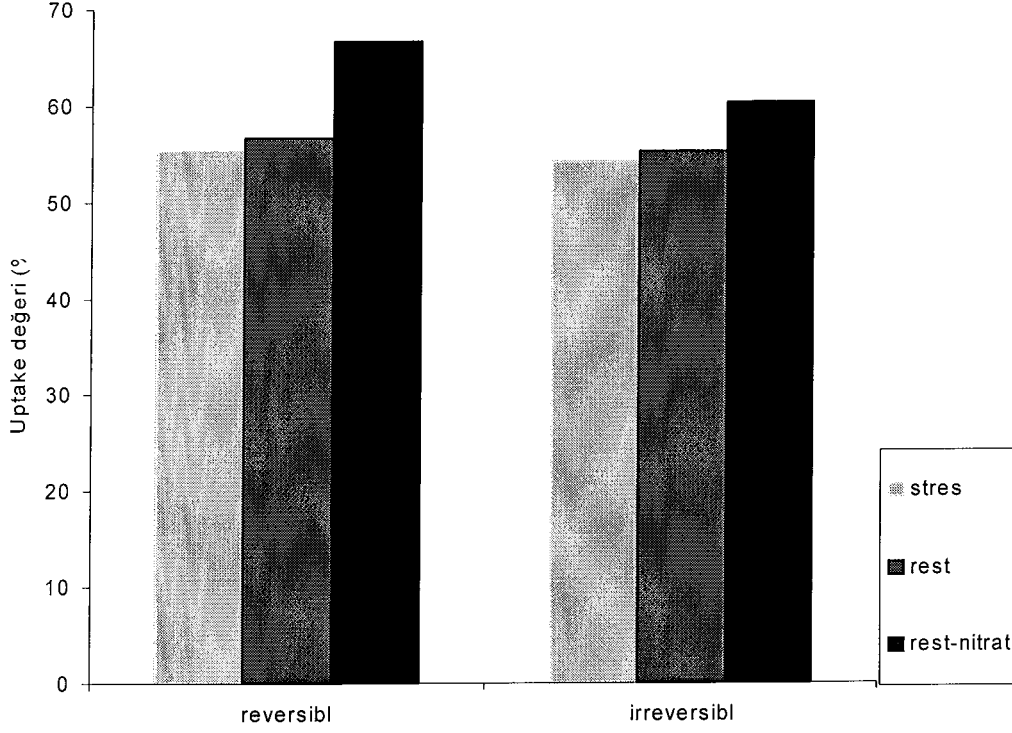
Şekil 6: Grup 2' deki reversible ve irreversible defekt bölgelerinin stres, rest ve rest-nitrat ortalama uptake dağılımları.

Restle karşılaştırıldığında Grup3' deki defekt bölgelerinin 6' sında (% 28) nitrat sonrası %10 ve üzerinde perfüzyon artışı görüldü. Bu bölgelerdeki ortalama artış nitrat uygulama sonrası % 18 olarak bulundu. Anlamli artış görülen bu defektlerin ortalama uptake değerleri streste $55,42 \pm 2,77$, restte $56,60 \pm 2,75$ ve rest-nitrat sonrası $66,65 \pm 3,34$ bulundu.

Grup 3'deki anlamli perfüzyon artışı olmayan 26 (% 72) defekt bölgesinde ise ortalama uptake değerleri streste $54,16 \pm 5,33$, restte $55,31 \pm 5,40$ ve rest-nitrat sonrasında $60,32 \pm 4,99$ olarak bulundu. Bu grupta rest ile rest-nitrat arasındaki perfüzyon artışı ise %9 olarak bulundu. Grup 3' deki anlamli artış görülen ve görülmeyen bölgelerin stres, rest ve rest-nitrat ortalama uptake değerleri tablo 7' de ortalama uptake dağılımları ise şekil 7'de gösterilmiştir.

Tablo 7. Grup 3 de anlamli perfüzyon artışı gösteren (reversibl) ve göstermeyen (irreversibl) bölgelerin ortalama uptake değerleri.

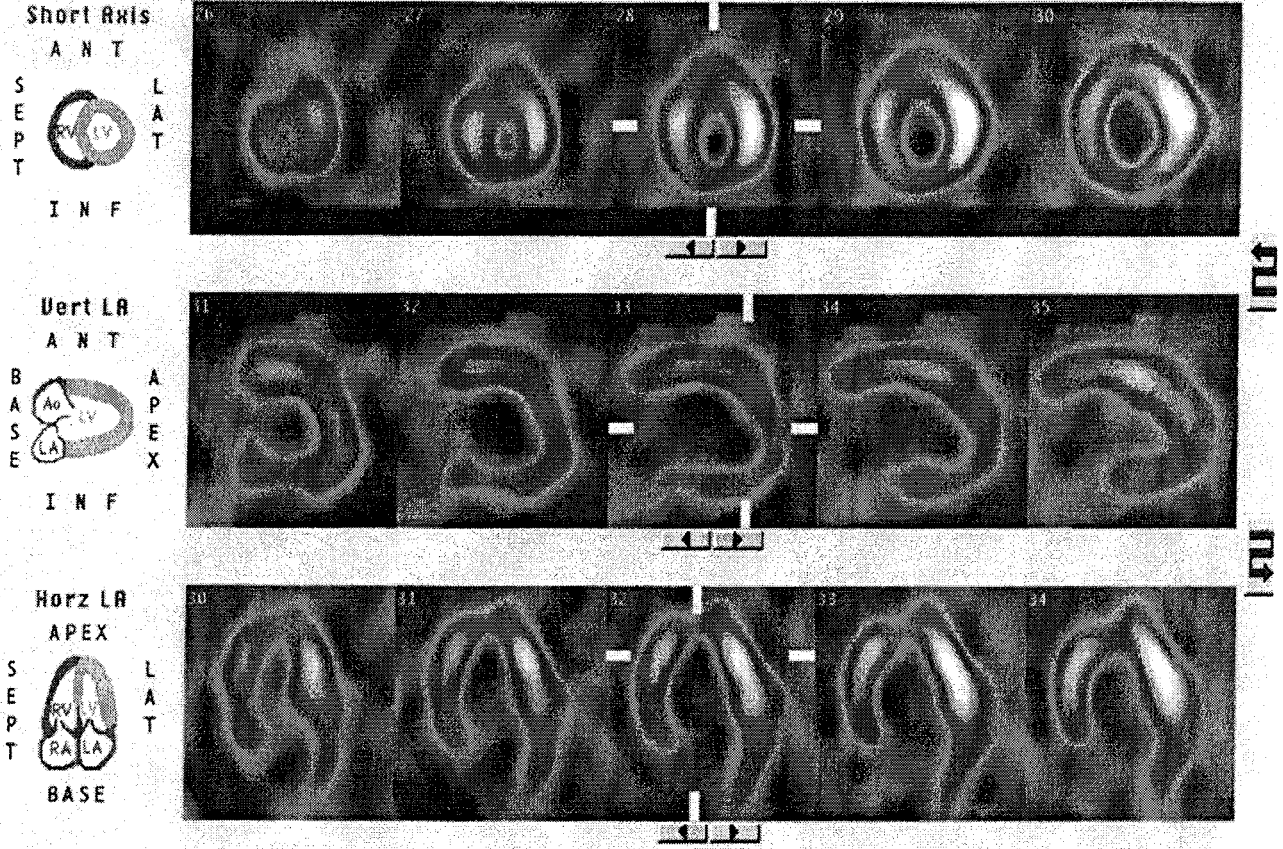
	Ortalama Uptake değerleri	
	Reversibl 6 bölge	Irreversibl 26 bölge
Rest	% $56,60 \pm 2,75$	% $55,31 \pm 5,40$
Stres	% $55,42 \pm 2,77$	% $54,16 \pm 5,33$
Rest-nitrat	% $66,65 \pm 3,34$	% $60,32 \pm 4,99$



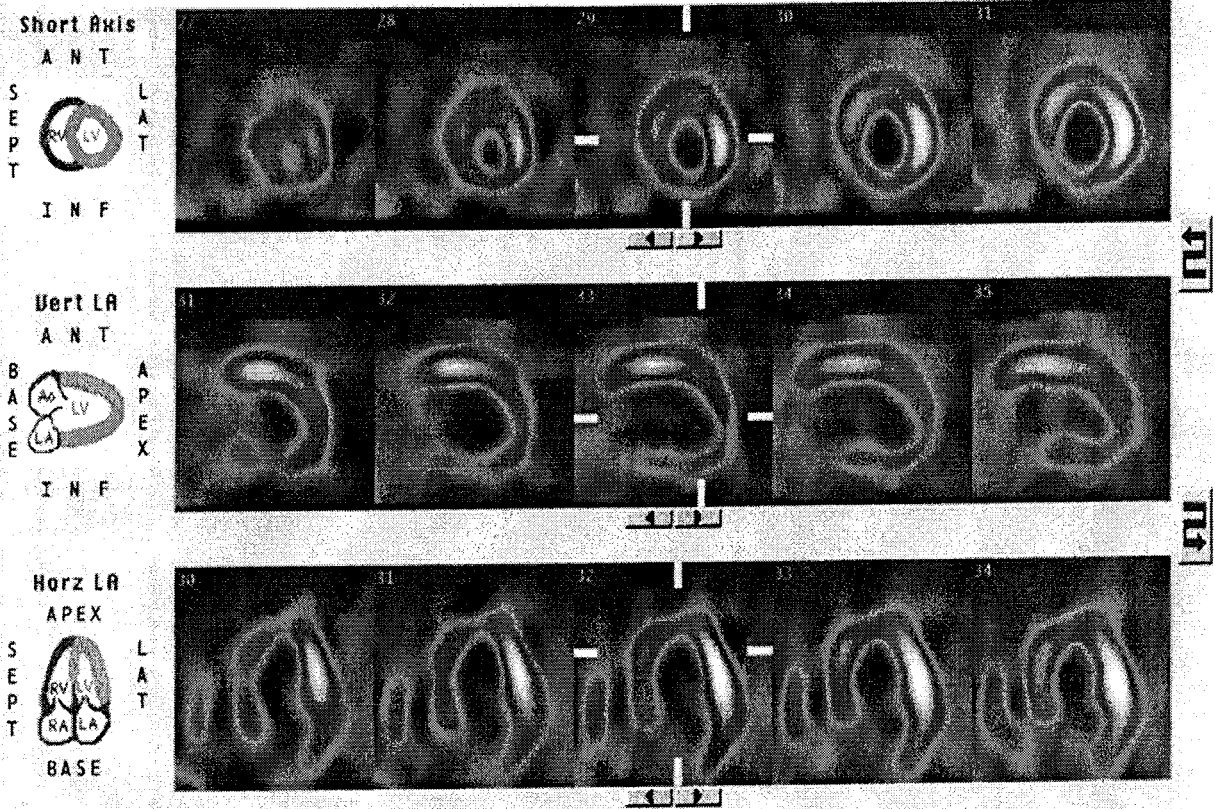
Şekil 7: Grup 3' deki reversible ve irreversible defekt bölgelerinin stres, rest ve rest-nitrat ortalama uptake dağılımları.

Nitrat uygulaması ile anlamlı perfüzyon artışı izlenen ve izlenmeyen iki hastanın miyokard perfüzyon SPECT görüntüleri şekil 8 ve şekil 9' da gösterilmiştir.

