



T.C.
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI

115875

**Dipiridamol İle Farmakolojik Stres Uygulanan Hastalarda
Elde Edilen EKG Bulgularının Miyokard Perfüzyon SPECT
(Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi)
Sonuçlarına Katkısı**

**T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ**

Dr. Tunç Öneş
UZMANLIK TEZİ

115875

Danışman: Prof. Dr. HALİL TURGUT TUROĞLU

İSTANBUL-2003

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Teşekkür.....	i
Özet.....	ii
İngilizce Özet (Abstarct).....	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	iv
1.Giriş Ve Amaç.....	1
1.1.Koroner Arter Hastalığı'na Giriş Ve KAH İle İlgili Başlıca Klinik Tablolar.....	2
1.2.KAH İçin Başvurulan Tanı Yöntemleri.....	2
1.3.1.KAH Tanı ve Takibinde Kullanılan MPS İçin Ön Bilgi ve Tanımlar.....	3
1.3.2.MPS İçin Başlıca Endikasyonlar.....	4
1.3.3.Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinde Hasta Hazırlığı ve Stres Protokolleri.....	5
1.3.4.Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinde Kullanılan Radyafarmasötikler.....	7
1.3.5.Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinde Görüntüleme ve Görüntülerin Değerlendirilmesi.....	8
1.3.6.Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinde Verilerin İşlenmesi ve Görüntüleri Yorumlama Ölçütleri.....	12
2.Genel Bilgiler.....	14
2.1.Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinde Kullanılan Farmakolojik Stres Protokolleri ve Farmakolojik Stres İçin Kullanılan Ajanlar.....	14
2.2.Farmakolojik Stres İçin Kullanılan İlaçların İncelenmesi.....	17
2.2.1.Farmakolojik Stres İçin Kullanılan İlaçlardan Adenozin'in İncelenmesi.....	18
2.2.2.Farmakolojik Stres İçin Kullanılan İlaçlardan Dipiridamol'un İncelenmesi.....	23
2.2.3.Farmakolojik Stres İçin Kullanılan İlaçlardan Dobutamin'in ve Arbutamin'in İncelenmesi.....	33
3.Gereç Ve Yöntem.....	36
4.Bulgular.....	43
5.Tartışma.....	77
6.Sonuçlar.....	85
7.Kaynaklar.....	86
8.Araştırma Etik Kurul Onayı	94

TEŞEKKÜR

Nükleer Tıp ihtisasımı tamamlarken, eğitimim konusunda her türlü desteğini gördüğüm, iyi niyet ve anlayışını hep yanımda hissettiğim, klinik bilgi ve deneyim kazanmamı sağlayan değerli hocam; Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Halil Turgut Turoğlu'na;

Asistanlığım boyunca bilgi ve deneyimlerinden daima faydalandığım Sayın Doç. Dr. Tanju Yusuf Erdil'e, Sayın Doç. Dr. Sabahat İnanır'a ve Yüksek Fizik Mühendisimiz Sayın Meral Değer'e;

Tez çalışmalarımda yardımını gördüğüm üniversitemiz Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Ahmet Oktay'a ve Sayın Uzm. Dr. Ahmet Toprak'a;

Birlikte çalıştığım ve tecrübelerinden faydalandığım Uzm. Dr. Fuat Dede'ye;

Asistanlığım süresince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, servis hemşiremize ve tekniker arkadaşlarıma;

Hayatım boyunca bana her zaman destek olan aileme;

en içten duygularıyla teşekkür ederim.

Mart-2003

Dr. Tunç Öneş

ÖZET

Bu retrospektif çalışmaya Haziran 1997 tarihinden, Aralık 2002 tarihine dek bölümümüze MPS ile değerlendirilmesi için refere edilen ve bu tetkik sırasında dipiridamol ile farmakolojik stres uygulanan hastalar alındı. Değerlendirme kriterlerine uygun olduğu saptanan toplam 69 olguya dipiridamol infüzyonu standart bir protokol ile uygulandı. Çalışmamızda ki olguların %41'i Tc99m-MIBI, %59'u ise Tl-201 ile görüntülendi. Dipiridamol infüzyonu sırasında ve sonrasında olguların kalp hızı, kan basıncı ve EKG bulgularının kaydı alındı. Değerlendirme aşamasında koroner anjiyografi sonuçları "Altın Standart" olarak kabul edildi. MPS sonuçları ile dipiridamol infüzyonu sırasında ve sonrasında oluşan ST segment depresyonu ile arasındaki ilişki araştırıldı.

Dipiridamol infüzyonu sonrası oluşan ST segment depresyonu KAH için sensitif olmasa da spesifik bir markerdir. Dipiridamol'un indüklediği ST segment depresyonu 3 damar hastası olan olgularda daha sık izlenmektedir. Hipertansiyonun eşlik ettiği sol ventriküler hipertrofi varlığında ise spesifikite değeri azalmaktadır.

ANAHTAR KELİMELER

farmakolojik stres test, elektrokardiogram, dipiridamol, koroner arter hastalığı

ABSTRACT

During the period from June 1997 to December 2002, the patients who were referred for evaluation with MPS and underwent dipyridamole pharmacological stress were included in this retrospective study. Total 69 patients who fulfilled the evaluation criteria, underwent dipyridamole infusion according to a standard protocol. Forty one percent and fifty nine percent of the cases in the study were imaged with Tc99m-MIBI and Tl-201, respectively. The cardiac rhythm was monitored continuously and ECG, heart rate and blood pressure were recorded during and after dipyridamole infusion. The results of the coronary angiography were accepted as a "Gold Standard" in this study. The correlation between MPS and ST-segment depression on the ECG during and after dipyridamole infusion was evaluated.

Although the ST-segment depression occurring after dipyridamole infusion is not sensitive for coronary artery disease, it is a specific marker. Dipyridamole induced ST-segment depression occurs more frequently in patients with three-vessel coronary artery disease. The specificity of MPS was found lower in patients with left ventricular hypertrophy secondary to hypertension.

KEY WORDS

pharmacologic stress testing, electrocardiogram, dipyridamole, coronary artery disease

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC/AHA.....	American College of Cardiology/American Heart Association
CABG.....	Koroner Arter By-Pass Grefti
EKG.....	Elektrokardiyogram
EKO.....	Ekokardiyografi
FDG.....	Fluorodeoxyglucose
KAH.....	Koroner Arter Hastalığı
KKA.....	Kantitatif Koroner Anjiyografi
LEGP.....	Düşük Enerjili Genel Amaçlı (kolimatör)
LEHR.....	Düşük Enerjili Yüksek Rezolüsyonlu (kolimatör)
MIBI.....	Methoxyisobutylisonitrile
MPS.....	Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi
PET.....	Pozitron Emisyon Tomografi
PTCA.....	Perkütan Translüminal Koroner Anjiyoplasti
RPP.....	Rate Pressure Product
SPECT.....	Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
Tc99m.....	Technetium-99m
Tl-201.....	Thallium-201

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde Koroner Arter Hastalığı'nın (KAH) tanı ve takibinde myokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) ve diğer radyonüklid görüntüleme yöntemleri önemli yer tutmaktadır.

MPS esnasında gerekli egzersiz seviyesine ulaşamayan ya da çeşitli problemler nedeni ile egzersiz stres test uygulanamayan olgularda, çeşitli farmakolojik ajanlar kullanılarak dinamik egzersizdekine benzer etkiler oluşturulabilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan drog olan dipiridamol ile yapılan pek çok çalışmada prognostik açıdan dipiridamol-MPS'nin, egzersiz-MPS ile benzer sensitivite-spesifite ve prognostik değere sahip olduğu literatürdeki pek çok çalışmada gösterilmiştir (1,2,3,4,5,6,7,8).

MPS sırasında elde edilen imajların değerlendirilmesi ve raporlanmasında yoruma katkıda bulunan pek çok faktör vardır. Farmakolojik stres sırasında elde edilen elektrokardiografik (EKG) bulgular da bu faktörlerden biridir. Literatür incelendiğinde farmakolojik stres için kullanılan ajanlardan olan dipiridamol'un indüklediği EKG değişikliklerinin, elde edilen myokard perfüzyon SPECT sonuçları ile ilişkisi hakkında yeterli bilgi olmadığı dikkati çekmektedir. Yine literatür incelendiğinde KAH'ı olan olgularda dipiridamol'un indüklediği anlamlı ST depresyonunun %6-40 oranında izlendiği bildirilmektedir (9,10,11,12,13). Bu çalışmada koroner anjiyografi sonuçları "Altın Standart" olarak kabul edilerek, MPS sonuçları ile dipiridamol infüzyonu sırasında ve sonrasında oluşan ST segment depresyonu ile arasındaki ilişki araştırıldı.

1.1. Koroner Arter Hastalığına Giriş ve KAH ile İlgili Başlıca Klinik Tablolar

“Koroner Kalp Hastalığı” deyimini myokardiumu oksijenize eden kan temininin bozulmasına sebep olan koroner arter patolojilerinin neden olduğu klinik tablolara verilen genel addır. İskemik kalp hastalığı da aynı anlamda kullanılabilir ancak bu tanım aslında anatomik lezyonları kapsam dışı bırakmaktadır (14). Bu çalışmada, koroner kalp hastalığını ifade etmek için günlük hayatta sık kullanılmakla beraber daha çok anatomik değişiklikleri çağrıştıran KAH terimi tercih edilmiştir. KAH’ın en sık nedeni ateroskleroz (%99) olup emboli, arterit (ör: P. Nodosa), infiltrasyon (ör: Amiloidoz) ve ostiumların daralması (ör: Sifilitik Aortit) gibi daha az görülen nedenleri de mevcuttur (14,15).

KAH ile ilgili klinik tablolar şöyle sıralanabilir:

- 1.Asemptomatik KAH;
- 2.Stabil Anjina Pektoris;
- 3.Prinzmetal Anjina (Varyant Anjina);
- 4.Unstabil Anjina;
- 5.Akut Myokard İnfarktüsü;
- 6.Ani Kardiyak Ölüm;
- 7.Kalp Yetmezliği;
- 8.Aritmiler (15).

1.2. KAH İçin Başvurulan Tanı Yöntemleri

- 1.Klinik bulgular (şikayet, anamnez ve bulguların birlikte ele alınması);
- 2.Laboratuvar bulguları (kan analizleri, enzimler, hormonlar vb);

3.Telekardiyografi;

4.Ekokardiografi (M Mod Ekokardiografi, İki Boyutlu Ekokardiografi, Doppler Ultrasonografi, Kontrast ve Transözefageal Ekokardiografi, Dobutamin Ekokardiografi, Dipiridamol Ekokardiografi);

5.EKG (Rutin -12 elektrod- EKG; Stres EKG; EFOR testi; Kontinü EKG -HOLTER-);

6.Nükleer tıp yöntemleri (SPECT, PET, Radyonüklid Ventrikülografi, -pirofosfat ve antimiyozin ile- İnfarkt Görüntülemesi, Kardiyak Adrenerjik Nöron Görüntüleme);

7.Koroner Anjiyografi ve Kontrast Ventrikülografi;

8.Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Ultrafast Bilgisayarlı Tomografi (16).

1.3.1. KAH Tanı ve Takibinde Kullanılan MPS İçin Ön Bilgi ve Tanımlar

MPS myokardı besleyen kan akımı dağılımının, intravenöz olarak uygulanan bir radyofarmasötik ile gösterilmesini sağlar. Perfüzyon görüntülemesi iskemi veya skar ile ilişkili olan göreceli veya mutlak azalmış myokardiyal kan akımı olan alanları belirlemede yararlıdır. Perfüzyonun göreceli bölgesel dağılımı kardiyovasküler stres, istirahat veya her iki durumda da incelenebilir. Perfüzyon görüntüleri myokarda tutulan ve belli bir zaman aralığında myokarda kalan radyofarmasötikleri kullanarak planar, SPECT veya PET teknikleri ile elde edilebilir. Bu şekilde elde edilen veriler görsel ve/veya kantitatif teknikler ile analiz edilir. Bu tez çalışmasında yalnızca tek foton yayan radyofarmasötiklere ait bilgilere yer verilmiştir. MPS'de Tc99m ile işaretli katyonik kompleksler, Tl-201 veya pozitron yayan radyofarmasötikler kullanılabilir. Obstrüktif KAH veya anormal koroner vazoreaktiviteye bağlı ciddi koroner arter darlığı olan hastalarda, düşük

düzeyde perfüze olan alanda, azalmış radyofarmasötik konsantrasyonu görülür. Radyofarmasötik, stres sırasında enjekte edildiğinde, perfüzyon istirahatteki göre daha az ise bu durum olasılıkla iskemiye bağlıdır. Eğer bu bölge(ler)deki azalmış perfüzyon, istirahat halinde yapılan enjeksiyonda da değişmiyorsa lezyon muhtemelen skara aittir. Klinik duruma göre böyle sabit anormallikler canlı, hiberne myokard bölgelerindeki yüksek dereceli obstrüksiyonu yansıtabilir. Radyofarmasötik olarak Tl-201 kullanıldığında, geç görüntüleme ve/veya radyofarmasötiğin yeniden enjeksiyonu sonrasında yapılan görüntüleme bu lezyonların skardan ayırt edilmesinde faydalıdır. Radyofarmasötik olarak Tc99m-MIBI kullanıldığında istirahat enjeksiyonundan önce nitrogliserin verilmesi bu ayırımın yapılmasında yardımcı olabilir. Verilerin hem SPECT, hem EKG gating ile kaydedilmesi perfüzyonun bölgesel fonksiyon ile olan ilişkisinin incelenmesini sağlar.

1.3.2. MPS İçin Başlıca Endikasyonlar

1. Myokardiyal iskemi veya skarın varlığı, lokalizasyonu, yaygınlığı ve şiddetinin değerlendirilmesi;
2. Anjiyografideki koroner stenozun bölgesel perfüzyona etkisinin değerlendirilmesi;
3. Myokard canlılığının değerlendirilmesi ve revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel düzelmelerin öngörülmesi;
4. Myokard infarktüsü sonrası ve non-kardiyak cerrahi öncesi risk ve prognoz değerlendirilmesi;
5. Koroner revaskülarizasyon işlemleri, yaşam tarzı değişikliği ve tıbbi tedavinin etkinliğinin izlenmesi;
6. İskemik kardiyomyopatinin idiyopatik olandan ayırt edilmesi;
7. Akut göğüs ağrısı sendromlarında koroner ve koroner dışı nedenlerin ayırt edilmesi.

1.3.3. Myokard Perfüzyon Sintigrafisinde Hasta Hazırlığı Ve Stres Protokolleri

Uygulanacak stres test hakkında sözlü ve/veya yazılı olarak hastaya ön bilgi verilmelidir. Kardiyovasküler tıbbi öykü ve bazal vital bulguları da içeren kardiorespiratuvar muayene stres çalışmasından önce elde edilmelidir. Tıbbi öyküde dikkat edilmesi gereken özgül alanlar şunları içerir; tetkik endikasyonu, kullanılan ilaçlar, semptomlar, kardiyak risk faktörleri ve önceki tanısal veya tedaviye yönelik işlemler. Akut iskemi, aritmi veya ileti bozukluklarını (ör: sol dal bloğu) belirlemek için önce 12 derivasyonlu EKG ile hasta değerlendirilir. İnsülin alan diyabetik hastalar tetkik günü diyet ve insulin dozajının optimizasyonu için vaka bazında değerlendirilmelidir. Acil yaşam destek ekipmanları ve ilaçları stres testin uygulandığı ünite de bulunmalıdır. Stres test sırasında ve test sonlandırılırken hekim ile bir yardımcı sağlık personeli bulunmalıdır. Test sırasında hasta, belirli aralıklarla şikayetleri yönünden sorgulanmalıdır.

Günümüzde MPS için stres, fiziksel egzersiz ve farmakolojik stres olmak üzere iki yöntemle yapılır. Ayrıca istirahatte enjeksiyon sonrasında da myokard perfüzyon görüntülemesi yapılabilmektedir.

A-İstirahatte enjeksiyon sonrası myokard perfüzyon görüntülemesi: Bu test genellikle myokard canlılığının araştırılması için uygulandığından perfüzyon görüntülemesi öncesinde ilaçların kesilmesi gerekmez. Hastanın aç olması tercih edilir. Radyofarmasötik uygulaması için iyi bir iv yol gerekir. İmplant edilmiş radyopak objeler (metal, silikon vb) gibi potansiyel atenüasyon faktörlerinin bulunup bulunmadığına dikkat edilmelidir. Ciddi koroner hastalığı olduğu bilinen vakalarda canlılık araştırılan bölgenin perfüzyonunun artırılması amacıyla istirahat enjeksiyonundan yaklaşık 3 dakika önce sublingual nitrogliserin verilebilir.