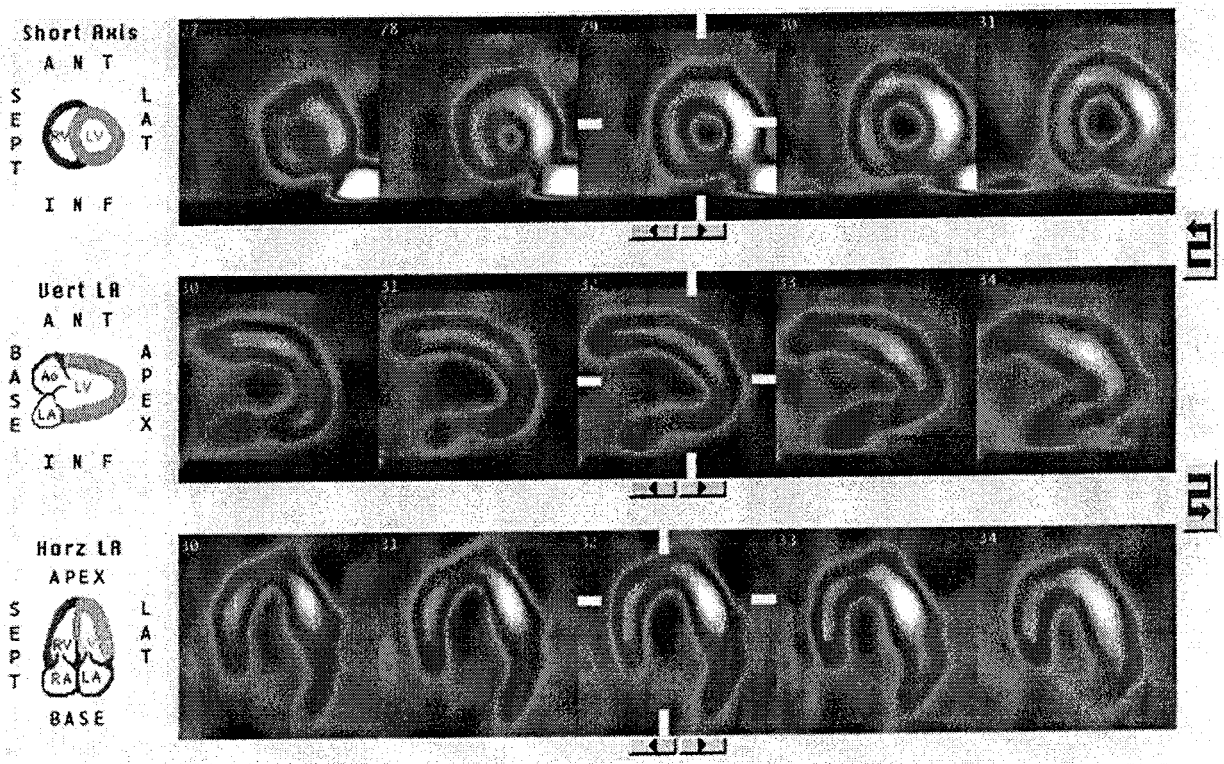
A



Şekil 8: Nitrat uygulama sonrası apeks, anterior duvar ve inferoapikal bölgelerde reversible perfüzyon defekti izlenen hastanın (A) rest (B)stres ve (C)rest-nitrat sonrası Tc99m-MIBI SPECT görüntüleri.