B-Egzersiz stres test ve myokard perfüzyon görüntülemesi: Stres çalışmasından önce en az 4 saatlik açlık gerekir. Sürekli hasta monitörizasyonu ile aşamalı egzersiz stres genelde treadmill (yürüme bandı)

veya bisiklet ergometrede uygulanır. Egzersiz test, hastanın yaşına göre hesaplanan maksimum kalp hızının % 85 ya da fazlasına ulaşıldığında sonlandırılabilir. Stres çalışmasına alınan hastalar testten en az 48 saat öncesinden itibaren hemodinamik ve klinik olarak stabil olmalıdır. Tıbbi olarak kontrendikasyon yoksa tanısal çalışmalar için egzersize yanıt olarak kalp hızı ve kan basıncını etkileyebilecek kalsiyum kanal blokeri veya beta bloker gibi ilaçlar 24-48 saat önceden kesilmelidir (kullanılan ilaçların yarılanma süresi dikkate alınarak kesilme süresi belirlenebilir). Stres sırasında radyofarmasötüğün uygulanabilmesi için güvenli bir iv yol sağlanmalıdır. Hastalar uygun giysi ve ayakkabı giymelidirler. Egzersizden 5-10 dakika (TI-201 için) veya 15-45 dakika (MIBI için) sonra stres görüntülemesi yapılır.

Egzersiz stres testi için mutlak kontrendikasyonlar şu şekilde sıralanabilir:

- 1-Yeni anjina atağı (48saat>), kararsız anjina veya konjestif kalp yetmezliği;
- 2-Yeni geçirilmiş myokard infarktüsü (2-4 gün içinde);
- 3-Kontrolsüz sistemik hipertansiyon (sistolik>220, diyastolik >120);
- 4-Ciddi pulmoner hipertansiyon;
- 5-Tedavi edilmemiş hayatı tehdit eden aritmiler;
- 6-Dekompanse konjestif kalp yetmezliği;
- 7-İleri derece AV blok (pacemaker 'sız);
- 8-Akut myokardit veya perikardit.

Egzersiz stres testi için göreceli kontrendikasyonlar şu şekilde sıralanabilir:

- 1-Ciddi mitral veya aort darlığı;
- 2-Ciddi obstrüktif kardiyomyopati;
- 3-Akut sistemik hastalık;
- 4-Nörolojik hastalık, ortopedik hastalık, artritlik hastalık, ciddi pulmoner hastalık, periferel vasküler hastalık, ciddi kondüsyon bozukluğu veya egzersiz protokolüne uyum sağlayamama gibi egzersizi bozabilecek durumlar olguya göre değerlendirilmelidir.

C-Farmakolojik stres test ve myokard perfüzyon görüntülemesi: Farmakolojik stres test ve myokard perfüzyon görüntülemesi çeşitli nedenlerle egzersiz yapamayan hastalar için bir alternatif oluşturmaktadır. Koroner hiperemi oluşturan veya kardiyak iş yükünü arttıran ilaçlar ile farmakolojik stres güvenle uygulanabilir. Farmakolojik stres amacıyla genellikle iv dipiridamol veya adenozin kullanılır. Bu vazodilatör ajanlardan başka, son yıllarda inotropik bir ajan olan dobutamin de farmakolojik stres amacıyla kullanılmaktadır. Çalışmamız ile olan direkt ilişkisi nedeni ile MPS genel olarak ele alındıktan sonra ilerleyen bölümlerde farmakolojik stres ve bu stres tipinde kullanılan ilaçlar daha ayrıntılı olarak işlenecektir.

1.3.4. Myokard Perfüzyon Sintigrafisinde Kullanılan Radyofarmasötikler

MPS'de günümüzde yaygın olarak kullanılan radyofarmasötikler Tl-201, Tc99m-MIBI ve Tc99m-Tetrofosmin'dir. SPECT ajanlarının uygulanacak protokole göre dozları ve radyasyon dozimetreleri ile ilgili bilgiler Tablo 1'de belirtilmiştir (17).

Stres test ve radyofarmasötik enjeksiyonu sırasında kullanılan şırınga ve iğne uçlarının, radyoaktif materyaller ve hasta atıklarının emniyetli kullanımı için her zaman düzenleyici yönergeler takip edilmelidir.

Tablo 1. SPECT ajanlarının dozları ve radyasyon dozimetresi*.

Radyofarmasötik	stres mCi	istirahat mCi	**reinjeksiyon mCi	En Yüksek Radyasyon Dozunu Alan Organ mGy (rad)	Efektif Doz mSv (rem)
TI-201	2,5-3	—	1-1,5	Böbrekler 0,54 (2,0)	0,23 (0,85)
Tc-99m MIBI (aynı gün stres-istirahat)	10-15	25-30	—		
Tc-99m MIBI (aynı gün istirahat-stres)	8-12	22-25	—		
Tc-99m MIBI (ayrı gün)	20-30	20-30	—	Safra Kesesi 0,036 (0,13)	0,0085 (0,032)

Not: Radyofarmasötiklerin dozu hastanın vücut ağırlığına göre, bu sınırlar içinde olmak kaydıyla ayarlanır.

*Kaynak: Kardiyoloji Çalışma Grubu: Nükleer Kardiyoloji Uygulama Kılavuzu. Turkish J Nuc Med; 2001;10;4(S);41-56 (17).

**opsiyonel uygulama

1.3.5. Myokard Perfüzyon Sintigrafisinde Görüntüleme ve Görüntülerin Değerlendirilmesi

Planar Görüntüleme: Görüntüler en az 3 standart projeksiyonda alınmalıdır. Bunlar, anterior, sol anterior oblik ve sol lateral görüntülerdir. Abdominal atenüasyonu azaltmak için tercihen sağ lateral dekübitus görüntüsü ve kalbin normal yerleşimi dışında olduğu durumlarda ilave görüntüler alınabilir. Görüntüleme düşük enerjili genel amaçlı (LEGP) veya düşük enerjili yüksek çözünürlüklü (LEHR) kolimatörler kullanılabilir. Görüntüleme sırasında kolimatör hastanın göğüs duvarına mümkün olan en yakın mesafede olmalıdır. Kalp, UFOV'un %35-50'sini kaplayacak şekilde görüntü alanına yerleştirilmelidir. Geniş görüş açılı gamma kamera kullanılıyor ise büyütme teknikleri uygulanabilir. Hasta stres ve istirahat

görüntüleri karşılaştırılabilir bir şekilde konumlandırılmalıdır. Tanısal değeri olan görüntüler elde edilmesi için her bir pozisyonda en az 600.000 (tercihen 1.000.000) sayım alınmalıdır.

SPECT görüntüleme: Kullanılan gamma kameranın teknik özelliklerine göre, görüntüler 180 veya 360 derecelik yörünge kullanılarak elde edilebilir. Her iki kol görüntü alanından uzaklaştırılmalıdır. Görüntüleme genellikle supin, gerekli olduğunda prone pozisyonda yapılır. Atenüasyona bağlı artefaktları azaltmak için atenüasyon düzeltmesi kullanılabilir. Akciğer tutulumunu değerlendirmek ve akciğer/kalp oranını hesaplamak için ek planar anterior görüntü alınabilir.

Görüntüleme planar, SPECT veya her iki tekniğin birleşimi şeklinde uygulanabilir. Planar ve SPECT görüntüleme protokolleri sırasıyla Tablo 2 ve Tablo 3'de özetlenmiştir (17). Dual izotop ile myokard perfüzyon SPECT protokolüne ait bilgiler ise Tablo 4'de özetlenmiştir (17).

Tablo 2: Planar görüntüleme protokolleri*.

Radyofarmasötik	Tc-99m	Tl-201
Kolimatör	LEHR	LEGP
Görüntü Alanı	Geniş görüş alanlı kamerada: 1,2-1,5 büyütme Küçük görüş alanlı kamerada: (10 inç FOV) Büyütme yapılmaz	Geniş görüş alanlı kamerada: 1,2-1,5 büyütme Küçük görüş alanlı kamerada: (10 inç FOV) Büyütme yapılmaz
Matris	128x128	128x128
Pencere	140 keV, %20	72 keV,%30
Gating (opsiyonel)	16 frame/kalp siklusu	
Görüntüleme Ajanı	5 dk (gating ile 10 dk)	8 dk
Görüntü Sayımları	En az 1000000	En az 1000000

*Kaynak: Kardiyoloji Çalışma Grubu: Nükleer Kardiyoloji Uygulama Kılavuzu. Turkish J Nuc Med 2001;10;4(S);41-56 (17).

Tablo 3: SPECT görüntüleme protokolleri*.

Radyofarmasötik	Stres Çalışması	İstirahat Çalışması
Tl-201**	supin 10-15. dk 72 keV,%20 ve 167 keV,%20 LEGP 180° orbit (45 RAO - 45 LAO) maksimum piksel boyutu 6,4±0,2 mm sürekli/step-and-shoot 32 projeksiyon 64x64 matris zaman/projeksiyon 40 sn	supin 3-4. saat Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı
Tc99m-MIBI (aynı gün istirahat-stres)	supin 140 keV,%20 LEHR 180° orbit (45 RAO - 45 LAO) maksimum piksel boyutu 6,4±0,2 mm sürekli/step-and-shoot 64 projeksiyon 64x64 matris zaman/projeksiyon 25 sn EKG gated – uygulanmaz	Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı zaman/projeksiyon 20 sn EKG gated – opsiyonel R-R aralığı %100 8 frame/siklus
Tc99m-MIBI (aynı gün Stres-istirahat)	supin 140 keV,%20 LEHR 180° orbit (45 RAO - 45 LAO) maksimum piksel boyutu 6,4±0,2 mm sürekli/step-and-shoot 64 projeksiyon 64x64 matris zaman/projeksiyon 20 sn EKG gated – uygulanmaz	Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı zaman/projeksiyon 25 sn EKG gated – opsiyonel R-R aralığı %100 8 frame/siklus
Tc99m-MIBI (ayrı gün)	supin 140 keV,%20 LEHR 180° orbit (45 RAO - 45 LAO) maksimum piksel boyutu 6,4±0,2 mm sürekli/step-and-shoot 64 projeksiyon 64x64 matris zaman/projeksiyon 20 sn EKG gated – opsiyonel R-R aralığı %100 8 frame/siklus	Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı Aynı zaman/projeksiyon 20 sn EKG gated – opsiyonel R-R aralığı %100 8 frame/siklus

**Kaynak: Kardiyoloji Çalışma Grubu: Nükleer Kardiyoloji Uygulama Kılavuzu. Turkish J Nuc Med 2001;10;4(S);41-56 (17).

*Tl-201 istirahat-redistribüsyon ve reinjeksiyon sonrası SPECT görüntüleme protokolleri de aynıdır.

Tablo 4: Dual izotop myokard perfüzyon SPECT görüntüleme protokolü*.

Radyofarmasötik	istirahat çalışması:
Tl-201 (2,5 mCi)	<p>supin 15. dk 72 keV,%30 ve 167 keV,%20 LEHR 180° orbit (45 RAO - 45 LAO) maksimum piksel boyutu 6,4±0,2 mm sürekli/step-and-shoot 64 projeksiyon 64x64 matris zaman/projeksiyon 25 sn EKG-gated uygulanmaz</p>
(istirahat görüntülemesini takiben)	stres çalışması:
Tc99m-MIBI (22-25 mCi)	<p>supin 15.dk-1saat 140 keV,%15 LEHR 180° orbit (45 RAO - 45 LAO) maksimum piksel boyutu 6,4±0,2 mm sürekli/step-and-shoot 64 projeksiyon 64x64 matris zaman/projeksiyon 20 sn EKG gated – opsiyonel R-R aralığı %100 8 frame/siklus</p>

*Kaynak: Kardiyoloji Çalışma Grubu: Nükleer Kardiyoloji Uygulama Kılavuzu. Turkish J Nuc Med 2001;10;4(S);41-56 (17).

1.3.6. Myokard Perfüzyon Sintigrafisinde Verilerin İşlenmesi ve Görüntülerin Yorumlama Ölçütleri

Myokard perfüzyon görüntüleri her bir myokard bölgesinde göreceli aktivite için analiz edilebilir ve sonuçlar normal veri tabanı ile karşılaştırılabilir. Kantitatif analiz öncesi görüntüler atenüasyon veya beklenmeyen artmış aktivite alanları şeklinde ortaya çıkan artefaktlar yönünden gözden geçirilir. MPS kantitatif olarak değerlendirilecek ise normal laboratuvar değerlerinin belirlenip, otomatik bilgisayar programları kullanılarak aktivitenin göreceli dağılımı kesitler veya haritalar ile gösterilebilir.

Yorum yapacak olan hekim görsel ve kantitatif değerlendirme yapmadan önce olası artefaktlar, görüntü işleme problemleri, hasta hareketi ve görüntü kalitesi yönünden MPS'nin kalitesini bütün olarak değerlendirmelidir. Görüntüler kontrast ve parlaklık ayarları yönünden bilgisayar ekranından değerlendirilir. Elde edilen verilere 'filtered back projection' veya 'iterative reconstruction' algoritmaları uygulanmalıdır. Stres ve istirahat görüntüleri uygun olarak dizilmeli ve bire bir karşılaştırılmaya izin verecek bir formatta ekrana getirilmeli ve yine aynı formatta filme basılmalıdır. Ham veriler ve işleminden geçmiş görüntülerin görsel değerlendirilmesinin ardından yorum için stres ve istirahat görüntüleri geri plan ve hedef doku aktivitesinin karşılaştırılmasını sağlamak için normalize edilmelidir. Bilgisayar görüntülerine renkli veya gri skalada bakılabilir. Perfüzyondaki ufak aktivite farklılıkları lezyon olarak yorumlanabileceğinden görüntülere aşırı kontrast uygulanmamalıdır. Bilgisayar destekli kantitatif analiz programları, bölgesel myokard aktivitesini hesaplamak, perfüzyon bozukluğunun şiddetini ve boyutunu değerlendirmek ve planar çalışmalarda radyofarmasötik bölgesel klirensini hesaplamak için kullanılabilir. Hem perfüzyon görüntüleri hem de fonksiyonel değerlendirme (EKG gated çekim yapıldığı takdirde) sinematik bir formatta ekrana getirilerek izlenebilir. Eğer varsa, hastanın önceki sintigrafi sonuçları karşılaştırma yapmak üzere tekrar gözden geçirilmelidir. İstirahat görüntülerinde normalin altında radyofarmasötik konsantrasyonu olan

myokard bölgeleri genellikle skar doku ile ilişkilidir. Streste izlenen ve istirahatte düzelme gösteren lezyonlar genellikle iskemi bulgusudur. Stres TI-201 myokard perfüzyon sintigrafilerinde izlenen artmış akciğer tutulumu ve sol ventrikül kavite dilatasyonu ciddi sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu işaret edebilen ek bulgular olarak belirtilebilir. Myokard canlılığını değerlendirmek için istirahat-redistribüsyon protokolü uygulanmışsa başlangıçta radyofarmasötik tutulumu azalmış olan bölgede redistribüsyon görüntülerinde izlenen artış canlı myokard dokusunu belirtir. Myokard hipertrofisi ve artmış iş yükünü tanımlamak açısından myokardın kalınlığı ve radyofarmasötiğin sağ ventrikül myokardındaki konsantrasyonuna dikkat edilmelidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Myokard Perfüzyon Sintigrafisinde Kullanılan Farmakolojik Stres Protokolleri ve Farmakolojik Stres İçin Kullanılan Ajanlar

Egzersiz stres testin sensitivitesi submaksimal egzersiz yapan hastalarda, maksimal efor kapasitesine ulaşan hastalara kıyasla azalmaktadır (18,19). Farmakolojik stres test ve myokard perfüzyon görüntülemesi çeşitli nedenlerle egzersiz yapamayan ve yetersiz egzersiz kapasitesine sahip hastalar için (ör. ciddi pulmoner hastalık, artrit, amputasyon, nörolojik hastalık, periferik vasküler problemi olan hastalar, zayıf fiziksel kondüsyon ve motivasyona sahip kişiler, kronotropik inkompetansa sahip hastalar vb.) bir alternatif oluşturmaktadır. Koroner hiperemi oluşturan veya kardiyak iş yükünü arttıran ilaçlar ile farmakolojik stres güvenle uygulanabilir. Farmakolojik stres ajanlarının, MPS sırasında ilk kullanımı 1977'de Strauss ve Pitt tarafından başlatılmıştır (20,21).

Farmakolojik stres test sırasında kullanılan ilaçları "Primer Koroner Vazodilatasyon Oluşturan Ajanlar" ve "Sekonder Koroner Vazodilatasyon Oluşturan Ajanlar" olarak iki ana gruba ayırabiliriz (18):

A- Primer Koroner Vazodilatasyon Oluşturanlar:

- Dipiridamol
- Adenosine
- Adenosine Triphosphate (ATP)

B- Sekonder Koroner Vazodilatasyon Oluşturanlar:

- Dobutamine
- Arbutamine

A- Primer Koroner Vazodilatasyon Oluşturan İlaçlar: Koroner hiperemi yaratmak için dipiridamol, adenozin, ATP gibi vazodilatör stres ajanlar uygulanabilir. Koroner hiperemiyi bozabilecek kafein içeren yiyecek ve içecekler ile metilksantin içeren ilaçlar farmakolojik stres görüntülemesinden en az 48 saat önce kesilmelidir. Uzun etkili metilksantin preparatları etki süreleri dikkate alınarak kesilmelidir. Subdiyafragmatik radyofarmasötik tutulumunu ve vazodilatörlerle ilişkili semptomları en aza indirmek için mümkünse hastalara aynı zamanda düşük düzeyde egzersiz yaptırılabilir.

Vazodilatatör ajanlar ile farmakolojik stres testi için mutlak kontrendikasyonlar şu şekilde sıralanabilir:

1-Yeni anjina atağı (48saat>), kararsız anjina veya konjestif kalp yetmezliği;

2-Yeni geçirilmiş myokard infarktüsü (2-4 gün içinde);

3-Kontrolsüz sistemik hipertansiyon (sistolik>220, diyastolik >120);

4-Ciddi pulmoner hipertansiyon;

5-Tedavi edilmemiş hayatı tehdit eden aritmiler;

6-Dekompanse konjestif kalp yetmezliği;

7-İleri derece AV blok (pacemaker 'sız);

8-Akut myokardit veya perikardit;

9-Bronkospazm;

10-Pulmoner hastalık (astım veya pulmoner hipertansiyon) öyküsü olan hastalar;

11-Ciddi pulmoner hastalık nedeniyle önceden entübe edilmiş hastalar;

12-Sistemik hipotansiyon (sistolik<90) veya ciddi ortostatik hipotansiyon;

13-Ciddi mitral kapak hastalığı ve dipiridamol veya adenezine önceden duyarlılığı olan hastalar;

14-Bronkospazmı kontrol etmek için metilksantin içeren ilaçları kullanan hastalar;

15-İleri derecede (2. veya 3. derece) AV blok veya hasta sinus sendromu olan hastalar;

16-Son 48 saat içinde geçirilmiş myokard infarktüsü veya kararsız anjina atağı.

Vazodilatör ajanlar ile farmakolojik stres test için göreceli kontrendikasyonlar şu şekilde sıralanabilir:

1-Ciddi mitral veya aort darlığı;

2-Ciddi obstrüktif kardiyomyopati;

3-Akut sistemik hastalık;

4-Nörolojik hastalık, ciddi pulmoner hastalık, periferik vasküler hastalık, farmakolojik stres protokolüne uyum sağlayamama anamnezi gibi durumlar olguya göre değerlendirilmelidir;

5-Ciddi aort stenozu;

6-Ciddi obstrüktif hipertrofik kardiyomyopati;

7-Ciddi sinüs bradikardisi (kalp hızı < 40 atım/dk);

B-Sekonder Koroner Vazodilatasyon Oluşturan İlaçlar: İno/kronotropik adrenerjik ajanlar (ör. dobutamin, arbutamin) myokardiyal oksijen ihtiyacını ve iş yükünü arttırmak için uygulanabilir. Dobutamin veya arbutaminin adrenerjik uyarıcı etkisine yanıt olarak ortaya çıkan pozitif kronotropiyi azaltabilecek ilaçlar, (ör. beta blokerler; kalsiyum kanal blokörleri gibi) not edilmeli ve mümkünse prosedürden 24-48 saat önce kesilmelidir. İlaçlar kesilirken yarılanma süreleri dikkate alınmalıdır. Bazı hastalarda dobutamine kalp hızı yanıtını arttırmak için atropin uygulanabilir. İno/kronotropik adrenerjik ajanlar ile farmakolojik stres test için kontrendikasyonlar, stres test için olanlar ile aynı olup, kararsız anjinal ve obstrüktif veya hipertrofik kardiyomyopatili hastalarda, akut infarkt sonrası erken dönemde bu ajanların kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Farmakolojik stres test için kullanılan ajanlar ve radyofarmasötik enjeksiyon zamanları Tablo 5'de belirtilmiştir (17).

Tablo 5: Farmakolojik stres testinde kullanılan ajanlar ve radyofarmasötik enjeksiyon zamanları*.

Farmakolojik Ajan	Doz	Radyofarmasötik Enjeksiyon Zamanı	Görüntüleme
Dipiridamol (TI-201)	0,14 mg/kg/dkx4dk (Total 0,56 mg/kg)	7-9. dk TI-201 i.v.	10-15.dk
Dipiridamol (Tc99m-MIBI)	0,14 mg/kg/dkx4dk (Total 0,56 mg/kg)	7-9. dk Tc-99m MIBI i.v.	30-60.dk
Adenozin (TI-201)	140µgr/kg/dkx6dk (Total 840 µgr/kg)	3. dk TI-201 i.v.	10-15.dk
Adenozin (Tc99m-MIBI)	140µgr/kg/dkx6dk (Total 840 µgr/kg)	3. dk Tc-99m MIBI i.v.	30-60.dk
Dobutamin (TI-201)	**5-40µgr/kg/dk	¶maksimum stres TI-201 i.v.	radyofarmasötik enj.dan sonra 5-10.dk
Dobutamin (Tc99m-MIBI)	**5-40µgr/kg/dk	¶maksimum stres Tc-99m MIBI i.v.	radyofarmasötik enj.dan sonra 30-60.dk

*Kaynak: Kardiyoloji Çalışma Grubu: Nükleer Kardiyoloji Uygulama Kılavuzu. Turkish J Nuc Med 2001;10;4(S);41-56 (17).

**Farmakolojik strese 5 µgr/kg/dk doz ile başlanır. Her 3 dakikada bir 5 µgr/kg/dk arttırılarak 40 µgr/kg/dk maksimum farmakolojik stres dozuna ulaşılır.

¶Dobutamin infüzyonu hastanın semptomları, klinik ve EKG bulgularına göre daha önce de durdurulabilir.

2.2. Farmakolojik Stres İçin Kullanılan İlaçların İncelenmesi

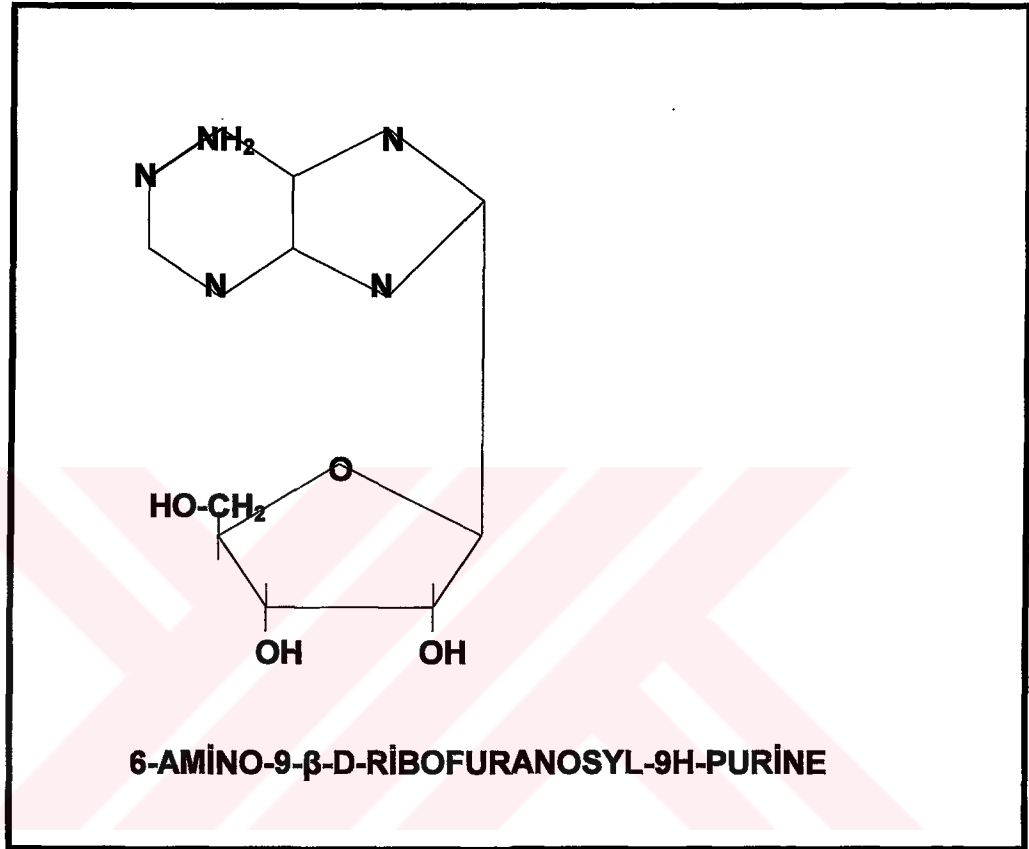
Bilindiği üzere dipiridamol'un etki mekanizması indirekt olup sellüler membrandan adenozinin reuptake'ini inhibe etmesine ve bu yoldan reseptör bölgelerinde endojen adenozin düzeyini arttırmasına bağlıdır (18). Bu bölümde sırası ile ilk olarak adenozin, daha sonra adenozin üzerinden dolaylı olarak etki gösteren dipiridamol incelenecektir. Son olarak da Türkiye'de de

yaygın olarak kullanılan diğer bir farmakolojik stres ajanı olan dobutamin ele alınacaktır.

2.2.1. Farmakolojik Stres İçin Kullanılan İlaçlardan Adenozin'in İncelenmesi

Adenozin, tüm hücrelerde bulunan endojen bir madde olup temel fonksiyonu ise myokardiumunda içinde bulunduğu çeşitli vasküler yataklarda kan akımını regüle etmektedir (20,22). Bu temel fonksiyonu nedeni ile potent bir koroner dilatör ilaç olarak da kullanılabilir. İlaç olarak ele alındığında çok kısa yarı ömrü (<1-2 saniye) ile koroner kan akımını, istirahat durumundakinin 4-5 katına kadar çıkartabilir. 1990'da Verani ve ark.ları adenozini kullanıma sokmuşlardır. Adenozinin kimyasal yapısı Şekil 1'de gösterilmiştir (18). Bir diğer ajan olan Adenozin Trifosfat için ise Japonya'da daha çok kullanılmaktadır (23).

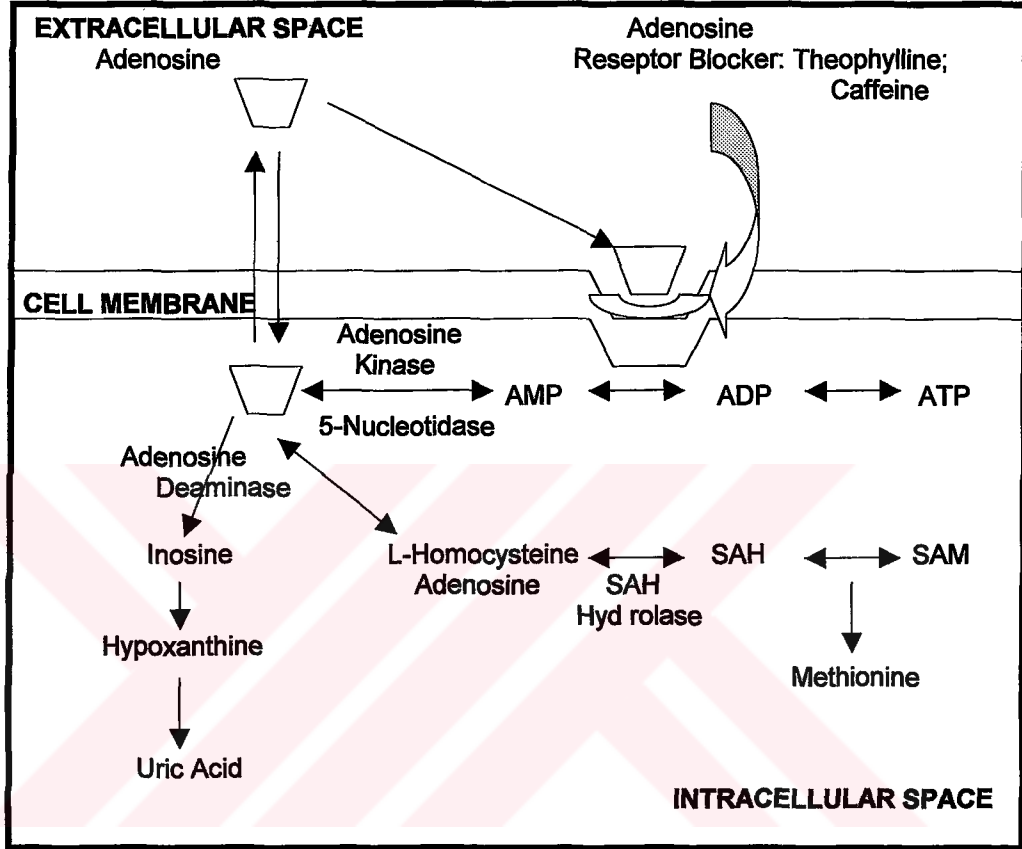
ŞEKİL 1: Adenozin'in Kimyasal Yapısı*.



*Kaynak: Iskandrian AS, Verani MS, Heo J: Pharmacologic stress testing: Mechanism of action, hemodynamic responses, and results in detection of coronary artery disease. J Nucl Cardiol 1994;1;94-111 (18).

Şekil 2'de ise adenozinin myokard ve düz kas hücrelerinde sentez ve metabolizmasının intrinsek yolu gösterilmektedir.

ŞEKİL 2: Adenozinin Yapımı, Transportu, Reseptörler ile Etkileşimi ve Metabolizması*.



(SAM→S-Adenosyl Homocysteine, SAH→S-Adenosyl-L-Homocysteine, AMP→Adenosine Monophosphate, ATP→Adenosine Triphosphate)

*Kaynak: Iskandrian AS, Verani MS, Heo J: Pharmacologic stress testing: Mechanism of action, hemodynamic responses, and results in detection of coronary artery disease. J Nucl Cardiol 1994;1;94-111 (18).

Şekilde de gösterildiği gibi adenozin biri Adenosine Triphosphate, diğeri ise S-Adenosyl Homocysteine olmak üzere iki ana bileşikten oluşur. Şekildeki temel mekanizmalar göz önüne alındığında iki temel ana bileşik ve arada oluşan diğer bileşikler stres ajanı olarak kullanılabilir (18,20). Kinoshita ve ark.ları ATP'nin iv infüzyonunun efektif bir koroner vazodilatör olarak kullanılabileceğini göstermişlerdir (18,24). Endojen adenozin intrasellüler membranı terk ettikten sonra özel hücre membran reseptörlerine etki edip tekrar intrasellüler kompartmana geri döner. ATP veya ürik aside olmak üzere hızla metabolize olur (18,20,25,26,27). Bu iki yolda sırası ile Xanthine

Oksidaz ve Adenozin Deaminaz gerekli olan enzimler olarak dikkati çekmektedir. Bellardinelli ve ark.larının bildirdiği üzere adenozinin yarı ömrü 1 sn'den daha kısadır (28). Yine aynı makalede bu sistemin myokardial oksijen arz ve talep dengesini devam ettirmek için bir 'biofeedback mekanizma' gibi davrandığı belirtilmektedir. Adenozine sinyal aktivasyonu ile adenozin üretiminde artış meydana gelir. Böylece oluşan koroner vazodilatasyon ile myokardial oksijen desteği artarken kan basıncında ise düşme olur ve oksijen gereksinimi de azalır (28). Adenozinin intrasellüler reuptake'i özel bir transmembran nükleozid transport sistemi ile yapılır.

A1 ve A2 olmak üzere iki tip adenozin reseptörü mevcuttur. Bu reseptörlerin tanımlanması spesifik agonist ve antagonistlerin sentezini olası kılmıştır. A1 adenozin reseptörlerinin aktivasyonu AV nodda ve kalp hızında yavaşlama ile sonuçlanır. Paroksizmal supraventriküler taşiaritmilerin tedavisinde adenozinin faydasını açıklayan mekanizma budur. A2 adenozin reseptörlerinin aktivasyonu ile de renal afferent arterioller ve hepatic venler dışında vasküler yatakta vazodilatasyon oluşur. Literatürde A1 reseptörlerini α_1 , A2 reseptörlerini α_2 reseptörleri olarak tanımlayıp ifade eden makaleler de mevcuttur (20). α_3 reseptörlerinin stimülasyonu ile de bronkospazmın olduğu bildirilmektedir (20). İntravenöz verilen adenozin primer olarak eritrositler ve vasküler endotelial hücreler tarafından uptake edilerek sirkülasyondan hızla temizlenir (18,23). Adenozin ile pulmoner kapiller dolum basıncında belirgin bir yükselme gözlenir (29). Pulmoner vasküler dirençte ise düşmeye neden olur. Bu etkisi ile pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda kısa dönem için tedavi amacıyla lokal infüzyon şeklinde kullanılabilir (30).