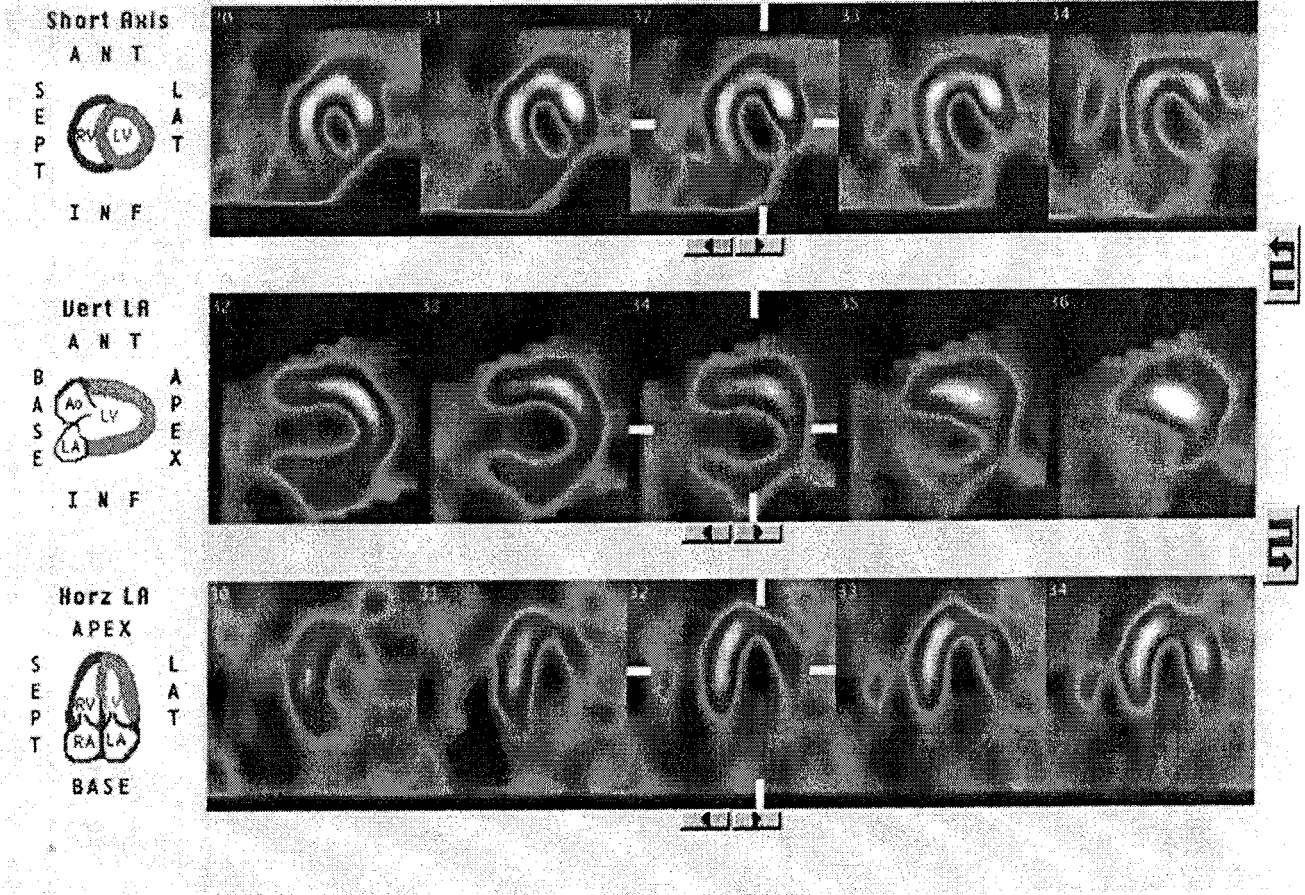


B

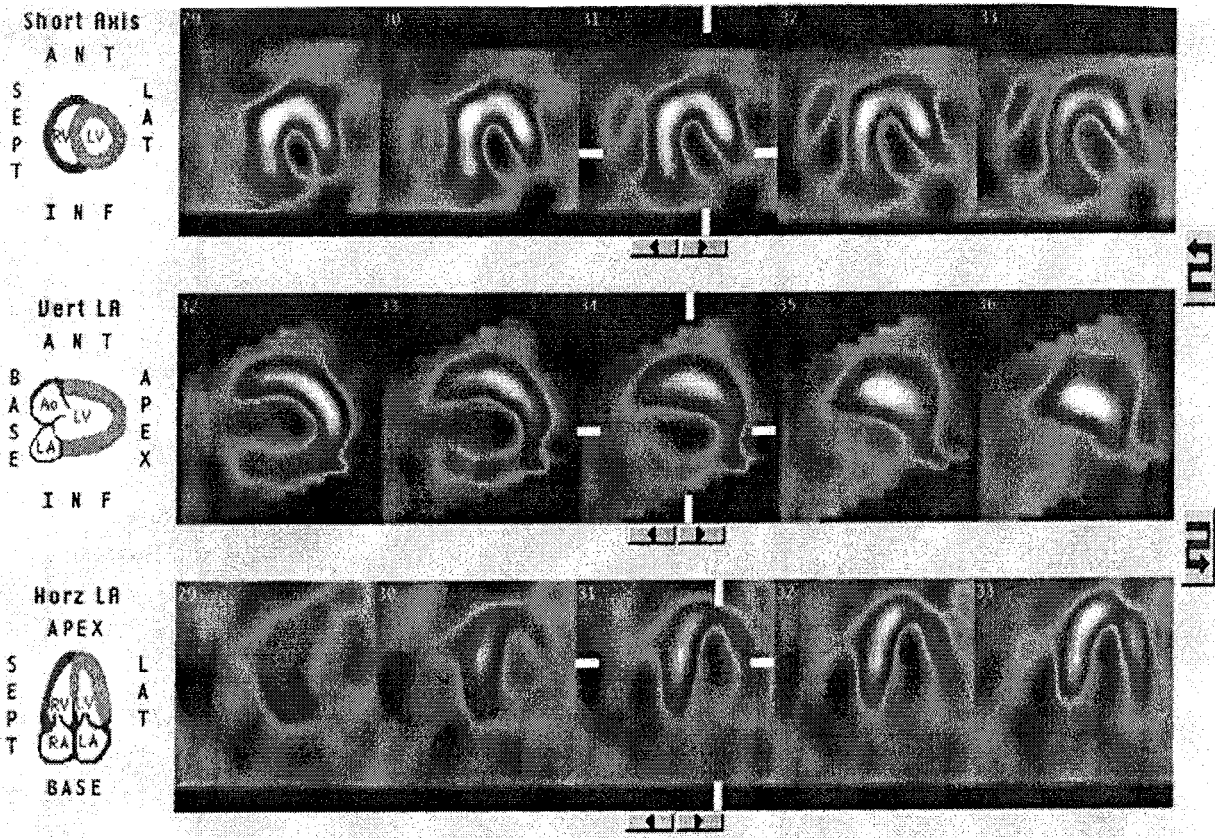


C

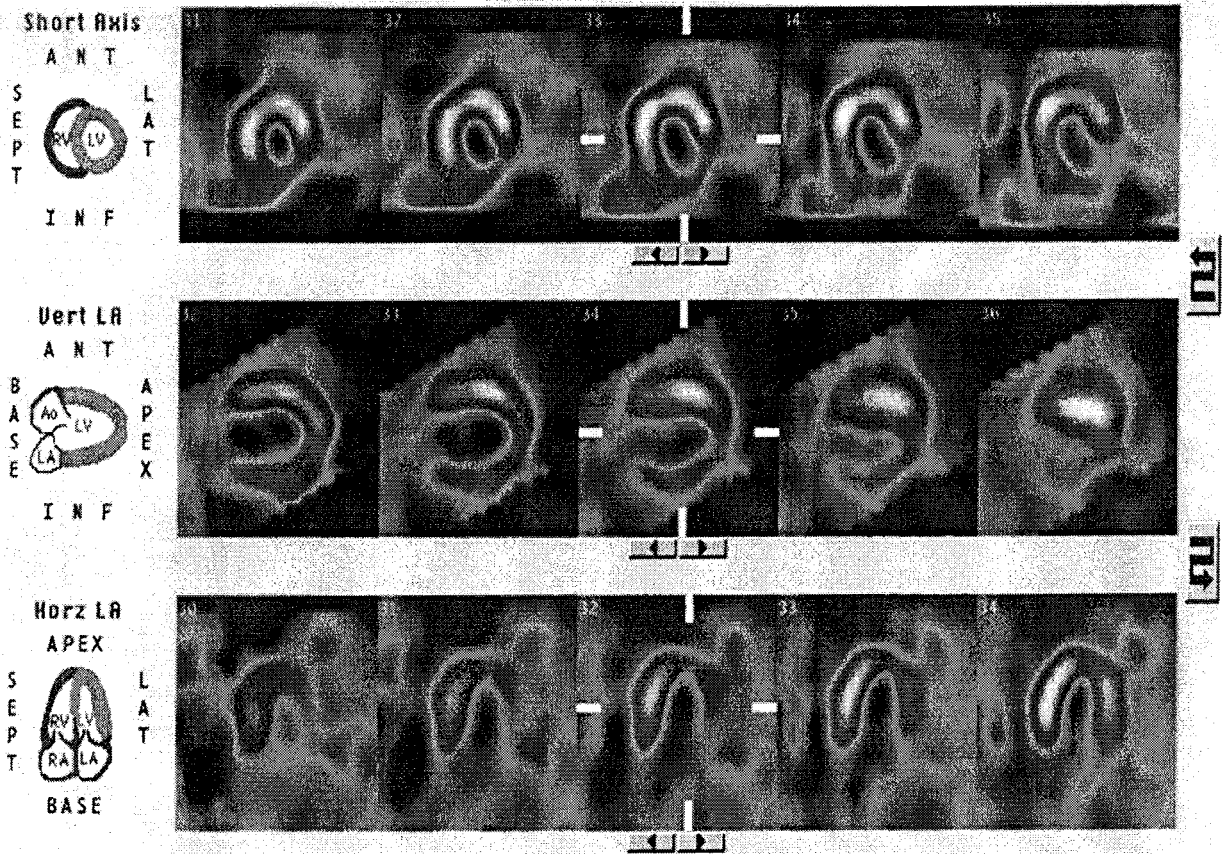
A



Şekil 9 : Nitrat uygulama sonrası inferior ve inferolateral duvarda irreversibl defekt izlenen hastanın (A) rest (B) stres ve (C) rest-nitrat sonrası Tc99m-MIBI SPECT görüntüleri.



B



C

5. TARTIŞMA

Miyokard enfarktüsü sonrası hastaların klinik durumunu belirleyen sol ventrikül disfonksiyonunun gelişmesi ve kalp yetmezliğidir. Bazı hastalarda sol ventrikül disfonksiyonu nekroz ve sonrasında gelişen skar formasyonu nedeniyle oluşur. Diğer taraftan bir çok hastada ise skar dokusunun oluşmadığı ancak kronik kontraktıl disfonksiyonun devam ettiği hibernating miyokard gelişmesi durumunda ise miyokardiyal disfonksiyon revaskülarizasyonla geri dönüşümlü olabilmektedir(2, 3).

Biz bu çalışmada istirahat Tc99m-MIBI öncesi dilaltı ISDN uygulamanın, nitratın fizyolojik etkileri dolayısıyla özellikle perfüzyonu belirgin şekilde azalmış ciddi hipoperfüze ve fiks defekt izlenen miyokard bölgelerindeki MIBI uptake' ine dolayısıyla perfüzyona olan etkisini araştırdık.

Son yıllarda yapılan çalışmalar miyokard enfarktüsü geçiren ve sol ventrikül disfonksiyonu izlenen kronik KAH' larında cerrahi işleme karar verilmeden önce bu hastalarda miyokardiyal canlılık değerlendirilmesinin gerekliliğini ortaya koymuştur. Revaskülarizasyon şansı olan hastaların medikal tedavi ile takip edilmesi bu hastalarda morbiditeyi artırırken, revaskülarizasyondan fayda görmeyecek hastaların ise gereksiz yere cerrahi prosedürlere maruz kalması bu hastalarda mortaliteyi artırmaktadır. Sharir ve arkadaşları (57) HM tespit edilen hastalarda, görüntüleme işlemini takiben 60 gün içinde revaskülarize edilmezse 12 ay içinde 458 hastada 37 ölüm ve 17 fatal olmayan MI ortaya çıktığını tespit etmişlerdir. Beanlands ve arkadaşları (58) ise 46 ciddi KAH'da HM tespit edilenlerin 35 gün içinde revaskülarize edildiği takdirde mortalite oranını sıfır bulmuşlardır.

Enfarktüs sonrası miyokardiyal canlılığı belirlemek için bir çok noninvaziv metod gündeme gelmiştir. Canlılık değerlendirmede altın standard metod kabul edilen PET' in çok pahalı bir tetkik olması ve çok az sayıda merkezde olması kullanımını kısıtlamaktadır (4). En çok kullanılan yöntemlerden birisi de TI-201 ile yapılan SPECT görüntülemesidir. TI-201 miyokardiyal dokudaki kinetiği nedeniyle hücre canlılığını belirlemede yaygın kullanılan bir ajandır. Bunun yanında TI-201 düşük enerji düzeyi ve yüksek saçılım oranı nedeniyle atenüasyon artefaktlarına sebep olur, uzaysal rezolüsyonu düşüktür. Bu nedenle kötü imaj kalitesine neden

olur. Canlılık değerlendirmede TI-201'in rutin stres-redistribüsyon yöntemine etkinliği artırmak için bir çok yeni protokoller eklenmiştir (rest-redistribüsyon, 18-24 saat geç redistribüsyon (G-RD) ve reinjeksiyon). Tüm bu protokoller ise hastanın fazladan zaman kaybına ve artan radyasyon maruziyeti gibi istenmeyen durumlarla karşılaşmasına neden olur.

Daha iyi imaj kalitesi (yüksek enerji düzeyi, düşük saçılım, daha az atenüasyon artefaktı ve daha iyi uzaysal rezolüsyon) nedeniyle Tc99m ile bağlanabilen ajanlar SPECT'le canlılık değerlendirmede giderek artan bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. TI-201 gibi Tc99m'le bağlanabilen ajanların da miyokard hücrelerine alınması ve retansiyonu için hücre membranı intakt olmalıdır (8). Tc99m-MIBI TI-201 gibi redistribüsyon özelliği göstermez. Tc99m'le bağlanan perfüzyon ajanları oldukça geniş bir perfüzyon defekti aralığında canlı dokuyu yansıtmaya açısından TI-201'le benzer özelliktedir. Ancak ciddi perfüzyon defektlerinde canlılığı olduğunun altında gösterme eğilimi mevcuttur. Bu ajanların limitasyonlarını ortadan kaldırmak için nitrovasodilatör ajanların kullanılması devreye girmiştir (59, 60).

Miyokard enfarktüsü geçirmiş kronik KAH'da revaskülarizasyona aday hastaların belirlenmesinde istirahat enjeksiyon öncesi nitrat uygulanması giderek daha fazla kabul görmeye başlayan bir uygulama olarak ön plana çıkmaktadır. Nitratın özellikle stenotik koroner arter bölgelerindeki kan akımını artırıcı etkisi, gerek afterload ve preload'u düşürüp miyokard üzerindeki kompresif basıncı azaltmasıyla subendokardiyal perfüzyonu artırarak, koroner vazokonstriksiyonu önleyerek, gerekse koroner damarları ve darlığın distalindeki kollateralleri ve stenotik koroner damarları dilate etmesiyle ortaya çıkmaktadır (26, 27).

Bir çok çalışmada nitratın değişik uygulama protokolleri kullanılmakla birlikte biz bu çalışmamızda uygulama kolaylığı, kısa etki süresi ve kolay elde edilebilirliği nedeniyle daha önce yapılan çalışmalarda olduğu gibi 5mg ISDN (İsordil tb.) 'ı dilaltı uygulama yöntemini kullandık (61, 62, 63).

Daha önce Bisi ve arkadaşları (61) Tc-99m teboroxim öncesi, Flotats (62) ile Derebek ve arkadaşları (63) Tc99m-tetrofosmin öncesi dilaltı nitrat, Galli ve arkadaşları (64) ise Tc99m-MIBI öncesi dilaltı NTG uygulamasını kullanmışlardır. Bisi ve arkadaşları (61) TI-201'e kıyasla daha iyi görüntüleme karakteristiği olan ve ilk geçişte daha yüksek miyokardiyal ekstraksiyonu olan Tc99m-teboroxime' in istirahat enjeksiyonu öncesi dilaltı ISDN uygulamasının,

egzersizle indüklenmiş perfüzyon defektlerinde reversibilitiyi belirleyebilme kapasitesini araştırmışlardır. MI geçirmiş 10 hastada egzersiz, redistribüsyon ve reinjeksiyon TI-201 görüntüleme ile egzersiz ve istirahat Tc99m-teboroxime görüntüleme yapılmış, daha sonra 5mg ISDN dilaltı verilerek tekrar Tc99m-teboroxim enjeksiyonu yapılarak görüntüleme alınmıştır. Bu çalışmada TI-201 reinjeksiyon görüntüleme ile defekt skorunda rest ve redistribüsyon imajlara göre azalma olduğu, reversible segment sayısında ise büyük oranda artış görüldüğü belirtilmiştir. Yine Tc99m-teboroxime ISDN uygulamasıyla büyük oranda segmentte defekt skorunda azalma ve TI-201 reinjeksiyon metoduna yakın düzeyde reversibilite artışı olduğu ve bu uygulamanın TI-201 reinjeksiyon yöntemiyle benzer etkinlikte olduğu belirtilmiştir.

Flotats ve arkadaşları (62) ise Tc99m-tetrofosminin miyokardiyal canlılık tespitini artırabilirliğini değerlendirmek için bazal ve nitrat sonrası tetrofosmin görüntülerini TI-201 rest-reinjeksiyon yöntemiyle kıyasladılar. Daha önce MI geçirmiş ve LVEF'nu <40 olan 15 hastaya rest-reinjeksiyon TI-201 SPECT ve bazal-NTG(0,4mg dilaltı) sonrası Tc99m-tetrofosmin SPECT yapmışlar. Tomografik kesitleri kantitatif olarak analiz ederek segmentlerin %pik uptake değerlerini ölçmüşlerdir. Bazal çalışmada ve reversibilite görülen alanlarda ≥ 50 pik uptake izlenen alanların canlı olduğu kabul edilmiş ve bazal Tc99m-tetrofosmin pik aktivite yüzdelerinin TI-201 ile korele olduğunu bulmuşlar. Bazal tetrofosmin çalışmasında 225 segmentten 73'ünde < 50 pik uptake bulunmuş, NTG sonrasında ise bu segmentlerin %15'nin reversibl olduğu ve bu bölgelerde ortalama tetrofosmin uptake'inin (40 ± 9 dan 57 ± 9 'a) arttığını gözlemişlerdir. Nitrat sonrası reversibl izlenen tüm bu segmentleri TI-201 ile de canlı bulmuşlar. Ancak tetrofosminle canlı tespit edilmeyen 20 segment TI-201 ile canlı olarak bulunmuştur. Dilaltı nitrat uygulama sonrası Tc99m-tetrofosminin miyokardiyal canlılığı gösterebilme açısından TI-201 reinjeksiyon ile uyumluluğu %90 bulunmuştur.