A1 reseptör aktivasyonu sonucu oluşan yan etkileri geri döndürmek için adenozin ya da dipiridamol kullanılabilir (18). Aminofilin ise nonselektif bir A1 ve A2 adenozin reseptör antagonistidir.

Adenozin uygulaması için iki farklı yöntem bulunmaktadır:

I- 6 dakikalık infüzyon ile 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ gidecek şekilde uygulanır. Radyofarmasötik 3. dakikanın sonunda enjekte edilmelidir.

II- 1 dakikalık infüzyon ile 50 µg/kg/dk gidecek şekilde bir ön yüklemenin ardından her dakikanın sonunda doz 75, 100 ve 140 µg/kg/dk'ya çıkarılır. Radyofarmasötik 4. dakikanın sonunda enjekte edilmelidir. İkinci yol yan etkiler açısından yüksek riskli hastalar için tercih edilmelidir (31) .

Adenozinin etkileri çok kısa sürede ortadan kalktığı halde, dipiridamol ile birlikte uygulandığında etkinliği daha uzun sürer ancak yan etkiler de daha sık gözlenir. Yan etki olarak göğüs ağrısı, boyunda, çenede, kolda ağrı, baş ağrısı, flushing ve dispne oldukça sık görülür ve beraberinde EKG değişiklikleri ile AV blok gözlenebilir. Adenozinin yarılanma ömrü kısa olmasına rağmen (<1 saniye) bu yan etkiler infüzyonunun bitiminden sonra 1-2 dakika kadar daha devam edebilir. Sıklıkla olayı geri çevirmek amacıyla antidotu olan aminofilin uygulanmak zorunda kalınır. Adenozin ile stres çalışmasından en az bir gece önce hastanın teofilin ya da kafein içeren tedavilerini bırakmış olması gerekir. Literatür incelendiğinde adenozinin dipiridamol'e oranla daha sık olarak yan etkilere neden olduğu söylenebilir (18,20,32,33).

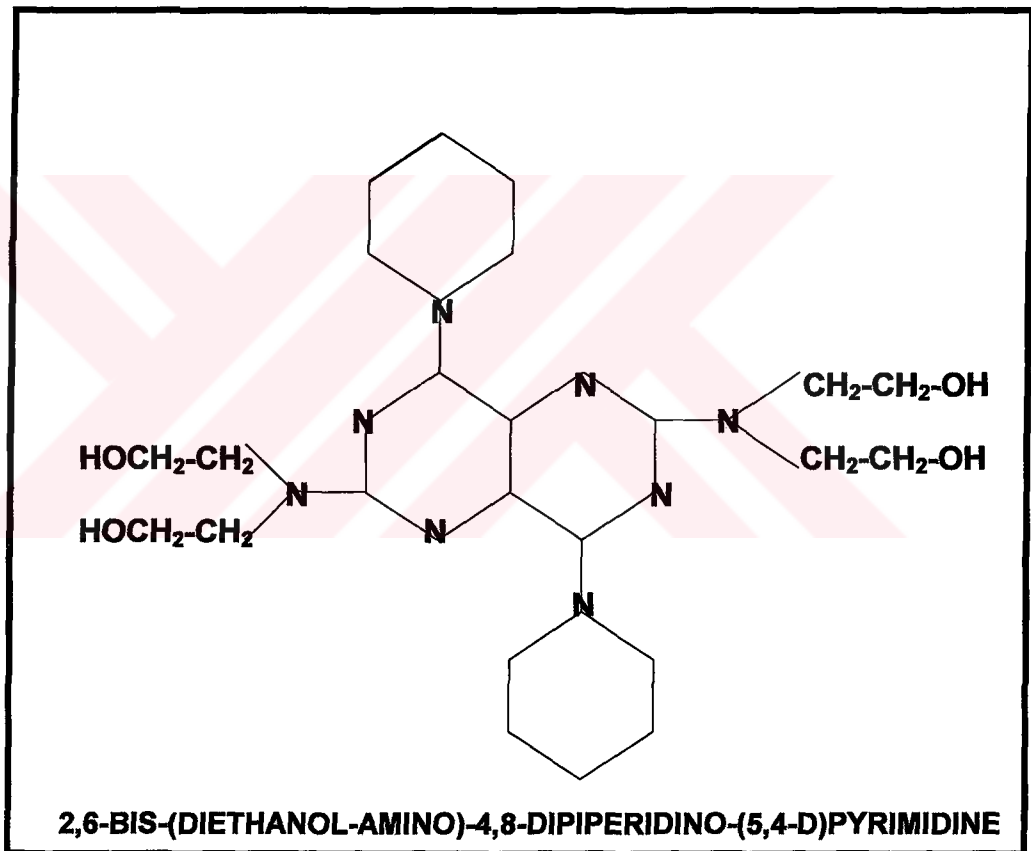
Adenozinin yan etkileri Cerquera ve ark.ları tarafından şöyle sıralanmıştır (33):

1- "Flushing"	%37,
2- Nefes darlığı	%35,
3- Göğüs Ağrısı	%35,
4- Gastrointestinal rahatsızlıklar	%15,
5- Baş Ağrısı	%14,
6- Boşluk hissi	% 9,
7- Atrioventriküler blok	% 8,
8- EKG'de ST-T dalgası değişiklikleri	% 6,
9- Aritmi	% 3,

2.2.2. Farmakolojik Stres İçin Kullanılan İlaçlardan Dipiridamol'un İncelenmesi

Dipiridamol bazik ve lipofilik yapıda olup bir dipiperidino-pirimidin türevidir. Dipiridamol'un kimyasal yapısı Şekil 3'de gösterilmiştir (29).

ŞEKİL 3: Dipiridamol'un Kimyasal Yapısı*.



*Kaynak: Iskandrian AS, Verani MS, Heo J: Pharmacologic stress testing: Mechanism of action, hemodynamic responses, and results in detection of coronary artery disease. J Nucl Cardiol 1994;1;94-111 (18).

Dipiridamol'un vazodilatör etkisi oldukça güçlüdür. Dipiridamol'un etki mekanizması adenozinin re-uptake'ini bloke ederek ve adenozini yıkan enzim olan adenozin deaminazı inhibe ederek adenozinin etkinliğini arttırmak ve bu şekilde koroner arterlerde vazodilatasyon sağlamak şeklindedir. Oluşan hiperemi periyodu açısından diğer farmakolojik stres ajanları ile

karşılaştırıldığında en uzun etki süresine sahip ajanın dipiridamol olduğu görülür (34). En kısa süren hiperemi periyodu adenozin ile oluşurken dobutamin ve arbutamin ile oluşan hiperemi ise biraz daha uzun sürer (34). Ayrıca dinamik egzersiz ve katekolaminler sinoatrial-atrioventriküler iletiyi hızlandırır. Kalp bloğu bu ajanlar ile genelde gözlenmez. Zıt olarak adenozin daha sık olmak üzere geçici atrioventriküler bloğa neden olurken, bu olay dipiridamol ile daha nadir meydana gelir (34). Adenozinin oluşturduğu sistemik vazodilatasyon ve refleks taşikardi dipiridamol'e oranla daha belirgindir (29,35). Ayrıca dipiridamol ile pulmoner kapiller dolum basıncı değişiklikleri minimaldir (29). Adenozin ile pulmoner kapiller dolum basıncında belirgin bir yükselme gözlenir (29). Sol dal bloğu olan olgularda primer vazodilatatör stres ajanları sentetik katekolaminlere ve dinamik egzersize göre tercih edilen ajanlardır (34,36,37). İnanır ve ark.ları yaptıkları bir çalışmada sol dal bloğu olan hastalarda end-diastolik imajların değerlendirilmesi ile sol dal bloğuna bağlı artefaktların daha iyi değerlendirilebileceğini ve bu olgularda tanıya daha kolay gidilebileceğini bildirmişlerdir (38). Tablo 6'da farmakolojik stres ajanlarının kardiyovasküler etkileri karşılaştırılmaktadır (20).

Tablo 6: Farmakolojik stres ajanlarının kardiyovasküler etkilerinin karşılaştırılması*.

	Adenozin	Dipiridamol	Dobutamin	Arbutamin
Koroner Vazodilatasyon	+++	++	+	+
Kan Basıncı	+	+	++	+++
İnotropi	-	-	++	+++
İskemik Yanıt	-	-	+++	+++

*Kaynak: Orlandi C: Pharmacology of coronary vasodilation: A brief review J Nucl Cardiol 1996;3:27-30 (20).

Dipiridamol damar düz kaslarından başka, diğer düz kasları da gevşetebilir. Ayrıca kan basıncını düşürür. Köpeklerde yapılan deneylerde koroner kan akımında ileri derecede artma yaptığı saptanmıştır (18). Anginalı hastalarda egzersize karşı toleransı belirgin şekilde arttırmaz. Bazı klinik denemelerde angina nöbetlerinin sıklığını ve şiddetini azaltma bakımından, plasebodan daha fazla etkili bulunmamıştır. Bunun aksini iddia eden incelemeler de vardır. Bu nedenle antianginal ilaç olarak genellikle tavsiye edilmez. Oral ve günlük kullanımda dozu günde 3 kez 50-75 mg'dır; yemeklerden en az 1 saat önce alınır. Olumlu sonuç alınan incelemelerde klinik cevabın bazen 2-3 aylık devamlı uygulamadan sonra belirgin hale geldiği bildirilmiştir. Dipiridamol antitrombotik bir ilaç olarak da kısıtlı sayıdaki bazı endikasyonlarda kullanılabilir. Trombositlerin hem adezyonunu ve hem de agregasyonunu inhibe eder. Bu etkisi, trombositlerde fosfodiesterazı inhibe etmesi sonucu siklik-AMP düzeyini arttırmasına bağlı olabilir. Ayrıca alyuvarların ve diğer hücrelerin adenozin uptake'inin dipiridamol tarafından inhibe edilmesi sonucu kanda adenozin etkinliğinin artması ve bu endojen maddenin trombosit adenilat siklazını aktive etmesi de siklik-AMP düzeyinin arttırılmasında rol oynayabilir. Trombositlerin adenilat siklazını aktive eden prostasiklinin antiagregant etkisini potansiyalize eder. Damar endotelinde prostasiklin sentezini arttırdığı ileri sürülmüşse de bu nokta tartışmalıdır. Kollajen, adrenalin ve trombinin yaptığı trombosit aktivasyonunu ve buna bağlı salıverme reaksiyonunu, yüksek dozda inhibe eder; trombositlerin ömrünü uzatır. Tromboembolik olaylar sırasında trombositlerin ömründe meydana gelen kısalmayı tersine çevirir. Dipiridamol trombositlerin özellikle yabancı yüzeylere yapışmasını önler ve zedelenmiş damar çeperine yapışmayı önleme bakımından zayıf etkilidir. Antitrombotik ilaç olarak bir çok endikasyonda denenmişse de halen yararlı olabileceği kabul edilen iki endikasyon şunlardır:

a) Kalp kapak protezi takılan hastalarda kapakçık üzerinde trombüs oluşumuna bağlı tromboembolik olayların önlenmesi: Bu amaçla genellikle oral antikoagülan veya aspirin ile birlikte kullanılır;

b) İnmeli hastalarda derin ven trombozunun önlenmesi. Serebrovasküler hastalıklarda, koroner kalp hastalığında ve oklüzif periferik hastalıklarda profilaktik olarak aspirin ile birlikte kullanılmıştır; ancak meydana gelen klinik etkinliğin, esas olarak aspirine bağlı olduğu ve dipiridamol'un ilave bir etki meydana getirmediği veya katkısının çok az olduğu bildirilmiştir.

Antitrombotik etkisi tek başına kullanıldığında, etkisi sıklıkla başağrısına neden olan dozlarda (günde 400 mg gibi) meydana geldiğinden ve bu iki ilacın etki mekanizması farklı ve aditif olduğundan, dipiridamol aspirin ile birlikte küçük dozda kullanılır (günde 3 kez 75-80 mg Dipiridamol + 325-500 mg aspirin).

Deneyisel çalışmalar dipiridamol'un Tc-99m ile işaretli eritrositleri inhibe ettiğini ileri sürmektedir. Bu etki dipiridamol Tl-201 stres test sonrası uygulanabilen radyonüklid ventrikülografinin (pre-operatif kardiyak riskin belirlenmesinde) performansını etkilemesi açısından önem taşımaktadır.

Yapılan çalışmalarda dipiridamol uygulanmasından sonra in vitro eritrosit işaretlenmesinin stres testinden önce işaretlenmesine göre anlamlı bir fark taşımadığını göstermiştir. Ayrıca aminofilinin kullanımı ile dipiridamol'un etkilerinin tersine çevrilmesi de yine anlamlı bir farka yol açmamıştır (39).

Hendel ve ark.ları dipiridamol ile yapılmış bir seri yayınlamışlar (n=561) ve anormal planar Tl-201 imaj sonuçlarının kardiyak olayları belirgin bir biçimde ve diğer olaylardan bağımsız olarak önceden haber verdiğini göstermişlerdir (40). Daha sonra Tc99m-MIBI ile ve tomografik yöntem kullanılarak yapılan çalışmalar bu sonucu doğrulamıştır (41). Yapılan çalışmalarda defekt derecesinin artması ile beklenen kardiyak olaylar ile kardiyak kökenli hospitalizasyon olasılığının arttığı da gösterilmiştir. Başka bir deyişle normal görüntüleme sonuçları elde edilen bireylerde kardiyak olay geçirme riski çok düşüktür (41).

Yapılan çalışmalar, dipiridamol infüzyonu sonrası meydana gelen perfüzyon anormalliklerinin, stenozun distalinde iskemi oluşmasından çok anormal koroner akım rezervinden kaynaklandığını göstermiştir (6). Dipiridamol (ya da adenosin) normal koroner arterde kan akımını 3-5 kat artırırken (akım rezervi), stenotik damarda ise bu etki sınırlıdır (1,42,43).

Yine literatürde 'Koroner Kaçış' ile dipiridamol infüzyonu sonrası oluşan perfüzyon anormallikleri arasında ilişki kurulmuş ve bu konuda pek çok makale yayınlanmıştır. Koroner kaçışın 2 alt tipi bildirilmektedir. Bu alt tiplerden 'interkoroner kaçış' ile kollateralizasyon arasındaki ilişki ve bu olgunun özellikle ciddi iskemi ile daha çok ilişkili olduğu belirtilmiştir (18,44,45,46). Koroner kaçışın diğer alt tipi olarak tanımlanan 'transmural kaçış' ile kollateralizasyon arasında bir ilişki olmadığı bildirilmektedir (18). Koroner kaçışın bu alt tipinde endokardial tabakalardan epikardial bölgeye transmural bir 'koroner kaçış' mevcuttur. Bu koroner kaçış çeşitli kaynaklarda 'subendokardial kaçış', 'vertikal kaçış', 'endokardial-epikardial kaçış' veya 'intrakoroner kaçış' olarak da tanımlanmıştır (47,48,49,50). Bu kaçış sonucu endokardial perfüzyonda izlenen azalma ile iskeminin çeşitli dereceleri arasında ilişki kurulmuştur (42,51,52,53). Dipiridamol infüzyonu sonrasında bölgesel myokardial kan akımındaki farklılıklar, tracer konsantrasyonlarında bölgesel farklılıklara, dolayısı ile perfüzyon defektlerine ya da iskemi olarak nitelendirilen hipoperfüze alanlara yol açar. Ancak dobutamin stresden farklı olarak dipiridamol ve adenozin ile myokardial oksijen gereksiniminde bir artış yaşanmadığı ifade edilmektedir. Bu yüzden izlenen bulguların aslında gerçek bir iskemiye yansıtmadığı ve temelde görüntülenen olayın anormal koroner akım rezervi olduğu bildirilmektedir (1,6,18).

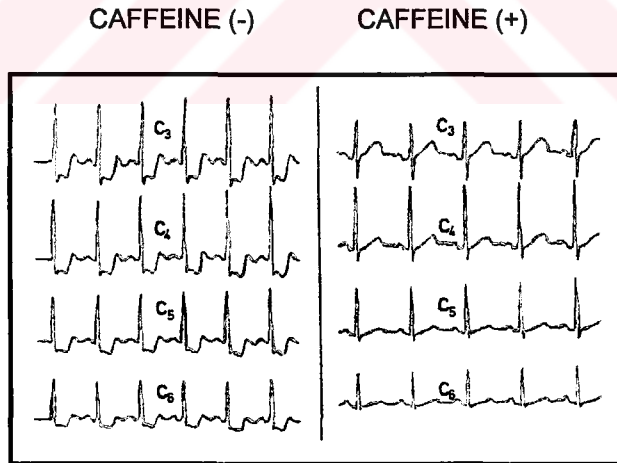
Dipiridamol-MPS ile egzersiz-MPS arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, dipiridamol ile yapılan görüntülemelerin hassasiyetinin ve spesifikliğin egzersizle yapılanlarla aynı olduğu, buna karşın çalışma esnasında ağrı görülme oranının yarı yarıya azaldığını göstermiştir (5). Dipiridamol'ün görüntüleme de kullanıldığı tek yöntem MPS olmayıp dipiridamol ekokardiyografi, dipiridamol radyonüklid ventrikülografi ve dipiridamol manyetik rezonans görüntüleme diğer modalitelerdir (47).

Farmakolojik stres için dipiridamol uygulama protokolü, 1978 yılında ilk tarif edildiği zamandan beri küçük modifikasyonlara uğramış ancak dozu değişmemiştir. Dipiridamol-MPS çalışması 2 metotla yapılabilir. Her iki protokolda de hastanın, 24 saat öncesinden itibaren kahve, çay, karbonatlı içecekler ve çikolata vb. kafein içeren gıdalar alması yasaklanır (104).

Hastaların görüntüleme öncesinde, 36 saat öncesinden kullandıkları ilaçlardan ksantin türevlerini (teofilin gibi) ve 4-8 saat öncesinde yemek yemeyi kesmeleri gerekmektedir. Literatürden bir çalışmada 4 mg/kg kafein'in IV infüzyonu sonrası yapılan dipiridamol stres testinde, izlenen EKG değişiklikleri Şekil 4'de gösterilmiştir (54).

Birinci protokol olan oral dipiridamol protokolünde aç haldeki hastaya 300-400 mg. dipiridamol oral yoldan verilir. 10 dakika aralarla nabız, kan basıncı ve EKG takibi yapılarak 45 dakika sonra radyofarmasötik enjekte edilir. İntravenöz dipiridamol protokolünde ise 0,14 mg/kg (düşük doz protokolü) yada 0,56 mg/kg (yüksek doz protokolü) dozunda 4 dakikalık infüzyonu takip eden 7.-9. dakikalarda radyofarmasötik enjeksiyonu yapılır. Dipiridamol, 50 ml içinde eyreltildikten sonra 4 dakikadan daha hızlı olmamak şartıyla intravenöz olarak uygulanır. Infüze edildikten sonra 2-3 dakika içinde maksimum etkisini gösterir ve bu etki 15-30 dakika devam eder.

ŞEKİL 4: IV Kafein infüzyonu sonrası dipiridamol stres test sırasındaki EKG bulgularının değişimi*.



*Kaynak: Smits P, Aengevaeren WRM, Corstens FHM, Thien T: Caffeine reduces dipiridamole-induced myocardial ischemia. J Nucl Med 1989;30;1723-1726 (54).

Adenozin ve dipiridamol'un iv infüzyonu kalp hızında ve kardiak output'ta hafif bir artış ve sistemik basınçta hafif bir düşmeye yol açar. Kardiak output'taki artışın nedeni kalp hızındaki artıştır. Oluşan hipotansiyonun

nedeni ise sistemik vasküler dirençteki düşmedir. Bu etki KAH olan bireylerde olduğu gibi normal bireylerde de izlenir (18). Nitrojen-13 ile işaretlenmiş amonyum ile yapılan kantitatif PET çalışmalarında dipiridamol ve adenozin ile myokardial kan akımının normalin yaklaşık 4,5 katı oranında arttığı saptanmıştır. Dobutamin ile ise bu oran normalin 3 katı kadardır (18,55). Ancak normal hiperemik cevabın değişken olduğu unutulmamalıdır. Örnek olarak diffüz mikrovasküler hastalıklarda koroner akım rezervindeki değişiklikler bu ölçüm değerlerinde farklılık yaratabilir. Kullanılan tracer'ın myokardial uptake'i de önemli başka bir faktördür. "Tc-99m Teboroxime" ve "O-15 labelled water" bu açıdan daha lineer bir ilişkiye sahiptir. "Tl-201", "Sestamibi", "Tetrofosmin Phosphine Bileşikleri" ve "Rubidium-82" ise ilk geçiş esnasında değişen oranlarda azalmış ekstraksiyon gösterirler. Bu faktör nedeniyle de koroner kan akımındaki izlenen artış, tracer konsantrasyonunda aynı oranda bir artışa dönüşmez (18).

Dipiridamol uygulanan hastaların % 20'sinde ve adenozin uygulanan hastaların ise %10'undan azında kan akımında maksimum artış düzeyine ulaşılamaz. Bu olayın nedeni açık olmamakla birlikte dipiridamol kullanılan hastalarda, daha yüksek dozda kullanılan dipiridamol ile bu problem çözülebilmektedir (23). Kafein alımı ve yaşlanma ile koroner akımın hiperemiye olan duyarlılığının azaldığı dikkati çekmektedir. Bu açıdan bakıldığında cinsiyete bağlı bir fark göze çarpmamaktadır. Postmenopozal kadınlarda ise akut östrojen verilmesinin hiperemiye olan duyarlılığı arttırdığı bildirilmiştir (23,56,57).

Dipiridamol'un indirekt yoldan (ve adenozin'in direkt yoldan) koroner vazodilatasyona yol açarken kullandığı muhtemel temel mekanizmalar şöyle sıralanabilir:

- 1- A2 reseptörlerinin stimülasyonu;
- 2- "Endotelial cell relaxation/coupling" mekanizmasının kullanılması ile oluşan vasküler düz kas gevşemesi;
- 3- Vasküler düz kasların gevşemesine neden olan diğer etkenler;
 - cAMP düzeyinin artışı;
 - cGMP düzeyinin artışı (sinyal transdüksiyonu);

-İnositol trifosfat düzeyinin artışı ile kalsiyum iyonunun serbest bırakılması;

-Kalsiyum alınımindaki azalma;

-Sempatik nörotransmisyonun modülasyonu ile noradrenalin salınımının inhibisyonu;

-Olası EDRF (Endothelial Dependent Relaxing Factor) stimülasyonu.

Genel olarak dipiridamol güvenli bir ilaçtır, ancak bazı yan etkiler oluşabilir ve bunlar için önlemler almak gerekebilir. Dipiridamol, esas olarak karaciğerde metabolize edilip elimine edildiğinden ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda çok dikkatli olunmalıdır. Karaciğerde metabolize edildikten sonra primer olarak bilier ekskresyona uğrar. Enterohepatik resirkülasyona da giren dipiridamol'un yarılanma süresi yaklaşık olarak 10 saattir (47,58,59) Hepatik disfonksiyonlu hastalarda kullanımı sınırlıdır (5). Buna ilaveten, astımlı, anginal ve hipotansif hastalarda da yarar/zarar oranı göz önünde bulundurulmalıdır. Dipiridamol kullanımında görülen başlıca yan etkiler Meyers ve ark.ları tarafından 2002 yılında yapılan bir çalışmada (933 hastada) şu şekilde sıralanmıştır (0,57 mg/kg doz ile) (60):

1-Baş ağrısı	% 37,1
2-Göğüs ağrısı	% 12,1
3-Bulantı	% 11,1
4-Sersemlik hissi	% 8,6
5-Sıcak basması	% 8,4
6-Boyunda yada kolda baskı hissi	% 6,1
7-Baş dönmesi	% 5,1
8-Nefes darlığı	% 4,5
9-Diğer	% 7,0

Bu grupta toplam 413 hastada (%44,3) yan etki gözlenmiştir. Ayrıca baş ağrısının bayan hastalarda (%62,1) erkek hastalara oranla (%37,9) istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha fazla izlendiği de dikkati çekmektedir.

Literatürdeki en kapsamlı çalışma ise 1995 yılında Jean Lette ve ark.ları tarafından çok merkezli olarak planlanan çalışmadır. Bu çalışma toplam

73806 hastayı kapsamakta olup 19 ayrı ülkedeki 59 farklı hastanede gerçekleştirilmiştir (61). 64740 hastaya 0,56 mg/kg, 6551 hastaya 0,74 mg/kg ve 2515 hastaya ise 0,84 mg/kg dozlarında dipiridamol infüzyonu uygulanmıştır. Toplam 7 hastanın (0,95/10000) kardiyak kökenli ölüm nedeni ile kaybedildiği çalışmada 13 nonfatal miyokardiyal infarkt (1,76/10000), 6 nonfatal ventriküler aritmi -2 ventriküler taşikardi ve 4 ventriküler fibrilasyon (0,81/10000), 9 geçici serebral iskemik atak (1,22/10000), 1 stroke tablosu ve 9 ciddi bronkospazm atağı (1,22/10000) gözlenmiştir. Bu çalışmada dipiridamol'un indüklemiş olduğu ciddi nitelikteki yan etkilerin oluşma olasılığının çok düşük olduğu bildirilmiştir (61).

Literatürde unstabil anjinası olan hastalarda iv vazodilatör infüzyonu nedeni ile infarkt gelişmesinin nedenleri sorgulandığında olası şu mekanizmalar üzerinde durulmuştur (62):

- 1- Kritik stenotik bir bölge ortaya çıkarıldığı sırada oluşan sistemik hipotansiyona sekonder olarak koroner perfüzyon basıncında ani düşme;
- 2- Yeterli kollateral akım olmadan subendokardiyal hipoperfüzyon ile birlikte koroner kan akımında uzamış kaçak;
- 3- Hiperemiye sekonder olarak stenotik lezyondan geçen artmış türbülant akımdan dolayı oluşan intimal hasarlanmaya bağlı olarak trombus formasyonunda ve gerginliğinde izlenen artış.

Literatürde oklüziv aortailak hastalığı olan tek bir vakada dipiridamol'un serebrovasküler olayı presipite ettiğine dair bilgi verilmektedir (63). Oluşan serebrovasküler olaydan ise "dipiridamol'un indüklediği intraserebral vasküler çalma fenomeni" sorumlu tutulmuştur.

Dipiridamol stres test sonrası dipiridamol'un etkilerini geri çevirmek amacıyla radyofarmasötik uygulamasını takiben yan etkileri ortadan kaldırmak için 75-100 mg aminofilin (IV yavaş) yapılırsa dipiridamol'e bağlı etkiler birkaç dakika içinde ortadan kalkar (1). Eğer gerekiyorsa, organik nitratlar, göğüs ağrısı için verilebilir. Eğer teofilin uygulanacak ise yükleme dozu, kilogram başına 5 mg'dır ve 30 dakikada uygulanmalıdır.

Son yıllarda hastaya dipiridamol ile birlikte düşük seviyede fiziksel egzersiz yaptırılarak stres MPS çalışması yapılmaya başlanmıştır. Bu protokolle görüntü kalitesinin arttığı, dipiridamol'e bağlı yan etkilerin daha az görüldüğü, splanknik aktivitenin azaldığı (TI-201 için), sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı bulguların (dilatasyon, akciğer uptake artışı) daha fazla görüldüğü, dipiridamol'süz submaksimal egzersizle elde edilenlere nazaran sensitivitenin arttığı ve bütün kardiyak hastalarda herhangi bir klinik problem yaşanmadan güvenle uygulanabileceği gösterilmiştir (4,8,64,65).

Taillefer ve ark.ları stres ajan olarak adenozin ve dipiridamol'ü kullanarak KAH'ı mevcut 54 hastayı (radyofarmasötik ajan olarak ise TI-201 kullanılmıştır) karşılaştırmışlardır (66). Bu çalışmada perfüzyon defektleri kantitatif planar görüntüleme yöntemi ile değerlendirilmiştir. Dipiridamol ile 47 hastada patoloji izlenirken adenozin ile 49 hastada patoloji saptanmış olup aradaki farkın anlamlı olmadığı belirtilmiştir. Dipiridamol kullanılan 6 hasta ile adenozin kullanılan 8 hastada, TI-201 ile alınan görüntülerde herhangi bir patoloji izlenmemesine rağmen bu hastaların aslında tek damar koroner arter hastlığına sahip oldukları belirlenmiştir. Adenozin ile alınan imajlarda dipiridamol ile alınan imajlarda izlenmeyen 35 yeni reversible perfüzyon defekti (hasta başına 0,6 segment olmak üzere) izlenmiştir. Bu 35 defekt bölgesinin büyük bölümünün ise %50-70 stenoz saptanan vasküler alanlar ile uyumlu olan bölgelerde izlendiği dikkati çekmektedir (23,66). Yine bu çalışmanın Iskandrian tarafından yapılan değerlendirilmesinde ise orta ve hafif dereceli stenozların değerlendirilmesi için bu çalışmanın kriter olarak gösterilemeyeceği bildirilmiştir (46). Bu görüşe neden olarak da çalışmaya dahil edilen hasta grubunun gerekli kriterleri içermediği bildirilmektedir (23).

2.2.3. Farmakolojik Stres İçin Kullanılan İlaçlardan Dobutamin ve Arbutamin'in İncelenmesi

Dobutamin koroner dilatörlerin tersine, kalpteki β adrenerjik reseptörleri uyararak, pozitif inotrop etki gösterir ve kalp kasının kontraktilesini artırır.

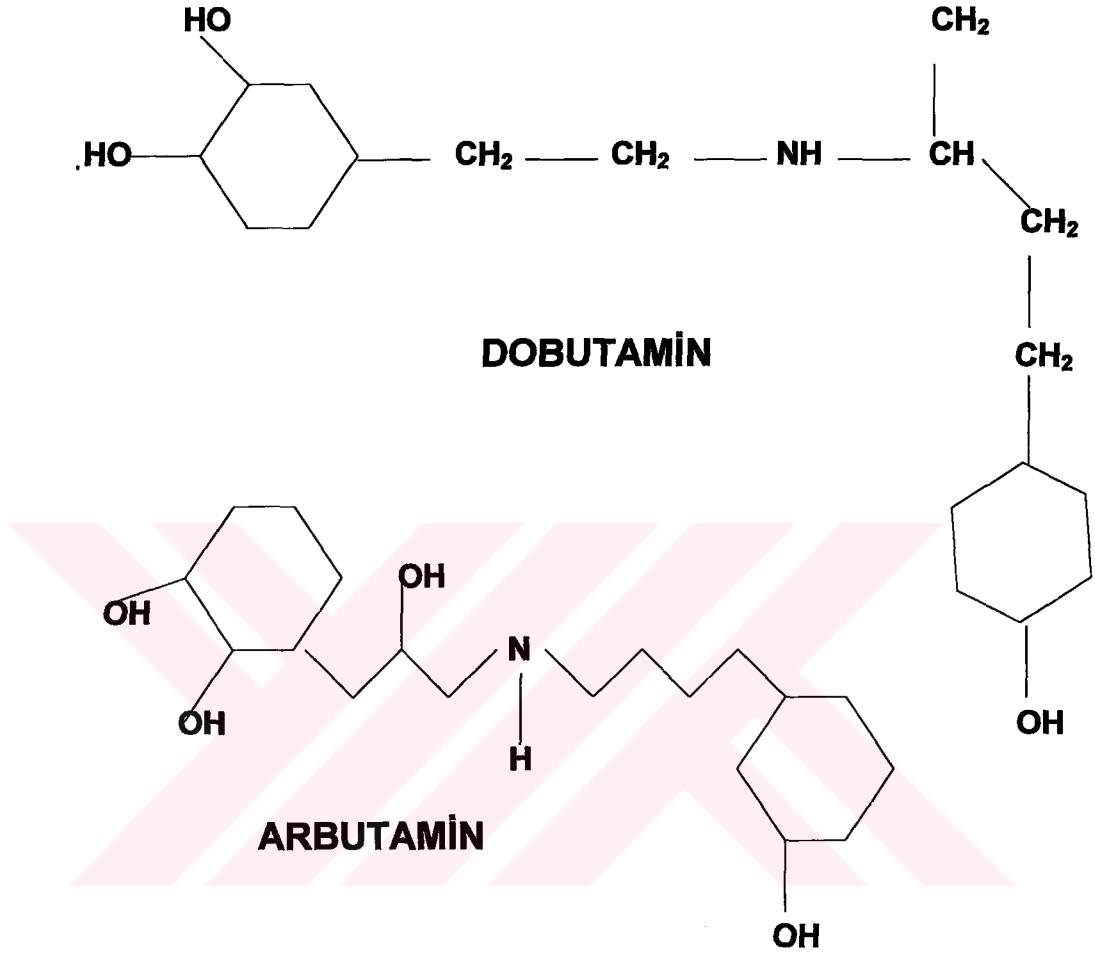
Dobutamin ve arbutaminin kimyasal yapısı Şekil 5'de gösterilmiştir (20).

Tablo 7'de dobutamin ve dobutamin ile ilişkili bileşiklerin hangi reseptörler üzerinden etki ettiği ayrıntılı olarak gösterilmektedir (13).