Tc99m-tetrofosmin de Tc99m ile bağlanabilen ve miyokardiyal canlılık değerlendirmede kullanılabilen bir ajandır. TI-201' le korele yapılan çalışmalarda kan akımı azalmış bölgelerdeki canlılık belirlenmesinde tetrofosmin öncesi nitrat uygulamanın Tc99m-MIBI ile yapılan çalışmalarda olduğu gibi sensitiviteyi artıracığı öne sürülmüştür.

Derebek ve arkadaşları (63) ise 25 KAH' sında ciddi iskemik ancak canlı miyokard tespitinde dilaltı nitrat uygulama sonrası Tc99m-tetrofosmin infüzyonunun rolünü araştırmışlar. Stress-redistribüsyon (ST-RD) TI-201 görüntülemeye en az bir segmental fiks defekti olan hastalarda, bu defekt alanlarında canlılığı belirlemek amacıyla rest-stres Tc99m-tetrofosmin SPECT' e ek olarak 5mg ISDN'ın dilaltı uygulanmasından sonra 1 saatlik sürede tetrofosmin infüzyonu yaptıktan sonra elde ettikleri nitrat tetrofosmin SPECT görüntülerini reinjeksiyon ve 24 saat G-RD TI-201 SPECT görüntüleri ile karşılaştırmışlardır. Bu çalışmada nitratın fizyolojik etkileri dolayısıyla, ciddi hipoperfüze bölgelerde kan akımını artırıp, infüzyon yoluyla da kan ve interstisyel radyofarmasötik seviyesini uzun süre devam ettirerek, uzun infüzyon süresince miyositlerin radyofarmasötikle karşılaşma süresini artırmayı amaçlamışlardır. Nitrat+tetrofosmin infüzyon görüntülemeyle rest-stres tetrofosmin çalışmada fiks olarak tespit edilen 100 defektten 15' inin nitrat sonrası reversible olduğu görülmüştür. ST-RD TI-201 görüntülemeye fiks bulunan 103 defektten 17'si ise reinjeksiyon ile reversible olarak izlenmiştir. Her iki görüntüleme protokolünün arasındaki uyumluluk %91 olarak bulunmuştur.

Nitrat sonrası tetrofosmin infüzyonu uygulanan bu çalışmada elde edilen sonuçlar ile diğer çalışmalarda elde edilen sonuçlar benzerlik göstermektedir. Bu durumda dilaltı nitrat sonrası tetrofosmin infüzyonunun çalışmaya önemli bir katkı sağlamadığı bu tür işlemlerin yöntemin uygulanmasını zorlaştırdığını düşünüyoruz.

Kula ve arkadaşları (65) MI geçirmiş ve sol ventrikül disfonksiyonu bulunan 50 KAH' da kademeli artırılan (0.4µg.kg/dk ile başlanıp her 5 dakikada bir eşit miktarda artırılarak maksimum 2µg.kg/dk'ya çıkılır) NTG infüzyonunun Tc99m-tetrofosminin miyokardiyal uptake'i üzerine olan etkisini araştırmışlar. İstirahat tetrofosmin görüntülerde ciddi azalmış radyofarmasötik uptake izlenen 131 segmentten 34 'ünde (%26) NTG infüzyonu sonrası tetrofosmin görüntülerde artmış radyofarmasötik uptake (%41 ± %7 pik aktiviteden %57 ± %12 pik aktiviteye artış) olduğunu gözlemişlerdir. Hafif-orta dereceli azalmış uptake izlenen segmentlerin ise %22' sinde NTG sonrası artmış uptake izlemişler. NTG sonrası reversibl izlenen bu segmentler TI-201 ile de canlı bulunmuştur. Segmentlerin %5 'inde ise NTG sonrası uptake'de azalma izlenmiştir. Bizim yaptığımız çalışma ile

bu çalışmada kullanılan ajanlar farklı olmakla birlikte uptake artışı izlenen bölgeler ile uptake de azalma izlenen bölgelerin oranları arasında uyumluluk izlenmiştir.

TI-201 fizyolojik özellikleri nedeniyle miyokardiyal canlılık değerlendirmede en yaygın kullanılan ajan olmakla birlikte canlılık tespitini artırabilmek için bu yöntemde de çeşitli ek protokoller gündeme gelmiştir (rest-redistribüsyon, reinjeksiyon, geç redistribüsyon vb). Bu yöntemlerle sonuca ulaşabilmeyi daha kısa ve etkin hale getirebilmek için bu yöntemlere ek olarak nitrat uygulanması gündeme gelmiştir. Oudiz ve arkadaşları (66) rest-redistribüsyon TI-201 çalışmasını rest - NTG - redistribüsyon TI-201 görüntüleme ile karşılaştırarak nitratla desteklenmiş TI-201 görüntülemenin miyokardiyal canlılık tanısındaki kullanılabilirliğini araştırmışlar. Rest-redistribüsyon ve rest-NTG protokollerinin eşit sayıda canlı alan tespit ettiğini ve tek başına NTG'li görüntülemenin bu alanların %91'ini doğru şekilde belirleyebildiğini gözlemişlerdir. Bu teknikle NTG' le desteklenmiş tek bir SPECT görüntüleme ile miyokardiyal canlılık ve akinetik bölgelerin düzelmesini belirleme sensitivitesi rest-redistribüsyon protokolü ile benzer bulunmuş ve tek bir görüntüleme ile daha az maliyet ve zaman harcanarak, tek bir isotop enjeksiyonu ile radyasyon maruziyetini azaltarak daha kolay ve aynı derecede etkin görüntüleme yapılabileceği ileri sürülmüştür.

He ve arkadaşları (67) TI-201 reinjeksiyon metodunun standard redistribüsyon (STD-RD) yöntemiyle kıyaslanınca canlılık teşhisini anlamlı şekilde artırmasına rağmen, F18-FDG PET ve MRG ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda bu yöntemin miyokardiyal canlılığı yaklaşık %25-35 oranında düşük hesapladığını öne sürmüşlerdir. TI-201 reinjeksiyon yöntemiyle miyokardiyal canlılık teşhisini artırmak için postegzersiz periyodda oral yoldan 20 mg ISDN verdikten 4 saat sonra reinjeksiyon uygulayıp, bu yöntemi nitrat uygulamadıkları protokolle kıyaslamışlardır. Yalnız reinjeksiyon yöntemiyle reversibl olan tüm segmentler nitrat-reinjeksiyon yöntemiyle de reversibl bulunmuştur. Ancak reinjeksiyon yönteminde fiks defekt izlenen 54 segmentten 14'ünün (%26) nitrat-reinjeksiyon yöntemiyle reversible olduğu gözlenmiştir. Ayrıca nitrat-reinjeksiyon protokolünde reversibl alanlardaki redistribüsyon genişliğinde ise artış izlenmiştir. Bu çalışma ile canlılık değerlendirmede sıkça kullanılan TI-201 reinjeksiyon yönteminde nitrat uygulamasının sensitiviteyi artıracığı ortaya koyulmuştur.

Wadhwa ve arkadaşları (68) ise TI-201 reinjeksiyon metodunun reversibl segment tesbitini artırmakla birlikte TI-201'in uzun yarıömürü nedeniyle ve

reinjeksiyon yöntemiyle fazladan yaklaşık % 30'luk radyasyon maruziyeti artışına neden olduğunu öne sürmüşlerdir. Hastaların G-RD ve reinjeksiyon metodu gibi imaj kalitesinin fazla iyi olmadığı müşkül durumlardan kurtarılması için, redistribüsyon imajlarından sonra dilaltı 0,6 mg gliseril trinitrat uygulayarak nitratın redistribüsyona olan katkısını reinjeksiyon ve G-RD metodlarıyla karşılaştırmışlardır. Stresde azalmış perfüzyon görülen 150 segmentin 23'ünde (%15,3) STD-RD' la perfüzyonda düzelme izlenmiştir. Nitrat-redistribüsyon görüntüleme ile 60 segmentte (%40), G-RD görüntüleme ile de 52 segmentte (%40) perfüzyonda artış olduğunu bildirmişlerdir. Fiks stres perfüzyon defekti izlenen segmentlerin birçoğunda nitrat uygulamayla perfüzyonun STD-RD göre iki kez arttığını ve redistribüsyonda persistan azalmış perfüzyonu olan segmentlerin perfüzyonunun nitratla arttığını belirtmişlerdir. G-RD görüntüleme ile nitrat görüntüleme arasında reversible segment tesbitinde önemli bir farklılık izlenmemiş, ancak G-RD görüntülemenin STD-RD' a göre açıkça iyi olduğu bildirilmiştir. Nitrat uygulaması ve G-RD' da izlenen perfüzyon düzelmesi kardiyak perfüzyon skorla da teyid edilmiştir. Stresde 15.9 olan perfüzyon skor STD-RD sonrası 17,4 olup, nitrat uygulamayla anlamlı artış göstererek 19.7'ye yükselmiştir. Reinjeksiyon uygulanan G-RD' daki perfüzyon artışı nitratla benzer bulunmuş ve 19.2 de kalmıştır. Bu çalışmada NTG' nin iskemik bölgelerde kan akımını seçici bir şekilde artırarak "psödo-reinjeksiyon" etkisi gösterdiği, böylece reinjeksiyon yöntemiyle ortaya çıkan yüksek radyasyon maruziyeti, kötü imaj kalitesi ve doğru kantitatif analiz yapılamaması gibi dezavantajların ortadan kalkarak daha kolay ve ekonomik bir uygulamanın sağlanacağı ileri sürülmüştür.

Bölgesel kan akımı ve miyokardiyal canlılığı değerlendirmede oldukça iyi fizyolojik özellikleri olan Tl-201'in, düşük enerjisi (68, 80 keV) nedeniyle saçılma ve atenüasyona uğraması sintilasyon kameraları için suboptimal özelliğidir. Relatif olarak uzun yarı ömrü (73 saat) nedeniyle düşük doz uygulanması imaj rezolüsyonunun azalmasıyla sonuçlanır (34). Tl-201'e alternatif olarak bir çok klinik uygulamalarda Tc99m-MIBI' yi tercih etmektedir. Tc99m-MIBI daha yüksek enerji seviyesi (140 keV) sayesinde atenüasyon artefaktlarını azaltır. Kısa yarıömürü nedeniyle (6 saat) daha yüksek doz uygulanmasına imkan vererek daha iyi bir imaj kalitesi sağlar. Tc99m-MIBI lipofilik bir perfüzyon ajanı olup uptake mekanizması talyumdan farklıdır. Talyum K analoğu gibi davranarak öncelikle aktif transportla hücre membranını geçer. MIBI' nin uptake' i ise pasif yolla olup, mitokondriyel

membranı da pasif olarak geçer. Ancak denge durumunda büyük negatif transmembran potansiyeli nedeniyle mitokondri içerisinde tutulur (36, 39). MIBI ve TI-201' in transkapiller transportu ve miyokardiyal retansiyonu perfüzyon oranı, kapiller geçirgenlik ve miyokarda bağlanma özelliklerinden etkilenir. Farklı kinetik özelliklerine rağmen her iki ajanın da başlangıç bölgesel miyokardiyal uptake'i benzerdir. Büyük hasta grupları içeren çalışmalarda her iki ajanın KAH' nı belirlemede benzer doğruluğa sahip olduğu ortaya konmuştur (38). İstirahat MIBI uptake' i ile koroner arter stenozunun ciddiyeti arasında çok iyi bir korelasyon olduğu ve yine MIBI uptake' i ile duvar hareket analizindeki canlılık kriterleri arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (44, 45).