Myokardın kasılabilirliğinin artması, oksijen tüketimini artırarak kalbi strese sokar. Dobutaminin hemodinamik etkileri dipiridamol ya da adenozin ile kıyaslandığında, egzersiz stres teste daha çok benzer. Dobutamin, 20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dakikadan}$ daha yüksek dozlarda pozitif kronotrop etki gösterir ve kalbin hızını artırır. 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ gibi daha yüksek dozlarda ise kalbin hızı ortalama olarak dakikada 50 atım artar. Sonuç olarak, dobutamin kardiyak farmakolojik stres oluşturan alternatif bir ilaçtır. Dobutamin, egzersiz yapamayan veya bronkospastik hastalar gibi farmakolojik stres için diğer ilaçlara karşı intoleransı olan hastalarda, güvenle kullanılabilir. Dobutamin kardiyomiyopatisi olan yeni doğanlar ile çocuklarda, ventrikül fonksiyonunu incelemek için ve kardiyotoksik kemoterapötik ilaçların kullanımı sırasında (antrasiklin gibi) kalbin rezervini ölçmek amacıyla da kullanılır. Çalışmadan 3-4 saat öncesinden itibaren hastalardan oral yoldan hiç bir şey almamaları istenir. Eğer kullanıyorlarsa, dobutaminin kalp üzerindeki etkilerini tam olarak görebilmek amacıyla beta bloker ilaçlar 24-48 saat öncesinden bırakılmış olmalıdır.

Dobutaminin, plazmada yarı ömrü 2 dakika gibi kısa bir süredir. Bu yüzden sürekli infüzyon şeklinde uygulanır. Doz 50 ml %5 dekstroz veya serum fizyolojik içinde seyreltilerek uygulanır. Infüzyona 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ile başlanır ve 3 dakika bu hızda verilir. Daha sonra, her üç dakikada bir 10, 20, 30, ve 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ya da alternatif olarak 15, 20, 25, 30, 35 ve 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ dozlarına çıkılır. Infüzyon sırasında yan etkiler görüldüğü takdirde hastanın tolere edebildiği maksimum doza düşülür.

ŞEKİL 5: Dobutamin ve Arbutamin'in Kimyasal Yapısı*.



*Kaynak: Orlandi C: Pharmacology of coronary vasodilation: A brief review J Nucl Cardiol 1996;3:27-30 (20).

Radyofarmasötik maksimum dobutamin dozuna çıkıldıktan 1 dk sonra iv olarak verilir. Dobutamin infüzyonu, radyofarmasötiğin verilmesinden 2 dk sonra durdurulur. Çocuklarda dobutaminin infüzyon dozu, 5 ile 15 µg/kg/dk arasında değişir. Dobutamin ile görülen angina, baş ağrısı, bulantı ve taşikardi gibi yan etkiler hastaların %70'inde ortaya çıkar. Hipotansiyon ise özellikle yüksek dozlar kullanıldığında β₂ reseptörlerin stimülasyonuna bağlı olarak görülebilir. Bu etki normal bireylerde iskemi olmadığında da izlenebilir. Eğer gerekliyse, çabuk ve kısa etki süreli bir beta bloker olan esmolol, dobutaminin etkilerini geri çevirmek amacıyla intravenöz olarak uygulanabilir.

Tablo 7: Dobutamin ve Dobutamin ile ilişkili bileşiklerin etkileşim gösterdiği reseptör tipleri*.

	ADRENERJİK RESEPTÖR AKTİVİTESİ		
	Periferik (A)	Kardiak (β_1)	Kardiak (β_2)
Norepinefrin	++++	++++	0
Epinefrin	++++	++++	++
Dopamin	++++	++++	++
İsoproterenol	0	++++	++++
Dobutamin	+	++++	++
Methoxamin	++++	0	0

*Kaynak: Iskandrian AS, Verani MS, Heo J: Pharmacologic stress testing: Mechanism of action, hemodynamic responses, and results in detection of coronary artery disease. J Nucl Cardiol 1994;1;94-111 (13).

Dobutaminin yan etkileri American College of Cardiology tarafından yapılan bir çalışmada şöyle sıralanmıştır (67):

- 1- Göğüs ağrısı %31,
- 2- Çarpıntı %29,
- 3- Baş Ağrısı %14,
- 4- "Flushing" %14,
- 5- Nefes darlığı %14,
- 6- Kol, sırt, ve omuz bölgesinde ağrı %14,
- 7- Parestezi %12,
- 8- Bulantı % 9,
- 9- Boyun, gırtlak ve çene bölgesinde ağrı % 7,
- 10- Baş dönmesi % 4.

Her ne kadar arbutaminin eş değer dozları daha fazla kronotropik ve inotropik stimülasyona neden oluyorsa da bu ilacın farmakolojik stres ajanı olarak dobutamine bir üstünlüğü olup olmadığı henüz açık değildir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif proje için 02.01.2003 tarihinde Marmara Üniversitesi Yerel Etik Komite Başkanlığı'ndan onay alınmış olup çalışma grubuna dahil edilen tüm olguların ortak özelliği KAH tanısı ya da takibi için myokard perfüzyon SPECT ile değerlendirilmeleri ve bu tetkik sırasında tüm erişkin olgulara dipiridamol ile farmakolojik stres uygulanmasıdır. Koroner anjiyografisi olmayan hastalar ile MPS öncesi ya da sonrasında koroner anjiyografisi 3 aydan daha uzun bir süreye uzanan olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma grubuna alınan hastalar anabilim dalımızın hizmete girdiği 01.06.1997 tarihinden 31.12.2002 tarihine dek bölümümüze refere edilen hastalar arasından seçilmiştir. Olguların büyük bir kısmını koroner anjiyografisi Marmara Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalınca yapılan hastalar oluşturmaktadır. Hamile ya da hamilelik olasılığı olan doğurganlık çağındaki kadın hastalar ile çok kısıtlı endikasyonlar haricinde (Kawasaki Progeria gibi) pediatrik hasta grubuna bölümümüzde Myokard Perfüzyon SPECT çekimi yapılmamaktadır.

Diğer dışlama kriterleri ise aşağıda belirtilmiştir:

- Myokard Perfüzyon SPECT görüntülerinde "artefakt" saptanan olgular;
- Bazal EKG'sinde sol dal bloğu izlenen hastalar;
- CABG operasyonu geçiren olgular;
- Kardiak pacemaker kullanan hastalar;
- Wolf-Parkinson-White sendromu;
- Mikrovasküler kalp hastalığı saptanmış olgular;

-Myokard Perfüzyon SPECT öncesi yapılan koroner anjiyografide girişimsel tedavi uygulanan hastalar (Stent yerleştirilen, PTCA uygulanan hastalar gibi) değerlendirme dışında bırakılmıştır.

Değerlendirme kriterlerine uygun olduğu saptanan toplam 69 olguya dipiridamol infüzyonu standart bir protokol ile uygulanmış olup infüzyon esnasında ve takibinde olguların EKG kayıtları alınmıştır. Hastaların 42'si

erkek (%59), 29'u ise kadındır (%41). Çalışma grubu için erkek/kadın oranı 1,45/1 olarak saptanmıştır. Çalışma grubuna dahil edilen olguların yaşları 44-79 arasında olup ortalama yaş ise 64 olarak hesaplanmıştır.

Değerlendirme aşamasında koroner anjiyografi sonuçları "Altın Standart" olarak kabul edilip; Myokard Perfüzyon SPECT sonuçları ile elde edilen EKG'ler arasındaki uyum, ilişki ve bu bulguların SPECT sonuçları ile ilişkisi araştırıldı. Bu noktada belirtilmesi gereken diğer önemli bir nokta "Gerçek Altın Standart" olarak kullanılması gereken esas yöntemin metabolik PET görüntüleme olduğudur (68). Bu inceleme için kullanılması gereken "flow tracer" ajanlarının (O15-H₂O, N-13 Ammonia) ve F-18 FDG'nin üniversite hastanemizde henüz kullanılamaması nedeni ile bu çalışmada koroner anjiyografi "Altın Standart" olarak kullanılmıştır.

Myokard perfüzyon sintigrafi çekimleri bölümün rutin hasta akışına uygun olarak tek gün protokolü ile ve iki radyofarmasötik ajan kullanılarak (Tc99m-MIBI ve TI-201) gerçekleştirilmiştir. 69 hastadan 41'inde (%59) radyofarmasötik olarak TI-201 kullanılırken 28'inde (%41) ise Tc99m-MIBI kullanıldı. Çekimlerden 48 saat önce bütün hastaların kalp ilaçları kesildi, metil ksantin içeren besin maddelerini ve metil ksantin içeren ilaçları almamaları için gerekli uyarılar yapıldı. Hastaların çekime en az 8 saat açlık ile gelmeleri için gerekli planlama ve kontroller yapıldı. Görüntülemelerde TI-201 ile yapılan çekimlerde genel amaçlı-düşük enerji kolimatörü ile donatılmış çift dedektörlü gama kamera (GE-Optima) kullanıldı. Tc99m-MIBI ile yapılan çekimlerde ise aynı gama kamera ile yüksek enerji kolimatörü kullanıldı. Tüm görüntüler transvers planda 180 derecelik ark üzerinde kaydedildi. TI-201 ile alınan imajlar 32 poz halinde, Tc99m-MIBI ile alınan imajlar ise 64 poz halinde alındı. Tüm görüntüler 64x64 matrikste elde edildi. "Zoom Faktör" olarak ise 1 değeri kullanıldı. TI-201 ile alınan görüntülerde her poz 40 saniyede alınırken, Tc99m MIBI ile alınan görüntülerde ise stres imajları 20 saniyede, istirahat imajlarıysa 25 saniyede pozlandı. Trasvers planda alınan görüntüler "back projection" yöntemi ile oblik-transvers, sagital ve koronal planlarda rekonstrükte edildi. Atenüasyon düzeltilmesi yapılmadı. Ritm problemleri ve teknik problemler olmadığı müddetçe tüm Tc99m-MIBI

görüntüleri EKG senkronizasyonu eşliğinde -gated tekniği ile- alındı. Çekimlerde Tl-201 kullanılan hastalarda 2,5-4 mCi Tl-201 daha önce konulan kateter yolu intravenöz olarak verildi. Gerekli görüldüğü takdirde 1 mCi Tl-201 injeksiyonunu takiben (injeksiyondan 1 saat sonra) reinjeksiyon imajları ve 24. saat imajları elde edildi. Tc99m-MIBI kullanılan hastalarda ise önce istirahat imajları 8-12 mCi Tc99m-MIBI ile alındıktan sonra en az 2 saat beklenmek kaydı ile 24-36 mCi Tc99m-MIBI ile de stres görüntüleri elde edildi. MPS bulguları 2 nükleer tıp uzmanı tarafından fikir birliği sağlanarak değerlendirildi. Sonuçlar değerlendirilirken American Society of Nuclear Cardiology tarafından 1999 yılında Journal of Nuclear Cardiology'de yayınlanan ve "bullseye" görüntülerini toplam 20 segmente ayıran skorlama sistemi kullanıldı (69) . Skorlama sisteminde ki 0 ve 1 skorları (-) olarak 2, 3, 4, skorları ise (+) olarak değerlendirildi. Kullanılan 20 segment modeli ve skor kategorileri Şekil 6 ve Tablo 8'de gösterilmektedir (69).

Farmakolojik stres için tüm hastalara dakikada 0,14 mg/kg i.v. olmak üzere toplam 4 dakikada 0,56 mg/kg dipiridamol infüzyonu yapılmıştır. Radyofarmasötik enjeksiyonu ise 7. dakikada uygulanmıştır. Çalışma öncesinde (bazal EKG), dipiridamol infüzyonu süresince ve takip eden dönemde her dakika için bir 12 derivasyonlu EKG kaydı alındı. Sistolik ve diastolik kan basınçları not edildi. Dipiridamol infüzyonuna bağlı yan etkiler gözlemlendiğinde ise 75 mg. aminofilin 7.-8. dk.'daki 12 derivasyonlu EKG kaydı alındıktan sonra yavaşça infüze edildi. Çalışma öncesi alınan bazal EKG kayıtları ile 7. ve 8. dakikalarda alınan EKG kayıtları (stres EKG) arasında saptanan farklar bir kardiyoloji uzmanınca değerlendirildi. Stres EKG bulguları değerlendirilirken 1997 yılında ACC/AHA tarafından yayınlanan egzersiz stres test rehberinde kullanılan kriterler kullanıldı (36). Bu kriterler uyarınca QRS kompleksinin bitiminden 60-80 milisaniye sonra izlenen ve en az 1 mm'lik "horizontal" ya da "downsloping" segmenter ST depresyonu yada elevasyonu anlamlı (+) olarak kabul edildi. Değerlendirilen bu EKG derivasyon alanları ile myokard perfüzyon bölgelerini anjio sonuçları ile karşılaştırırken kullanılan koroner arter alanları ise Şekil 7'de gösterilmektedir (69). Bu değerlendirme için ise kaynak olarak American Society of Nuclear

Cardiology tarafından 1999 yılında Journal of Nuclear Cardiology'de yayınlanan rehber kullanıldı (69).

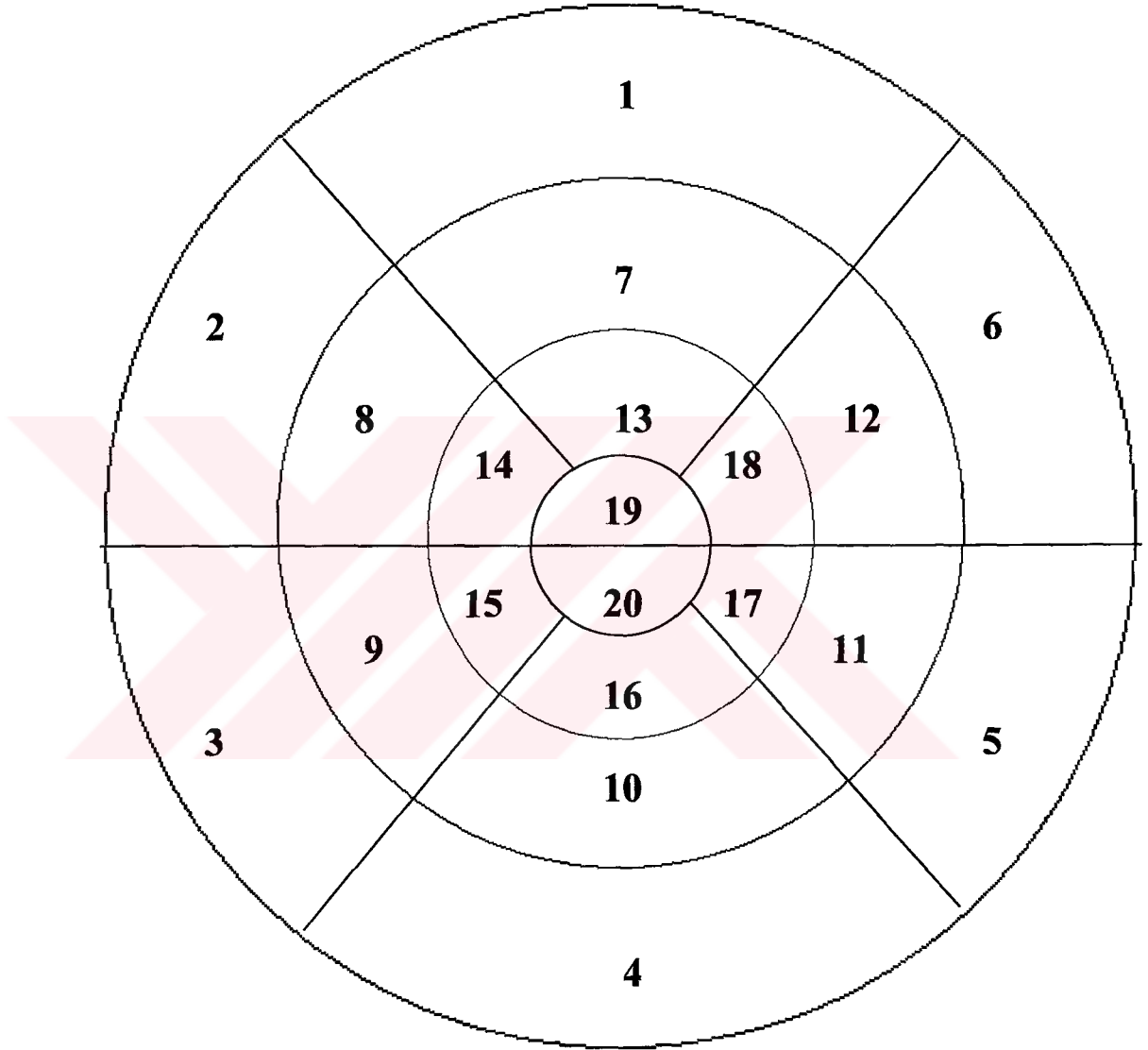
Koroner anjiyografi femoral yaklaşımla rutin ilaçlar kullanılarak yapılmıştır (General Electric DLX Angiographic Systems). Lezyonlara ait değerler ise anjiyografi sistemi içinde yer alan kantitatif koroner anjiyografi (KKA) sistemi ile ölçülmüştür. Ölçümler için lezyonun en kritik darlık gösteren görüntüsü seçilmiş ve ortogonal açı görüntüleri ile ortalamaları alınmıştır. Otomatik KKA sistemi kısıtlılıkları nedeni ile kullanılamadığında görüntüler 4 kat olarak büyütülmüş ve elektronik kaliper aracılığı ile manuel ölçümler yapılmıştır. Opak madde ile doldurulmuş kılavuz kateter KKA ölçümleri için referans alınmıştır. KKA ile yüzde darlık (%D) ölçümleri elde edilmiştir. Hastaların koroner anjiyografileri iki deneyimli kardiyolog tarafından değerlendirildi. Anjiyografi bulguları değerlendirilirken 1999 yılında ACC/AHA tarafından yayınlanan koroner anjiyografi rehberinde kullanılan kriterler kullanıldı (70). Koroner anjiyografi sonuçları değerlendirilirken, koroner anjiyografi sonuçları tamamen normal olarak değerlendirilen hastalar ile koroner anjiyografi sonuçlarında darlık derecesi %50'nin altında olan hastalar (-) olarak kabul edilirken; darlık derecesi %50'nin üzerinde olan hastalar ise (+) olarak istatistiksel değerlendirmeye dahil edildi.