Dakik ve arkadaşları (69) Tc99m-MIBI'nin miyokardiyal canlılık ajanı olarak kullanılmasındaki ihtilafları göz önüne alarak dissinerjik anterior duvarı olan 21 hastadan KABG cerrahisi sırasında biopsi almışlar ve bu biopsi spesmenindeki canlı doku oranı ile miyokardiyal MIBI uptake oranlarını, cerrahi sonrası fonksiyonel düzelme oranları ile karşılaştırmışlardır. Morfometrik olarak belirlenen canlı miyokard genişliği ile kantitatif Tc99m-MIBI uptake' i arasında iyi bir korelasyon olduğu gözlenmiştir. Revaskülarizasyon sonrası fonksiyonlarında düzelme izlenen segmentlerdeki MIBI uptake' i anlamlı şekilde yüksek (81 ± 5 'e karşı 49 ± 16) ve fibrozis oranı (7 ± 4 'e karşı 31 ± 21) ise anlamlı şekilde düşük bulunmuştur. Tc99m-MIBI uptake' i % 55 eşik değeri alındığında fonksiyonel iyileşme tahminindeki pozitif belirleyicilik değeri % 79, negatif belirleyicilik değeri ise %100 bulunmuştur.

Udelson ve arkadaşları (45) ventriküler disfonksiyonu olan KAH' larında istirahat miyokardiyal Tc99m-MIBI bölgesel uptake' i ile istirahat ve G-RD TI-201 bölgesel uptake' ini karşılaştırmışlar. İstirahat enjeksiyonu sonrası alınan görüntülerdeki erken ve redistribüsyon bölgesel TI-201 aktivitesi canlı miyokardı yansıtır. TI-201'in redistribüsyon özelliğinin olması istirahat hipoperfüzyonu olan bölgelerde canlılık tesbitinde avantaj sağlar. Tc99m-MIBI ise minimal redistribüsyon gösterir. KAH ve sol ventrikül disfonksiyonu olan 31 hastada revaskülarizasyon öncesi ve sonrasında rest MIBI uptake' i ile rest-redistribüsyon TI-201 uptake' lerini, sol ventrikül duvar hareketlerini, duvar kalınlığını kantitatif değerlendirerek karşılaştırmışlardır. TI-201'in redistribüsyon bölgesel uptake' i ile rest Tc99m-MIBI' nin bölgesel uptake' i arasındaki uyumluluk yarıkantitatif görsel analizde %87 bulunmuştur. Uyumsuz segmentler arasında ise

önemli bir farklılık izlenmemiştir. Kantitatif analizle tüm segmentlerde redistribüsyon TI-201 aktivitesi ile istirahat MIBI aktivitesi arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir ($r=0.86$, $P<0.001$). EKO ile reversibl segmentlerde (TI-201 $\%72 \pm 11$, sestamibi $\%75 \pm 9$) ve irreversibl ventrikül disfonksiyonu olan segmentlerde (TI-201 $\%51 \pm 11$, Tc-99m $\%50 \pm 8$) TI-201 ve Tc99m-MIBI aktiviteleri benzer bulunmuştur. Revaskülarizasyon sonrası bölgesel iyileşmeyi belirlemede her iki ajan için de pozitif ve negatif belirleyicilik değeri benzer bulunmuştur. Böylece istirahat Tc99m-MIBI uptake oranlarının TI-201 istirahat redistribüsyon uptake oranlarıyla paralellik gösterdiği ve Tc99m-MIBI uptake' inin kantitatif analizinin canlı, canlı değil ayrımını ve revaskülarizasyon sonrası iyileşme tahminini TI-201'le benzer oranlarda yapabildiğini bildirmişlerdir.

Kouffman ve arkadaşları (70) hafif defektlerde (Tc99m-MIBI $\%67.7 \pm 12$ 'ye TI-201 $\%66.9 \pm 9.1$) ve ciddi defektlerde (Tc99m-MIBI $\%44.5$, TI-201 $\%42.9 \pm 8.6$) Tc99m-MIBI ve geç TI-201 uptake oranlarını benzer bulmuşlardır. Dilsizian' ın yaptığı çalışmada da (38) stres-redistribüsyon-reinjeksiyon TI-201 ile Tc99m-MIBI bölgesel uptake' leri kantifiye edilmiş ve aralarındaki uyumluluk oranı $\%93$ bulunmuştur. Maes ve arkadaşları (46) Tc99m-MIBI' nin miyokardiyal canlılık değerlendirmedeki etkinliğini, KABG yapılan hastalarda dissinerjik ventrikül duvarından aldıkları biopsi spesmenleriyle değerlendirmişlerdir. Dissinerjik ventrikül duvarındaki fibrozis oranı ile Tc99m-MIBI uptake' i arasında lineer bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Aynı şekilde N-13 amonyak PET ile yapılan değerlendirmede de fibrozisle uptake oranı arasında lineer bir korelasyon göstermiştir. F18-FDG PET ile canlı tespit edilen ve revaskülarizasyondan sonra bölgesel kontraksiyonu düzelen segmentlerde Tc99m-MIBI uptake'i anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur.

Bisi ve arkadaşları (5), MI geçirmiş ve sol ventrikül disfonksiyonu olan 19 hastayı revaskülarizasyon öncesi ve sonrası hem bazal istirahat miyokard perfüzyonla hem de 10 mg İSDN infüzyonu uygulayarak değerlendirmişler ve Tc99m-MIBI' nin kronik hipoperfüze bölgelerde revaskülarizasyon sonuçlarını tahmin edebilirliğini araştırmışlardır. Global ve bölgesel kontraktıl fonksiyon cerrahi öncesi ve sonrası radyonüklid anjiyografi ve iki boyutlu EKO ile değerlendirilmiştir. Revaskülarizasyon sonrası 11 asinerjik segmentte düzelme izlenirken 34 segmentte ise değişiklik izlenmemiştir. Nitrat uygulamayla ise 10 bölgede defekt

genişliğinde azalma izlenmiş, 34 fibrotik bölgenin 4'ünde ise nitratın indüklediği uptake artışı gözlenmiştir. Defekt uptake yüzdesinde nitratın indüklediği değişikliklerle revaskularizasyon sonrası EF' da izlenen değişiklikler korele bulunmuştur. Tc99m-MIBI enjeksiyonu öncesi kısa süreli ISDN infüzyonu uygulamasıyla kronik hipoperfüze asinerjik bölgelerde radyofarmasötik uptake' inin arttığı ve bu bulgunun da revaskularizasyon sonrası fonksiyonel iyileşmeyle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.

Maurea ve arkadaşları (48) da nitrat uygulamanın, ciddi hipoperfüze ancak hala canlı miyokard bölgelerinde Tc99m-MIBI uptake' ini kolaylaştıracağını ileri sürmüşlerdir. Anjiyografik olarak KAH ve sol ventrikül disfonksiyonu olan 31 hastada istirahat ve NTG (0,005mg/kg) uygulama sonrası iki ayrı MIBI görüntüleme ve bir hafta içinde rest-redistribüsyon TI-201 görüntüleme çalışması yapmışlar. Sekiz hastada revaskularizasyon öncesi ve sonrası EKO ile ventrikül fonksiyonlarını değerlendirmişler. Hem TI-201 hem de Tc99m-MIBI görüntüleri 22 miyokard segmentine ayrılarak kantitatif olarak bölgesel miyokardiyal uptake değerleri ölçülmüştür. İstirahat MIBI görüntülerinde ciddi azalmış uptake gösteren 197 segmentten 54'ünde (%27) NTG sonrası uptake' de artış izlenmiş; bu bölgelerin TI-201' lede canlı olduğu tespit edilmiştir. 143 (%73) segmentte ise NTG ile artış görülmeyip, bu bölgelerin % 81'inin TI-201' lede canlı olmadığı gözlenmiştir. Revaskularizasyon öncesi ve sonrası EKO ile değerlendirilen 8 hastada reversibl MIBI defekti tespit edilen disfonksiyonel segmentlerin % 87'inde revaskularizasyon sonrası fonksiyonel iyileşme gözlenirken, irreversible segmentlerin % 89' unda ise iyileşme görülmemiştir. Bu sonuçlardan yola çıkarak NTG uygulamalı istirahat MIBI görüntülemenin ciddi hipoperfüze ancak hala canlı miyokardın tespitinde ve revaskularizasyon sonrası reversibilitayı tahminde kullanılabileceği öngörülmüştür.

Biz de bu çalışmada nitratın stenotik koroner arter bölgelerindeki kan akımını artırma özelliğinden yararlanarak, stres-istirahat Tc99m-MIBI görüntülerinde ciddi hipoperfüze ya da fiks defekt izlenen miyokard bölgelerinde nitratın etkisini araştırdık. İstirahat MIBI enjeksiyonu öncesi dilaltı nitrat vererek bu uygulamanın defekt bölgelerindeki perfüzyona olan etkisini tutulan radyofarmasötik uptake' ini nitrat uygulama öncesi ve sonrası görüntülerde kantitatif olarak değerlendirerek ortaya koymayı amaçladık.

Nitratlar potent antiiskemik ilaçlardır. Bu antiiskemik etkilerini her iki ventrikülde preload ve afterloadu düşürüp, miyokardiyal oksijen tüketimini

azaltarak sağlarlar. Koroner kan akımını ise birkaç mekanizmayla artırırılar. Büyük koroner arterlerin çapını artırarak, koroner damar spazmını önleyerek, ventriküler end diastolik basıncı ve diastolik kompresyon basıncını azaltarak sağlarlar. Aynı zamanda koroner kollateraller üzerinde vasodilatör etki yaparak (iyi gelişmiş kollateraller) total oklüzyon izlenen koroner arter bölgelerinde bile perfüzyonu devam ettirirler (27).

Saeed ve arkadaşları (71) istirahat Tc99m-MIBI öncesi dilaltı gliseril trinitrat (GTN) uygulamasının hibernating miyokard teşhisindeki uygulanabilirliğini araştırmışlar. Otuzsekiz hastada bazal ve GTN sonrası Tc99m-MIBI SPECT görüntüleme yapmışlar ve bu görüntüleri görsel olarak değerlendirmişlerdir. Fiks defekt izlenen 72 segmentten 53'ünde (%73,6) nitrat sonrası uptake' de artış izlenmezken, 15'inde (%20,8) nitrat sonrası uptake artışı izlenmiştir. Segmentlerin %5,5'inde uptake'de şüpheli artış izlenmiş, %3,7 segmentte ise uptake oranında azalma gözlenmiştir. Bu sonuçlarla dilaltı GTN uygulamasının oluşturduğu miyokardiyal uptake değişiklikleri diğer çalışmalarla uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda MI geçirmiş hastalarda stress ve rest görüntülerde fiks ya da ciddi hipoperfüzyon saptanan miyokardiyal defektleri 3 gruba ayırdık. Belirgin ciddi perfüzyon azalması (%35'in altında uptake) izlenen grup 1 defekt bölgelerinde nitrat uygulama sonrası anlamlı perfüzyon artışı izlenmezken, 37 orta dereceli ciddi defekt bölgesinin (%35-49 pik aktivite) 9'unda (%24) nitrat uygulama sonrası perfüzyon oranlarında anlamlı artış izledik. Orta dereceli ciddi defekt bölgelerinin 28'inde (%76) ise perfüzyonda anlamlı artış gözlemedik. Grup 3 defekt bölgelerinin %28' inde perfüzyonda anlamlı artış görülürken %72' sinde ise perfüzyonda anlamlı artış bulunamadı. Belirgin ciddi defekt bölgelerinin %8'inde ise nitrat sonrası perfüzyon oranlarında azalma izlendi. Bizim çalışmamızda bulunan sonuçlar Bisi ve arkadaşları (5), Maurea ve arkadaşları (48), Saeed ve arkadaşlarının (71) Tc99m-MIBI ile yaptıkları çalışmalarda izlenen bulgularla benzerlik göstermektedir.