Tablo 8: Myokard Perfüzyon Sintigrafisinin Değerlendirilmesinde Kullanılan Segmentler ve Kategori Skorları*.

Kategori	Skor	20 Segment Model	
		1.	Basal Anterior
Normal Perfusion	0	2.	Basal Anteroseptal
		3.	Basal İnféroseptal
		4.	Basal İnférieur
		5.	Basal İnférolateral
Mild Reduction In Counts (Not Definitely Abnormal)	1	6.	Basal Anterolateral
		7.	Mid Anterior
		8.	Mid Anteroseptal
		9.	Mid İnféroseptal
Moderate Reduction In Counts (Definitely Abnormal)	2	10.	Mid İnférieur
		11.	Mid İnférolateral
		12.	Mid Anterolateral
		13.	Apical Anterior
Severe Reduction In Counts	3	14.	Apical Anteroseptal
		15.	Apical İnféroseptal
		16.	Apical İnférieur
		17.	Apical İnférolateral
Absent Uptake	4	18.	Apical Anterolateral
		19.	Anteroapikal
		20.	İnféroapikal

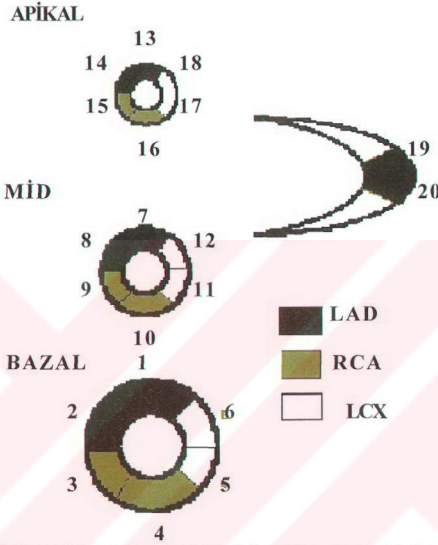
*Kaynak: Committee on nuclear cardiology: Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. J Nuc Cardiol 1999;6;G49-G84 (69).

Şekil 6: Myokard Perfüzyon Sintigrafisinin Değerlendirilmesinde Kullanılan 20 Segment Modeli*.



*Kaynak:Committee on nuclear cardiology: Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. J Nuc Cardiol 1999;6;G49-G84 (69).

Şekil 7: Myokard Perfüzyon Sintigrafisi'nin Değerlendirilmesinde Kullanılan Koroner Arter Alanları*.



*Kaynak:Committee on nuclear cardiology: Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. J Nuc Cardiol 1999;6;G49-G84 (69).

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 69 hastadan elde edilen veriler değerlendirilmeden önce tüm olguların demografik özellikleri Tablo 9'da özetlenmiştir:

Tablo 9: Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri.

CİNSİYET:	
Ortalama Yaş:	64
Erkek:	42 (%61)
Kadın:	27 (%39)
KORONER RİSK FAKTÖRLERİ:	
Aile Hikayesi:	28 (%41)
Sigara İçimi:	35 (%51)
Diabetes Mellitus:	22 (%32)
Hiperlipidemi:	44 (%64)
Hipertansiyon:	49 (%71)
ANAMNEZ:	
Geçirilmiş MI:	24 (%35)
Angina:	43 (%62)
İLAÇ KULLANIMI:	
Digital:	7 (%10)
Ca Kanal Blokörü:	18 (%26)
β Blokör:	19 (%28)
Nitrat:	24 (%35)
ACE inhibitörü:	22 (%32)

Tablo 10: Olgulara ait yaş-frekans tablosu.

Frequencies

Statistics

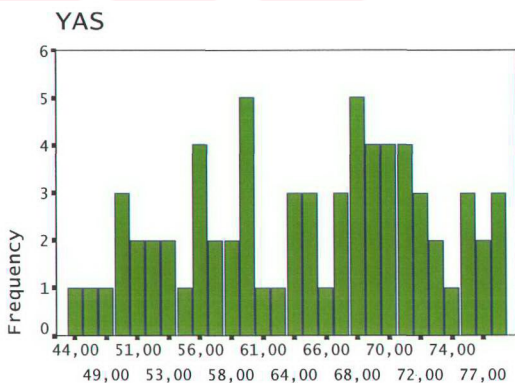
YAŞ

N	Valid	69
	Missing	0
Mean		64,0290
Median		66,0000
Std. Deviation		8,9459
Variance		80,0286
Range		35,00
Minimum		44,00
Maximum		79,00

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Variance
YAŞ	69	35,00	44,00	79,00	64,0290	8,9459	80,029
Valid N (listwise)	69						

Grafik 1: Olgulara ait yaş-frekans grafiği.

YAS

Tablo 11: Olgulara ait cinsiyet-frekans tablosu.**Frequencies**

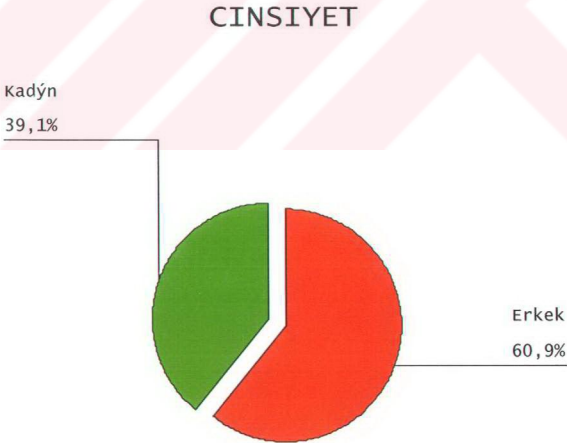
Statistics

CİNSİYET

N	Valid	69
	Missing	0

CİNSİYET

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Erkek	42	60,9	60,9	60,9
	Kadın	27	39,1	39,1	100,0
	Total	69	100,0	100,0	

Grafik 2: Olgulara ait cinsiyet-frekans grafiği.

Çalışma grubuna ait bulguların genel özeti Tablo 12'de özetlenmektedir.

Tablo 12: Çalışma grubuna ait bulguların genel özeti.

No	BULGULAR:			
1.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK		
	MPS:	1:2-0,2:2-0,3:2-0,4:3-0,7:3-2, 8:3-1,9:2-0,10:3-1,13:4-4,14:4-4,15:4-4,16:4-4		
	ANJİO:	LAD:1. DİAGONAL SONRASI TOTAL OKLUDE; LCX:PROKSİMAL ARDIŞIK 3 LEZYON (%80) ; RCA: PROKSİMAL ÖNEMLİ LEZYON		
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P: 7.Dk SİS. KAN P:
		62	65	170/80 160/90
2.	EKG:	V4-5-6:ST DEPR.'DA 1-1.5 mm ARTIŞ; DIII: 1 mm ST DEPR.		
	MPS:	1:2-0,4:3-1,7:2-0,10:3-1,16: 2-0		
	ANJİO:	LAD: PROKSİMALDE %85 ARDIŞIK 2 LEZYON, 2. DİAGONAL ÖNCESİ %80-90 DARLIK; LCX: BAŞINDA %90 DARLIK; LCX: MİD PORTİONDA %70-80 MULTİPLE DARLIK; RCA:BAŞINDAN İTİBAREN TAM TIKALI		
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P: 7.Dk SİS. KAN P:
		94	115	180/110 180/110
3.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK		
	MPS:	4:3-2,5:3-2,10:3-2,11:3-2,16:4-4,17:4-4		
	ANJİO:	RCA: PROKSİMALDE %50 DARLIK		
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P: 7.Dk SİS. KAN P:
		57	65	145/85 145/85
4.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK		
	MPS:	4:2-0,10:2-0,16:2-1		
	ANJİO:	LAD:PROKSİMALDE %80 DARLIK; LCX: PROKSİMALDE %75-80 DARLIK, SİNOATRİAL DALINDAN SONRA %80 ARDIŞIK İKİ LEZYON; RCA: SAĞ VENTRİKÜL DALI SONRASI %90 DARLIK; DİSTALİNDE TOTAL TIKANIKLIK		
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P: 7.Dk SİS. KAN P:
		67	92	170/80 140/80
5.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK		
	MPS:	1:2-0,2:2-2,3:2-2,4:2-1,7:3-2,8:3-2,9:3-2,10:3-2,13:4-4,14:3-3,15:3-3,16:4-4		
	ANJİO:	LAD: 1, DİAGONAL SONRASI TOTAL OKLUDE		
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P: 7.Dk SİS. KAN P:
		60	67	110/75 120/80
6.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK		
	MPS:	1:2-0,2:2-0,3:2-0,4:2-0,7:2-0,8:2-0,9:2-0,10:2-0,13:3-0,14:3-2,15:2-0,16:2-0		
	ANJİO:	LAD: PROKSİMALDE %40-50'LİK DİFFÜZ LEZYON ; LCX: PROKSİMALDE %80 DARLIK; 1. OM'DAN SONRASI DİFFÜZ PLAKLI VE 1. OM'DA %60 DARLIK ; RCA: AKUT MARGİNALİS DALINDAN SONRA %50 DARLIK		
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P: 7.Dk SİS. KAN P:
		65	80	130/85 120/80
7.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK		
	MPS:	NORMAL MYOKARD PERFÜZYONU		
	ANJİO:	NORMAL KORONER ANJİOGRAM		
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P: 7.Dk SİS. KAN P:
		97	101	160/110 160/110
8.	EKG:	V1-2-3: ST YÜKS.'DE 1-2 mm ARTIŞ; DII-DIII; aVF: 1 mm ST DEPR.		
	MPS:	2:4-4,3:2-0,5:2-0,7:4-1,8:3-1,9:2-0,11:2-0,12:2-2,13:4-4,14:4-4,15:2-0,17:2-0,18:2-2		
	ANJİO:	LAD: 1. DİAGONAL ÖNCESİ %80 DARLIK		
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P: 7.Dk SİS. KAN P:
		93	105	140/95 150/100
9.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK		
	MPS:	5:3-1,11:3-1		
	ANJİO:	NORMAL KORONER ANJİOGRAM		
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P: 7.Dk SİS. KAN P:
		81	105	140/90 140/90

10.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	NORMAL MYOKARD PERFÜZYONU			
	ANJİO:	NORMAL KORONER ANJİOGRAM			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI: 61	7.Dk KALP HIZI: 82	0. Dk SİS. KAN P: 160/90	7.Dk SİS. KAN P: 195/110
11.	EKG:	V2-3-4: 1 mm. ST DEPRESYONU			
	MPS:	1:2-0,2:2-0,3:2-0,4:2-0,7:2-0,8:2-0,9:2-0,10:2-0,14:2-0,15:2-0,16:2-0			
	ANJİO:	LAD: TOTAL OKLUDE; LCX: 2. OM BAŞINDA %60 DARLIK; RCA: SAĞ VENTRİKÜL DALINDAN SONRA % 90 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI: 57	7.Dk KALP HIZI: 94	0. Dk SİS. KAN P: 155/100	7.Dk SİS. KAN P: 160/90
12.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	1:2-0,2:2-0,3:3-0,4:3-2,5:3-2,7:3-1,8:2-0,9:3-0,10:3-2,11:3-2,12:2-1,13:3-2,14:2-0,15:3-0,16:3-2,17:3-2,18:3-2			
	ANJİO:	LAD: 1. SEPTAL VE 1. DİAGONAL DAL AYRIMINDA %70 PLAK; LCX: PROKSİMALDE %70 DARLIK; 1. OM SONRASI %80 DARLIK, 1.OM BAŞINDA %70 DARLIK; RCA: DİSTAL %70 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI: 87	7.Dk KALP HIZI: 90	0. Dk SİS. KAN P: 115/75	7.Dk SİS. KAN P: 110/70
13.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	4:2-0,5:2-0,10:2-0,11:2-0,16:2-0,17:2-0			
	ANJİO:	RCA: %50 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI: 55	7.Dk KALP HIZI: 75	0. Dk SİS. KAN P: 130/70	7.Dk SİS. KAN P: 135/80
14.	EKG:	V5-6: 2 mm DWNSL. ST DEPR.; DII - aVF: 1 mm ST DEPR.			
	MPS:	1:2-0,2:3-3,3:4-2,4:4-2,5:4-2,7:2-0,8:3-0,9:4-2,10:4-2,11:4-2,13:3-0,14:4-3,15:4-4,16:4-4,17:4-3			
	ANJİO:	LAD: PROKSİMALDE %60'LIK DARLIK, 1. DİAGONAL SONRASI %60 DARLIK; LCX: 1. OM BAŞINDA %50 DARLIK; RCA: KONUS DALI SONRASI TOTAL OKLUDE			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI: 85	7.Dk KALP HIZI: 117	0. Dk SİS. KAN P: 160/80	7.Dk SİS. KAN P: 160/80
15.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	NORMAL MYOKARD PERFÜZYONU			
	ANJİO:	NORMAL KORONER ANJİOGRAM			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI: 45	7.Dk KALP HIZI: 57	0. Dk SİS. KAN P: 130/70	7.Dk SİS. KAN P: 110/50
16.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	5:2-0,7:2-0,10:2-0,11:2-0,13:2-0,16:2-0			
	ANJİO:	LAD: MİD SEVİYEDE %60 DARLIK; RCA: PROKSİMALDE %50 DARLIK VE PDA MİD SEVİYEDE %50 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI: 60	7.Dk KALP HIZI: 78	0. Dk SİS. KAN P: 140/90	7.Dk SİS. KAN P: 130/80
17.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	3:2-0,4:2-0,9:2-0			
	ANJİO:	LAD: 1. DİAGONAL PROKSİMALİNDE %70 DARLIK; LCX: 1. OM SONRASI %60 DARLIK, 1. OM 2 DALA AYRILIRKEN ÇATALDA %70 DARLIK MEVCUT; RCA: MİD SEVİYEDE %80 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI: 70	7.Dk KALP HIZI: 78	0. Dk SİS. KAN P: 170/100	7.Dk SİS. KAN P: 160/90
18.	EKG:	V4-5-6: 1,5 mm ST DEPR.			
	MPS:	3:2-0			
	ANJİO:	RCA: MİD %90 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI: 64	7.Dk KALP HIZI: 93	0. Dk SİS. KAN P: 125/80	7.Dk SİS. KAN P: 140/90