Greco ve arkadaşları (72) ise enfarktüs geçirmiş ve KABG uygulanmış 37 hastada defektli miyokardiyal bölgelerde doku canlılığının tahmininde MIBI' nin miyokardiyal uptake' inde NTG infüzyonuyla indüklenen değişiklikleri değerlendirmişlerdir. Operasyon sonrası oluşan perfüzyon değişiklikleri EKO bulguları ile karşılaştırılmıştır. NTG sonrası MIBI uptake' inde artış görülen hastalarda operasyon sonrası enfarkte alanlarda duvar hareketlerinde de düzelme

olduğu doğru bir Şekilde gösterilmiŐ 24/26 (%92), NTG' in indüklediği MIBI uptake artışı görülen 31 hastanın 24'ünde (%77) operasyon sonrası duvar hareketlerinde de düzelme görülmüştür. Greco ve arkadaşları enfarktüs sahasında kollateral akım varlığının NTG infüzyonu esnasında ve operasyon sonrası miyokardiyal uptake' deki yüksek artışla ilgili olduğunu gözlemişlerdir. Operasyon sonrası duvar hareket skorundaki artıŐın ise NTG sonrası MIBI uptake skorundaki artışla anlamlı olarak iliŐkili bulunduğunu bildirmişlerdir. Greco ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada NTG' in indüklediği perfüzyon artışı diğer çalıŐmalara göre daha fazla hastada izlenmiştir. Bunun sebebi belki de kollateral dolaŐımı iyi olan hastaların çoğunlukta olması olabilir.

Daha nceki çalışmalarda gerek TI-201, gerek tetrafosmin ve gerekse Tc99m-MIBI ile miyokardiyal canlılık değerlendirmede nitratın bir çok deđerŐik uygulama yöntemi kullanılmıŐtır (64, 65, 68, 72). Yapılan tüm bu çalışmalarda ise perfüzyon ve canlılığın değerlendirilmesinde tüm nitrat uygulamalarının benzer etkinlikte olduğu gözlemlenmiŐtir. Biz de kliniğimizde kolay uygulanabilir ve elde edilebilir olması nedeniyle dilaltı İSDN (isordil 5mg tb) uygulama yöntemini seçtik.

Galli ve arkadaşları (64) istirahat hipoperfüzyonu izlenen MI geçirmiş hastalarda, istirahat Tc99m-MIBI enjeksiyonu öncesi dilaltı NTG (0,3-0,6mg) uygulamışlar. İstirahat hipoperfüzyonu izlenen 36 hastadan 20'sinde istirahat MIBI defektinde ölçülebilir azalma gözlemlenmiŐlerdir. Ortalama perfüzyon uptake defektinde anlamlı azalma izlenmiŐlerdir.

Sciagra ve arkadaşları (49) bazal ve nitratlı Tc99m-MIBI SPECT ile rest-redistribüsyon TI-201'i HM tespiti ve postrevasklarizasyon iyileşme tahmini yönünden karşılaştırmışlardır. Sol ventrikül disfonksiyonu olan 35 hastanın asinerjik koroner arter bölgelerindeki radyofarmasötik uptake' i hem rest-redistribüsyon TI-201, hem de bazal-nitratlı Tc99m-MIBI ile kantitatif olarak analiz edilmiştir. Asinerjik bölgelerin canlılığı revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel sonuçlar baz alınarak değerlendirilmiştir. Yapılan discriminant analize göre redistribüsyon TI-201 aktivitesi ile nitratın indüklediği Tc99m-MIBI aktivite deđerŐikliđinin revaskülarizasyon sonrası iyileşmeyi tahmin edici iki en önemli belirleyici olduğunu savunmuşlardır. TI-201 redistribüsyon aktivitesi ile 56 asinerjik segmentten 38'inde (%67), nitratlı Tc99m-MIBI ile 43 (%76) segmentte reversibilitate doğru olarak tespit edilmiştir. Nitratın indüklediği uptake deđerŐikliklerinin revaskülarizasyon sonrası iyileşme tahmininde önemli bir belirteç olduğu bu

yönden rest-redistribüsyon TI-201 ile aralarında anlamlı bir farklılık olmadığını ileri sürmüşlerdir. Bazal ve nitratlı Tc99m-MIBI SPECT' in revaskülarizasyon sonrası iyileşme tahmininde rest-redistribüsyon TI-201'den daha az efektif olmadığını savunmuşlardır.

Değişik çalışmalarda canlılık tespitinde değişik eşik değerler alındığında fonksiyonel iyileşme kapasitesini belirleyebilme yönünden farklı oranlar verilmiştir. Udelson ve arkadaşları (45) iyileşme tahmini yönünden TI-201 ve Tc99m-MIBI bölgesel uptake' lerini kıyaslamışlar, reversible disfonksiyonel segmentlerde TI-201 ve Tc99m-MIBI uptake' lerini benzer bulmuşlardır (TI-201 72 ± 11 , MIBI 75 ± 9). Eşik değer olarak % 60 pik uptake sınır alındığında, revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel iyileşme için Tc99m-MIBI ile pozitif belirleyicilik oranını % 80, negatif belirleyicilik oranını ise % 96 bulmuşlardır. Maes ve arkadaşları (46) ise miyokardiyal biyopsi spesmenlerindeki fibrotik doku miktarı ile Tc99m-MIBI uptake'i arasında ters lineer bir ilişki olduğunu gözlemlemişlerdir. Revaskülarizasyon sonrası EF' da düzelme izlenen hastalarda anlamlı yüksek MIBI değerleri gösterilmiştir. Tc99m-MIBI için reversibilite teşhisinde optimal eşik değer %50 olduğunu, bu durumda pozitif belirleyicilik oranının %82, negatif belirleyicilik oranının ise %78 olduğunu bildirmişlerdir. Literatürdeki bir çok çalışmada olduğu gibi (48, 56, 62, 65) biz de çalışmamızda reversibilite (canlılık) teşhisi için nitrat sonrası ≥ 10 artış ve %50 eşik değer üzerine çıkma kriterlerini kullandık.

Çalışmamızda %35'in altında uptake izlenen şiddetli ciddi defektlerde nitrat sonrası anlamlı perfüzyon artışı izlenmemiştir. Diğer çalışmalardaki sonuçlardan yola çıkarak bu defekt bölgelerinin nitratla perfüzyon artışı gösteremeyen, iyileşme potansiyeli olmayan nekrotik miyokardiyal bölgeleri temsil edebileceğini düşündük. Çalışmamızda %35-49 arasında uptake izlenen ciddi defekt bölgelerinin %24'ünde, %50-75 arasında tutulum izlenen defekt bölgelerinin ise % 28'inde nitratla ortaya çıkan perfüzyon artışı gözledik. Bu bölgelerin nitrat sonrası reversibilite gösteren ve iyileşme potansiyeli olabilecek kurtarılabılır defekt bölgelerini temsil ettiği kanısındayız.

Nitrat uygulama sonrası daha önceki çalışmalarda ve bizim çalışmamızda da gözlemlenen bazı segmentlerde miyokardiyal uptake' deki kötüleşmenin nedeni; nitrat uygulamasının bazen komşu iki bölgeden birinde daha fazla

perfüzyon artışı yapması (koroner kaçış) nedeniyle diğer bölgenin uptake'inin relatif olarak azalmış izlenmesine bağlanmaktadır (48, 59).

Sciagra ve arkadaşları (73) kronik KAH' sı ve sol ventrikül disfonksiyonu olan 105 hastayı uzun süre takip ederek seçilecek tedavi stratejisi yönünden Tc99m-MIBI ile canlılık görüntülemenin prognostik önemini araştırmışlardır. Tc99m-MIBI' yle belirlenen canlılık ile uygulanan tedavi ve hasta sonuçları arasındaki ilişki konusunda fazla veri bulunmamaktadır. Takip edilen 105 hastaya bazal ve nitratlı Tc99m-MIBI perfüzyon görüntüleme ile canlılık değerlendirmesi yapmışlar, daha sonra medikal tedavi edilenler grup 1, komplet revaskülarizasyon yapılanlar grup 2A ve inkomplet revaskülarizasyon yapılanlar grup 2B olarak sınıflanmış. Takipler esnasında 18 kardiyak olay (kardiyak ölüm ya da ölüm olmadan MI) izlenmiştir. Bu çalışmada medikal tedavi edilenlerle, inkomplet revaskülarizasyon yapılan grupta kardiyak bir olay olmaksızın sağkalım eğrisinin komplet revaskülarizasyon yapılanlara göre kötüleştiği görülmüştür. Kardiyak olayın gelişmesindeki en güçlü prognostik faktörün ise Tc99m-MIBI görüntülemeye canlılık tespit edilip revaskülarizasyon yapılmayan asinerjik segmentlerin sayısı olduğu belirtilmiştir. Tc99m-MIBI ile canlılık tespit edilen hastaların medikal tedavi ya da inkomplet revaskülarizasyonla takip edilmesinin, bu hastaların kardiyak olay gelişimi açısından yüksek riskli gruba dahil edilmesine neden olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Yine Sciagra ve arkadaşlarının (74) 2001 yılında yaptığı diğer bir çalışmada ise kronik KAH ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda Tc99m-MIBI SPECT' in revaskülarizasyon sonrası EF değişikliklerini tahmin edebilirliği araştırılmıştır. Bazal ve nitrat sonrası Tc99m-MIBI SPECT uyguladıkları 61 hastada revaskülarizasyondan önce ve sonra EKO ile LVEF' nu değerlendirip, revaskülarizasyon sonrası EF' da ≥ 5 ünite artış olmasını anlamlı kabul etmişlerdir. LVEF' unda anlamlı artış izlenen 32 hastada canlı asinerjik segmentlerin sayısı geriye kalan 29 hastadan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. EF değişiklikleri ile canlı asinerjik segmentlerin sayısı arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Tc99m-MIBI SPECT' in revaskülarizasyon sonrası global LVEF' deki iyileşmeyi tahmin yeteneğinin olduğu ve bununda Tc99m-MIBI' nin canlılık tespit ajanı olması yönündeki değerliliğini artırdığı bildirilmiştir.

Sciagra ve arkadaşları (75) 77 hastalık diğer bir çalışmada ise sol ventrikül asinerjisinin yaygınlığının, miyokardiyal canlılık oranının ve revaskülarizasyonun komplet olmasının, revaskülarizasyon sonrası sonuçları tahmin etmeye olan etkisini araştırmışlardır. Bazal istirahat ve nitratlı Tc99m-MIBI ile canlılık ve EKO ile bölgesel duvar hareketlerini ve global LVEF' nunu komplet (51 hasta) ve inkomplet (26 hasta) revaskülarizasyon uygulanmış hastalarda değerlendirmişlerdir. Revaskülarize koroner arter bölgelerindeki canlı asinerjik segmentlerin sayısı revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel iyileşmenin önemli bir göstergesi olduğu belirtilmiştir. Bazal asinerjinin ciddiyeti, miyokardiyal canlılığın yaygınlığı ve komplet revaskülarizasyon yapılmış olması revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel iyileşmeyi ve EF' daki artışı tahmin edebilmede önemli belirleyiciler olduğunu savunmuşlardır.

Schneider ve arkadaşları (76) Q dalgalı kronik enfarktı olan 40 hastada oral nitrat tedavisi altında istirahat Tc99m-MIBI' nin canlılığı belirleme değerliliğini araştırmışlardır. İstirahat MIBI' nin canlılığı belirleme değerliliğinin, özellikle inferior duvar gibi bölgelerde canlılığı olduğunun altında hesaplaması nedeniyle henüz tam olarak yerleşmediğini ileri sürmüşlerdir. Buradan yola çıkarak Q dalgası bulunan miyokard enfarktüslü 40 hastaya nitrat tedavisi altında revaskülarizasyon öncesi istirahat MIBI görüntüleme yaparak kantitatif olarak canlılığı değerlendirmişlerdir. Duvar hareketleri revaskülarizasyondan önce ve 4 ay sonrasında anjiyografik olarak değerlendirilmiştir. Nitrat uygulaması ve MIBI uptake' inin kantitatif analizi gibi uygulamalara ek olarak F18FDG-PET ile de korele ettikleri çalışmalarında enfarkt lokalizasyonuna göre bir eşik değer kullanmanın canlı dokuyu doğru belirlemede daha etkin olacağını ileri sürmüşlerdir. Anterior enfarkt bölgelerindeki radyofarmasötik uptake' nin ve daha sonra izlenen fonksiyonel iyileşmenin anterior duvarda daha yüksekken (%68 ± 12), inferior duvarda izlenen enfarkt alanlarının daha düşük (%43 ± 7) radyofarmasötik uptake gösterdiği izlenmiştir. Ancak fonksiyonel iyileşme izlenen inferior bölgelerdeki aktivitenin iyileşme olmayanlara göre daha yüksek olduğunu gözlemişlerdir. Anterior enfarktlar için %50, inferior enfarktlar için %35 eşik değer alındığında oral nitrat tedavisi sonrası kantitatif istirahat Tc99m-MIBI'nin pozitif belirleyicilik değerini %90, negatif belirleyicilik değerini ise %91 bulmuşlardır.

Tc99m-MIBI' nin avantajlarından biri de yüksek enerji düzeyi sayesinde gated-SPECT yöntemiyle perfüzyon ve fonksiyonun birlikte değerlendirilmesine

imkan sağlamasıdır. Gated miyokard perfüzyon SPECT' le duvar hareketlerinin ve EF' nun değerlendirilebileceği EKO ve radyonüklid ventrikülografi ile yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda da onaylanmıştır (77). Ciddi disfonksiyon izlenen miyokard bölgelerinde perfüzyon veya fonksiyonun tek başına değerlendirilmesi canlılığın olduğunun altında gösterilmesine neden olabilir. Örneğin fonksiyonel olarak akinetik zannedilen bir bölgenin hafif azalmış perfüzyon göstermesi canlılık işareti iken ciddi azalmış perfüzyon izlenen bölgede duvar hareketlerinin varlığının gösterilmesi de aynı şekilde canlılık göstergesidir. Gated SPECT görüntüleme perfüzyon ve fonksiyonun lokalizasyonu daha iyi yapar. Böylece ventriküler fonksiyonu değerlendirmek için ayrı bir yöntem ihtiyacı kalmaz (78).

Leoncini ve arkadaşları (79, 80) sol ventrikül disfonksiyonu olan iskemik kardiyomiyopati hastalarda revaskülarizasyon sonuçlarını tahmin etmede dobutaminle birlikte nitrat kullanılan Tc99m-MIBI gated SPECT ve nitrat sonrası gated MIBI SPECT çalışmaları da yapmışlardır. Gated SPECT miyokardiyal perfüzyon, global ve bölgesel sol ventrikül fonksiyonu ile düşük doz dobutamin infüzyonu esnasındaki fonksiyonel değişikliklerin değerlendirilmesine imkan verir. Nitrat sonrası gated SPECT uygulamanın revaskülarizasyon sonrası kontraktıl fonksiyon iyileşmesi ve EF artışını dobutaminli çalışmalarla benzer şekilde gösterebileceğini öngörmüşlerdir.

6. SONUÇLAR

1. Miyokard perfüzyon SPECT yöntemi revaskülarizasyona aday hastaların seçiminde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yöntemin kullanıldığı ilk yıllarda radyofarmasötik uptake oranı % 50'nin altında olan miyokard bölgelerinin skar olduğu ve revaskülarizasyondan yarar göremeyeceği kabul edilmekteydi. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda skar olduğu düşünülen bu bölgelerin bir çoğunun canlı miyokard dokusu içerdiği ve revaskülarizasyon işleminden yarar görebileceği gösterilmiştir.
2. Dilaltı nitrat uygulamasını takiben Tc99m-MIBI ile istirahat miyokard perfüzyon SPECT çalışması yaptığımız hastalarda radyofarmasötik uptake oranı % 35-49 arası olan orta dereceli ciddi defektli miyokard bölgelerinin %24'ünde canlılığı gösteren anlamlı perfüzyon artışları izlendi. Grup 3'de %50-75 arasında tutulum gösteren defektli miyokard bölgelerinin ise %28'inde anlamlı perfüzyon artışı izlendi. Buna karşılık uptake oranı %35'in altında olan defektli miyokard bölgelerinde nitrat uygulamasıyla anlamlı bir perfüzyon artışı izlenmedi.
3. Çalışmamızın verilerine göre, radyofarmasötik uptake oranı %50'nin kısmen altında olan skar şüpheli olgularda nitrat uygulaması ile birlikte yapılan Tc99m-MIBI miyokard perfüzyon SPECT çalışmasının miyokardiyal canlılığın tanısında hassasiyeti artıracağı kanısına varıldı.
4. Miyokardiyal canlılığın tanısında diğer yöntemlerin uygulanamadığı durumlarda dilaltı nitrat uygulamasının kolay uygulanabilir ve kullanışlı bir yöntem olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. National Heart, Lung, and Blood Institute. Morbidity and Mortality. Chartbook on Cardiovascular, Lung and Blood Disease. Bethesda, National Institutes of Health; 1998.
2. Brunken R, Tillish J, Schwaiger M, et al. Regional perfusion, glucose metabolism, and wall motion in patients with chronic electrocardiographic Q wave infarction: evidence for persistence of viable tissue in some infarct regions by positron emission tomography. *Circulation* 1986; 73: 951-63.
3. Vanoverschelde JL, Wijns W, Borgers M, et al. Pathophysiological mechanism of chronic reversible left ventricular dysfunction due to coronary artery disease (hibernating myocardium). *Circulation* 1997; 95: 1961-1971.
4. Segall G. Assessment of myocardial viability by positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 323-330.
5. Bisi G, Sciagra R, Santoro GM, Fazzini PF. Rest technetium-99m sestamibi tomography in combination with short-term administration of nitrates: Feasibility and reliability for prediction of postrevascularization outcome of asynergic territories. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 24: 1282-1289
6. Gök H. Klinik Kardiyoloji (1. Baskı) Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti 1996: 97-101.
7. Miles WM, Zipes DP (Çev. M Tuzcu) Kalp ve Damar Hastalıkları. Andreoli TE, Bennett JC, Carpenter CJ, Plum F, Smith LH. (Çev. M Tuzcu) Cecil Essentials of Medicine Türkçesi Üçüncü Edisyon. W.B. Saunders Company / Yüce Yayınları A.Ş. 1993; 2-67.
8. Putz E and Vagelos R. Clinical assessment in ischemic cardiomyopathy. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 341-345.
9. Knuuti J, Schelbert HR, Bax JJ. The need for standardisation of cardiac FDG PET imaging in the evaluation of myocardial viability in patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 1257-1266.

10. Marwick TH. The viable myocardium: epidemiology, detection, and clinical implication. *Lancet* 1998; 351: 815-19.
11. Bonow RO. Identification of viable myocardium. *Circulation* 1996; 94: 2674-2680.
12. Candell-Riera J, Permanyer-Miralda G, Castell J et al. Uncomplicated first myocardial infarction: strategy for comprehensive prognostic studies. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 1207-19.
13. Schipke J, Birkenkamp-Demtröder K. Another view of myocardial hibernation. *Int J Cardiol* 2001; 79: 13-17.
14. Tennant R, Wiggers CJ. The effect of coronary occlusion on myocardial contractions. *Am J Physiol* 1935; 112: 351.
15. Heyndrickx GR, Millard RW and Mc Ritchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary occlusions in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975; 56: 978-985.
16. Mari C, Strauss WH. Detection and characterization of hibernating myocardium. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 311-322.
17. Di Carli MF, Prcevski P, Singh TP, Janisse J, Ager J, Muzik O, et al. Myocardial blood flow, function, and metabolism in repetitive stunning. *J Nucl Med* 2000; 41: 1227-1234.
18. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117: 211-221.
19. Mast ST, Borges-Neto S. Myocardial hibernation and stunning: stil much to learn. *J Nucl Med* 2000; 41(7): 1235-1236.
20. Heusch G, Schulz R. Features of short-term myocardial hibernation. *Mol Cell Biochem* 1998; 186: 185-193.
21. Castro PF, Bourge RC, Foster RE. Evaluation of hibernating myocardium in patients with ischemic heart disease. *Am J Med* 1998; 104: 69-77.

22. Ito BR. Gradual onset of myocardial ischemia results in reduced myocardial infarction. Association with reduced contractile function and metabolic downregulation. *Circulation* 1995; 91: 2058-2070.
23. St Louis JD, Hughes GC, Kypson AP, et al. An experimental model of chronic myocardial hibernation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69(5): 1351-1357.
24. Ferrari R, Ferrari F, Benigno M, Pepi P, Visioli O. Hibernating myocardium: Its pathophysiology and clinical role. *Mol Cell Biochem* 1998; 186: 195-199.
25. Berry GJ, Masek M. The pathology of hibernating myocardium. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 303-309.
26. Abrams j. Mechanisms of action of the organic nitrates in the treatment of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1992;70: 30B-42B.
27. Glasser SP. Clinical mechanisms of nitrate action. *Am J Cardiol* 1998;81(1A): 49A-53A.
28. Cho S and Mcconnell MV. Echocardiographic and magnetic resonance methods for diagnosing hibernating myocardium. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 331-339.
29. Sicari R, Ripoli A, Picano E, Borges AC, Varga A, Mathias W, et al. Prognostic value of myocardial viability recognized by low dose dipyridamole echocardiography in patient with chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 2003;92(11): 1263-6.
30. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, et al. Dobutamin echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 663-670.
31. Zoghbi WA. Evaluation of myocardial viability with contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 2002; 90: 65J-71J.
32. Sandstede JJW. Assesment of myocardial viability by MR imaging. *Eur Radiol* 2003; 13: 52-61.

33. Mansoor MR and Heller GV. Gated SPECT imaging. *Semin Nucl Med* 1999; 29: 271-278.
34. Taillefer R. Radiopharmaceuticals. In: DePuey EG, Garcia EV, Berman DS (eds) *Cardiac Spect Imaging* (second edition). Philadelphia, Lippincott Williams And Wilkins 2001: 117-152.
35. Machac J, Henzlova MJ . Basis of myocardial perfusion, metabolism, infarction and receptor imaging in coronary artery disease and congestive heart failure. In: Elgazzar AH (ed). *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine*. Berlin, Springer- Verlag 2001: 221-236.
36. Opie LH, Hesse B. Radionuclid tracers in the evaluation of resting myocardial ischemia and viability. *Eur j Nucl Med* 1997; 24:1183-1193.
37. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium (I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. *Circulation* 1990; 82: 1826-1838.
38. Dilsizian V, Arrighi JA, Diodati JG, Quyyumi AA, Alavi K, Bacharach SL, et al. Myocardial viability in patient with chronic coronary artery disease. Comparison of 99mTc-sestamibi with thallium reinjection and F18-fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1994;89:578-587.
39. Crane P, Laliberté R, Heminway S, Thoolen M, Orlandi C. Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium-99m-sestamibi myocardial retention. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 20-25.
40. Marzullo P, Sambuceti G, Parodi O. The role of sestamibi scintigraphy in the radioisotopic assessment of myocardial viability. *J Nucl Med* 1992; 33: 1925-1930.
41. Cuocola A, Pace L, Ricciardelli B, Chiariello M, Trimarco B, Salvatore M. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease: Comparison of thallium-201 scintigraphy with reinjection and technetium-99m-methoxyisobutyl isonitrile. *J Nucl Med* 1992; 33: 505-511.
42. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E, et al. Use of technetium 99m isonitrile (RP-30A) in assessing left ventricular perfusion and functional rest and during

- exercise in coronary artery disease, and comparison with coronary arteriography and exercise thallium-201 SPECT imaging. *Am J Cardiol* 1989; 64: 270-275.
43. Dilsizian V, Rocco TP, Strauss HW, Boucher CA. Technetium-99m isonitrile myocardial uptake at rest, 1:relation to severity of coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol*.1989;14:1673-1677.
44. Rocco TP, Dilsizian V, Strauss HW, Boucher CA. Technetium-99m isonitrile myocardial uptake at rest, 2: relation to clinical markers of potential viability. *J Am Coll Cardiol* 1989;14: 1678-1684.
45. Udelson JE, Coleman PS, Metherall J, Pandian NG, Gomez AR, Griffith JL et al. Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction, comparison of resting scintigraphy with Tl-201 and Tc99m-sestamibi. *Circulation* 1994; 89: 2552-2561.
46. Maes AF, Borgers M, Flameng W, Nuyts JL, Van De Werf F, Ausma JJ et al. Assesment of myocardial viability in chronic coronary artery disease using technetium-99m sestamibi SPECT. Correlation with histologic and positron emission tomographic studies and functional follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 62-68.
47. Maublant JC, Marcaggi X, Lussan JR et al. Comparison of thallium-201 resting redistribution with technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile defect size in single photon emission computed tomography at rest, exercise and redistribution in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992 15; (69): 183-187.
48. Maurea S, Cuocolo A, Soricelli A et al. Enhanced detection of viable myocardium by technetium-99m-MIBI imaging after nitrat administration in chronic coronary artery disease. *J Nucl Med* 1995; 36: 1945-1952.
49. Sciagra R, Bisi G, Santoro GM et al. Comparison of baseline-nitrate technetium-99m sestamibi with rest-redistribution thallium-201 tomography in detecting viable hibernating myocardium and predicting postrevascularization recovery. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:384-391.
50. Sias TM, Watson DD, Beller GA. Is nitroglycerin useful for the enhancement of viability detection with myocardial perfusion imaging? *Am Heart J* 1999; 138(2) :206-209.

51. Galassi AR, Tamburino C, Grassi R et al. Comparison of technetium 99m-tetrofosmin and thallium-201 single photon emission computed tomographic imaging for the assesment of viable myocardium in patients with left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol* 1998; 5(1): 56-63.
52. Tamaki N, Koichi M, Kuge Y et al. The role off faty acids in cardiac imaging. *J Nucl Med* 2000;41:1525-1534.
53. Armbrecht JJ, Buxton DB and Schelbert HR. Validation of C-11acetat as a tracer for noninvasive assesment of oxidative metabolism with positron emission tomography in normal, ischemic, postischemic and hyperemic canine myocardium. *Circulation* 1990; 81: 1594-1603.
54. Maddahi J, Schelbert H, Brunker R et al. Role of thallium-201 and PET imaging evaluation of myocardial viability and management of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Nucl Med* 1994; 35: 707-715.
55. Train KFV, Areeda J, Garcia EV, Cooke D, Maddahi J, Kiat H et al. Quantitative same-day rest-stress technetium-99m-sestamibi SPECT: Definition and validation of stres normal limit and criteria for abnormality. *J Nucl Med* 1993; 34: 1494-1502.
56. Sawada SG, Alman KC, Muzik O et al. Positron emission tomography detect evidence of viability in rest technetium-99m sestamibi defects. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:92-98.
57. Sharir T, Berman DS, Lewin HC et al. Incremental prognostic value of rest-redistribution TI-201 single photon emission computed tomography. *Circulation* 1999; 100(19): 1964-1970.
58. Beanlands RS, Hendery PJ, Masters RG et al. Delay revascularization is associated with increased mortality rate in patients with severe left ventriküler dysfunction and viable myocardium on fluorine 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Circulation* 1998; 10(98): 1151-1156.
59. Di Carli MF. The quest for myocardial viability: Is there a role for nitrate-enhanced imaging? *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 696-9.
60. Sciagra R. Nitrates and viability : A durable affair. *J Nucl Med* 2003; 44(5): 752-755.

61. Bisi G, Sciagra R, Santoro GM, Zeraushek F, Fazzini PF. Sublingual isosorbid dinitrat to improve technetium 99m-teboroxime perfusion defect reversibility. *J Nucl Med* 1994; 35: 1274-1278.
62. Flotats A, Carrio I, Estorch M, Berna L, Catafau AM, Mari C et al. Nitrate administration to enhance the detection of myocardial viability by technetium-99m tetrofosmin single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 767-773.
63. Derebek E, Kozan O, Durak H, Ergene O, Ozbilek E, Capa G et al. Sublingual nitrate plus Tc-99m- tetrofosmin infusion in the detection of severely ischaemic but viable myocardium: A comparative study with stress, redistribution, reinjection and late redistribution Tl-201 imaging. *Nucl Med Commun* 1996; 17: 864-871.
64. Gali M, Marcassa C, Imparato A, Campini R, Orrego PS, Giannuzzi P. Effects of nitroglycerin by technetium-99m sestamibi tomoscintigraphy on resting regional myocardial hypoperfusion in stable patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74: 843-848.
65. Kula M, Tutuş A, Ünal Ş, Topsakal R and Ergin A. Technetium-99m-tetrofosmin imaging with incremental nitroglycerin infusion to detect severely ischaemic but viable myocardium: a comparative study with thallium-201. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 987-994.
66. Oudiz RJ, Smith DE, Pollak AJ, Mena I, Shapiro SM, Ginzton LE et al. Nitrate-enhanced thallium 201 single-photon emission computed tomography imaging in hibernating myocardium. *Am Heart J* 1999; 138: 369-375.
67. He Z-X, Darcourt J, Guignier A, Ferrari E, Bussiere F, Baudouy M et al. Nitrates improve detection of ischemic but viable myocardium by thallium-201 reinjection SPECT. *J Nucl Med* 1993; 34: 1472-1477.
68. Wadhwa SS, Mansberg R, Fernandes VB. Tl-201 Myocardial perfusion SPECT role of nitrate-augmented redistribution. *Clin Nucl Med* 1999; 24: 1-5.
69. Dakik HA, Howell JF, Lawrie GM, Espada R, Weilbaecher DG, He Z-X et al. Assessment of myocardial viability with 99mTc-sestamibi tomography before coronary bypass graft surgery. Correlation with histopathology and postoperative improvement in cardiac function. *Circulation* 1997; 96: 2892-2898.

70. Kauffman GJ, Boyne TS, Watson DD, Smith WH, Beller GA. Comparison of rest thallium-201 imaging and rest technetium-99m sestamibi imaging for assesment of myocardial viability in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1592-1597.
71. Saeed MA, Saeed S, Hyder SW, Khan AN. Enhanced Tc99m-MIBI SPECT detection of hibernating myocardium following the use of sublingual nitroglycerin. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 65-72.
72. Greco C, Ciavolella M, Tanzilli G, Sinatra R, Macrina F, Shillaci O et al. Preoperative identification of viable myocardium: Effectiveness of nitroglycerine-induced changes in myocardial sestamibi uptake. *Cardiovascular Surgery* 1998; 6: 149-155.
73. Sciagra R, Pellegri M, Pupi A, Bolognese L, Bisi G, Carnovale V et al. Prognostic implications of tc-99m sestamibi viability imaging and subsequent therapeutic strategy in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 739-745.
74. Sciagra R, Leoncini M, Marcucci G, Dabizzi RP, Pupi A. Technetium-99m sestamibi imaging to predict left ventricular ejection fraction outcome after revascularisation in patient with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction: comparison between baseline and nitrate-enhanced imaging. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 680-687.
75. Sciagra R, Leoncini M, Cannizzaro G, Marcucci G, Pupi A, Bisi G. Predicting revascularization outcome in patient with coronary artery disease and left ventricular dysfunction (Data from the seminator study). *Am J Cardiol* 2002; 89 :1369-1373.
76. Schneider CA, Voth E, Gawlich S, Baer FM, Horst M, Schicha H et al. Significance of rest technetium-99m sestamibi imaging for the prediction of improvement of left ventricular dysfunction after Q wave myocardial infarction: importance of infarct location adjusted thresholds. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 648-654.
77. Chua T, Kiat H, Germano G, Maurer G, Van Train K, Friedman J, Berman DS. Gated technetium-99m sestamibi for simultaneous assesment of stres myocardial perfusion, post-exercise regional ventricular function and myocardial viability. Correlation with echocardiography and rest thallium-201 scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1107-1114.

78. Levine MG, McGill CC, Ahlberg AW, White MP, Giri S, Shareef B et al. Functional assesment with electrocardiographic gated single photon emission computed tomography improves the ability of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging to predict myocardial viability in patients undergoing revascularization. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1-5.
79. Leoncini M , Marcucci G, Sciagra R, Frascarelli F, Simonetti I, Bini L et al. Prediction of functional recovery in patient with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction combining the evaluation of myocardial perfusion and of contractile reserve using nitrate-enhanced technetium-99m sestamibi gated single-photon emission computed tomography and dobutamine stres. *Am J Cardiol* 2001; 87: 1346-1350
80. Leoncini M, Sciagra R, Maioli M, Bellandi F, Marcucci G, Sestini S et al. Usefulness of dobutamine Tc-99m sestamibi-gated single-photon emission computed tomography for prediction of left ventricular ejection fraction outcome after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002; 89: 817-821.