19.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	NORMAL MYOKARD PERFÜZYONU			
	ANJİO:	NORMAL KORONER ANJİOGRAM			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		81	101	130/70	130/90
20.	EKG:	V3-4: 1 mm ST DEPR.			
	MPS:	NORMAL MYOKARD PERFÜZYONU			
	ANJİO:	NORMAL KORONER ANJİOGRAM			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		85	120	160/90	170/100
21.	EKG:	V5-6: 1.5 mm DWNSL. ST DEPR.; DIII: 1mm DWNSL. ST DEPR.			
	MPS:	1:2-0,4:3-0,6:2-0,8:2-0,7:3-0,10:2-0,11:2-0,12:2-0,13:3-0,17:2-0,18:3-0			
	ANJİO:	NORMAL KORONER ANJİOGRAM			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		93	89	190/110	190/90
22.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	1:2-0,4:3-0,5:3-2,6:2-0,7:2-0,10:3-1,11:3-2,12:2-0,13:2-0,16:3-1,17:3-2,18:2-0			
	ANJİO:	LAD: %50-60 DARLIK; LCX: MİDDE %80 DARLIK; RCA: MİDDE %80 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		71	81	130/90	130/90
23.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	7:2-2,13:2-2			
	ANJİO:	LAD: 1. DIAGONAL ÖNCESİ %40-50 UZUN LEZYON; LCX: 1. OM SONRASI %70 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		80	92	190/100	170/80
24.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	1:3-0,4:2-0,5:3-0,6:3-0,7:3-2,10:3-0,11:3-0,12:3-2,13:3-3,16:3-0,17:3-2,18:3-3			
	ANJİO:	LAD: MİD DÜZEYDE %70 DARLIK; RCA: PROKSİMALDE %80 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		73	87	150/95	140/80
25.	EKG:	V4: 1 mm UPSLP. ST DEPR.; V5: 1 mm ST DEPR.			
	MPS:	1:2-0,4:3-3,5:3-3,6:2-0,7:2-0,10:3-2,11:2-0,12:2-0,13:2-0,16:3-2,17:2-0,18:2-0			
	ANJİO:	LAD: 1. DIAGONAL SONRASI %85 UZUN LEZYON, 1. DIAGONALDE %70'LİK İKİ DARLIK; LCX: 2. OM'DA %80 DARLIK; RCA: PDA BAŞINDA %60 VE %90 İKİ DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		95	111	155/80	140/80
26.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	3:2-0,4:2-0,9:2-0,10:2-0			
	ANJİO:	LAD: 2. DIAGONAL DAL BAŞINDA %70-80 DARLIK; LCX: 2. OM PROKSİMALİNDE %40-50 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		56	68	150/90	130/80
27.	EKG:	DI: 1 mm ST DEPR.; DII: 2.5 mm ST DEPR.; DIII: 1.5 mm ST DEPR.; V3: 1.5 mm ST DEPR.; V4-5-6: 2 mm ST DEPR.			
	MPS:	1:3-0,2:3-0,4:2-0,7:3-0,8:3-0,9:2-0,10:3-0,13:3-0,14:3-0,15:3-0,16:3-0			
	ANJİO:	LAD: 2. OM PROKSİMALİNDE %40-50 DARLIK; LCX: 1. OM BAŞINDA %50 DARLIK; RCA: OSTİAL %60, PDA'DA %80 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		90	115	180/110	150/90

28.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	10:2-0,11:2-0,16:2-0,17:2-0			
	ANJİO:	LAD: 1. DIAGONAL ÖNCESİ %60 DARLIK, LAD DİSTALİNDE %70 DARLIK; RCA: PROKSİMALDE %70 DARLIK, PDA BAŞINDA %70 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		73	90	160/80	130/70
29.	EKG:	V3: 1 mm ST DEPR.			
	MPS:	7:2-1,13:3-1			
	ANJİO:	LAD: PROKSİMAL VE MİD SEVİYEDE %60-70 DARLIK, 1. DIAGONAL BAŞINDA %70 DARLIK; LCX: MİD SEVİYEDE %50 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		74	97	190/85	180/80
30.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	4:3-2,7:3-1,8:3-1,9:3-2,10:3-3,13:3-2,14:3-2,15:3-2,16:4-4			
	ANJİO:	LAD: PROKSİMALDE %95 SEGMENTER DARLIK, 2. DIAGONAL SONRASI TOTAL OKLÜDE; LCX: 2. OM ÖNCESİNDE %80 DARLIK, 1. OM BAŞINDA %90 DARLIK; RCA: SAĞ VENTRİKÜL DALI ÇIKTIĞI YERDE %60 DARLIK, CRUX'DA %70 DARLIK, PDA'DA %50 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		58	73	165/90	150/75
31.	EKG:	V4-5-6: 1 mm ST DEPR.			
	MPS:	11:2-0,12:2-0,17:2-0,18:2-0			
	ANJİO:	LAD: PROKSİMALDE %70 DARLIK, Dİİ SONRASI %80, DİSTALDE %80 DARLIK; LCX: OMİİ ÖNCESİNDE %60 DARLIK; RCA: PROKSİMALDE %60, DİSTALDE %70, PDA BAŞINDA %70 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		89	107	170/110	175/100
32.	EKG:	Dİİ: 1 mm ST DEPR; V5-6: 1 mm DWNSLP. ST DEPR.			
	MPS:	7:3-2,11:2-0,12:2-0,13:3-2,16:2-0,17:2-0,18:2-0			
	ANJİO:	NORMAL KORONER ANJİOGRAM			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		57	71	170/90	170/90
33.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	4:3-2,5:3-2,10:2-0,11:2-0,16:3-0,17:3-0			
	ANJİO:	LCX: PROKSİMAL %90 SEGMENTER DARLIK; RCA: KONUS DALI SONRASI TOTAL OKLÜDE			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		70	84	125/80	115/70
34.	EKG:	V4: 2 mm ST DEPR.			
	MPS:	1:2-0,4:4-4,5:4-4,6:2-0,7:2-0,10:4-3,11:3-2,12:2-0,13:2-0,16:2-0,17:2-0,18:2-0			
	ANJİO:	LAD: 1. DIAGONAL SONRASI %70'LİK TUBULER LEZYON; LCX: 2. OM SONRASI TOTAL OKLÜDE; RCA: MİD KESİMDE %80 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		109	117	210/110	205/80
35.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	NORMAL MYOKARD PERFÜZYONU			
	ANJİO:	LAD: MİD PORTIONDA %70 DARLIK, %50-60 ARDIŞIK İKİ LEZYON; LCX: 1. OM SONRASI %50 DARLIK, 2. OM ÇIKIŞINDAN İTİBAREN TOTAL OKLÜDE			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		72	94	150/90	150/90
36.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	13:2-0,17:2-0,18:2-0			
	ANJİO:	RCA: PROKSİMAL %50 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		73	105	200/110	210/100

37.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	NORMAL MYOKARD PERFÜZYONU			
	ANJİO:	NORMAL KORONER ANJİOGRAM			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.DK KALP HIZI: 73	7.DK KALP HIZI: 89	0. Dk SİS. KAN P: 120/80	7.Dk SİS. KAN P: 110/80
38.	EKG:	V2: 1 mm ST DEPR.; V3: 2 mm ST DEPR.			
	MPS:	4:4-3,5:3-2,10:4-3,11:3-2,16:4-3			
	ANJİO:	LAD: PROKSİMALDE %70-80 DARLIK, 1. DİAGONAL SONRASI %70 DARLIK; LCX: PROKSİMALDE %50 DARLIK; RCA: MİD KESİMDE %70 DARLIK, PDA BAŞINDA %70 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI: 82	7.DK KALP HIZI: 111	0. Dk SİS. KAN P: 140/90	7.Dk SİS. KAN P: 150/100
39.	EKG:	V4-5-6: 2,5 mm ST DEPR.			
	MPS:	4:2-0,5:2-0,10:2-0,11:2-0			
	ANJİO:	LAD: 1. DİAGONAL SONRASI %50 DARLIK ; LCX: 1. OM SONRASI %70 DARLIK; RCA: MİD DÜZEYDE %50 DARLIK, PDA BAŞINDA %70 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI: 76	7.Dk KALP HIZI: 89	0. Dk SİS. KAN P: 150/100	7.Dk SİS. KAN P: 150/100
40.	EKG:	V2: 1 mm ST DEPR.; V3: 1,5 mm ST DEPR.; V4: 2 mm ST DEPR.; V5-6: 1mm HOR. ST DEPR.			
	MPS:	1:2-0,5:2-0,6:3-0,7:2-0,11:3-0,12:3-0,13:2-0,17:3-0,18:3-0			
	ANJİO:	LAD: PROKSİMALDE %90 DARLIK, DİSTALDE %40 DARLIK; LCX: 1. OM SONRASI TAM TIKALI; RCA: CRUX'DA %60 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI: 135	7.Dk KALP HIZI: 164	0. Dk SİS. KAN P: 180/110	7.Dk SİS. KAN P: 170/105
41.	EKG:	ANLAMLIL EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	NORMAL MYOKARD PERFÜZYONU			
	ANJİO:	NORMAL KORONER ANJİOGRAM			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI: 92	7.Dk KALP HIZI: 100	0. Dk SİS. KAN P: 170/100	7.Dk SİS. KAN P: 150/100
42.	EKG:	V4-5-6: 1 mm DWNSLP. ST DEPR.			
	MPS:	4:4-2,5:4-2,6:2-0,10:4-2,11:4-2,12:3-0,16:4-2,17:4-2,18:3-0			
	ANJİO:	LAD: 1.DİAGONALÇIKIŞINDA %85, 2.DİAGONAL ÖNCESİ %85 DARLIK; LCX: 1. OM SONRASI %90, 2. OM ÇIKTIĞI YERDE %90 DARLIK; RCA: PROKSİMAL %60-70, SAĞ VENTRİKÜL DALI ÇIKIŞ YERİNDE %80-85 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI: 65	7.Dk KALP HIZI: 72	0. Dk SİS. KAN P: 115/80	7.Dk SİS. KAN P: 110/80
43.	EKG:	V4-5-6: 1 mm ST DEPR.			
	MPS:	4:1-3			
	ANJİO:	RCA: MİD %70 VE %40'LIK ARDIŞIK İKİ LEZYON			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI: 51	7.Dk KALP HIZI: 70	0. Dk SİS. KAN P: 170/110	7.Dk SİS. KAN P: 170/80
44.	EKG:	V5-6: 1 mm ST DEPR.			
	MPS:	1:3-0,2:3-0,3:3-0,4:3-0,5:3-0,7:3-0,8:3-0,9:3-0,10:3-0,11:3-0,12:2-0,13:3-0,14:3-0,15:3-0,16:4-0,17:3-0,18:3-0			
	ANJİO:	LAD: 1. DİAGONAL ÖNCESİ %80 DARLIK, DİSTAL %50 DARLIK; LCX: %70 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI: 85	7.Dk KALP HIZI: 93	0. Dk SİS. KAN P: 210/110	7.Dk SİS. KAN P: 200/90
45.	EKG:	V5-6: 1.5 mm DWNSLP. ST DEPR.			
	MPS:	4:2-0,5:2-0,10:2-0,11:2-0			
	ANJİO:	LAD: 1. DİAGONAL SONRASI %50 DARLIK; LCX: 1. OM BAŞINDA %70, 1. OM SONRASI CX MİD BÖLGEDE %80 DARLIK, 2. OM BAŞINDA %60 DARLIK; RCA: PROKSİMALDE %70, SAĞ VENTRİKÜL DALI SONRASI %60 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI: 70	7.Dk KALP HIZI: 98	0. Dk SİS. KAN P: 160/80	7.Dk SİS. KAN P: 180/100

46.	EKG:	ANLAMLI EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	1:4-0,2:4-0,3:4-0,4:2-0,7:4-0,8:4-0,9:4-0,10:3-0,13:4-0,14:4-0,15:4-0,16:4-0			
	ANJİO:	LAD: PROKSİMAL TOTAL OKLÜDE; LCX: 1. OM SONRASI %95 DARLIK ; RCA: PROKSİMALDE TOTAL OKLÜDE			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		64	82	135/80	135/80
47.	EKG:	ANLAMLI EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	NORMAL MYOKARD PERFÜZYONU			
	ANJİO:	NORMAL KORONER ANJIOGRAM			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		76	99	165/90	160/80
48.	EKG:	V3-4-5: 1 mm ST DEPR.			
	MPS:	4:2-0,5:2-0,10:2-0,11:2-0			
	ANJİO:	LCX: 2. OM'DA %80 LEZYON ; RCA: DISTALDE %70 LEZYON			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		98	112	170/80	170/80
49.	EKG:	DI: 1 mm ST DEPR.; V2-3: 1 mm ST DEPR.; V4-5: 2 mm DWNSLP. ST DEPR.; V6: 1.5 mm DWNSLP. ST DEPR.			
	MPS:	1:2-0,4:3-2,5:2-0,6:3-0,,7:2-0,10:3-0,11:2-0,12:3-0,16:3-0,17:2-0			
	ANJİO:	LAD: 1. DİAGONAL ÖNCESİ %70 DARLIK; 1. SEPTAL BAŞINDA %90 DARLIK, 1. OM'DA %70 DARLIK; RCA: %80 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		104	122	180/95	180/95
50.	EKG:	ANLAMLI EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	4:2-2,5:3-2,10:2-2,11:3-2,14:3-2,15:3-2,16:3-3,17:3-3			
	ANJİO:	LAD: 1. SEPTAL SONRASI TOTAL OKLÜDE; 1. DİAGONAL BAŞINDA %80 DARLIK; LCX: PROKSİMALDE TOTAL OKLÜDE; RCA: DİFFÜZ HASTA; PDA BAŞINDA %80 UZUN LEZYON			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		78	73	120/70	120/70
51.	EKG:	ANLAMLI EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	1:2-0,4:2-0,7:2-0,10:2-0,13:2-0,16:2-0			
	ANJİO:	LAD: %50 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		59	93	155/90	155/85
52.	EKG:	ANLAMLI EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	4:2-0,5:2-0,10:2-0,11:2-0,16:2-0,17:2-0			
	ANJİO:	LAD: 1. DİAGONAL SONRASI %50 DARLIK; LCX: 1. OM SONRASI %60-70 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		76	99	190/110	180/100
53.	EKG:	ANLAMLI EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	4:4-3,10:3-,16:3-0			
	ANJİO:	RCA: PROKSİMALDE %90 DARLIK; SAĞ VENTRİKÜL DALINDAN SONRASI TOTAL OKLÜDE			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		97	113	155/100	155/100
54.	EKG:	ANLAMLI EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	4:2-0,7:2-0,10:3-0,11:2-0,13:3-2,14:3-2,16:3-2,17:3-2,18:3-2			
	ANJİO:	LAD: PROKSİMALİ TOTAL TIKALI; LCX: 1. OM MİD %90 DARLIK; DİSTALİNDE SUBTOTAL DARLIK; RCA: %50-60 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		65	100	160/100	150/100

55.	EKG:	ANLAMLI EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	1:3-0,2:2-0,3:2-0,4:3-0,7:3-0,8:2-1,9:2-0,10:3-0,12:2-0,13:3-0,14:4-4,15:2-0,16:3-0,18:2-0			
	ANJİO:	LAD: % 50 DARLIK; 1. OM %100; 2. OM %90 DARLIK; LCX: %60 DARLIK; RCA: MİD %40; DİSTAL %90 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		85	104	160/90	140/90
56.	EKG:	ANLAMLI EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	NORMAL MYOKARD PERFÜZYONU			
	ANJİO:	NORMAL KORONER ANJIOGRAM			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		82	92	160/80	150/80
57.	EKG:	ANLAMLI EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	3:2-0,4:2-0,8:3-0,9:3-0,10:2-0,14:3-0,15:3-0,16:3-0			
	ANJİO:	LAD: MİD DÜZEYDE TAM TIKALI; 1. DİAGONALDE %80 DARLIK; RCA: MİD DÜZEYDE TAM TIKALI			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		71	88	165/80	150/75
58.	EKG:	ANLAMLI EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	NORMAL MYOKARD PERFÜZYONU			
	ANJİO:	NORMAL KORONER ANJIOGRAM			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		50	72	115/60	110/65
59.	EKG:	ANLAMLI EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	NORMAL MYOKARD PERFÜZYONU			
	ANJİO:	NORMAL KORONER ANJIOGRAM			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		67	82	150/85	110/70
60.	EKG:	ANLAMLI EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	NORMAL MYOKARD PERFÜZYONU			
	ANJİO:	NORMAL KORONER ANJIOGRAM			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		71	94	190/100	200/110
61.	EKG:	ANLAMLI EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	7:2-3,13:4-4,18:4-4			
	ANJİO:	LAD: 1. SEPTAL DAL SONRASI %90 DARLIK; MİD SEVİYEDE %70 VE DİSTAL %70 DARLIK; 1. DİAGONAL DAL ÜZERİNDE %80 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		80	111	120/85	125/85
62.	EKG:	ANLAMLI EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	14:2-0,15:2-0,16:2-0,17:3-3,18:3-3			
	ANJİO:	LAD: 2. DİAGONAL SONRASI %80 DARLIK; LCX: 2. OM SONRASINDA %60 DARLIK; RCA: SAĞ VENTRİKÜL DALI SONRASI %50 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		76	103	150/70	150/70
63.	EKG:	ANLAMLI EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	1:2-0,3:2-0,4:4-4,5:4-4,6:2-0,7:2-0,9:2-0,10:4-3,11:2-0,12:2-0,13:2-0,15:2-0,16:2-0,17:2-0,18:2-0			
	ANJİO:	LAD: 1. DİAGONAL AYRIMINDA %70 DARLIK; 1. DİAGONAL BAŞINDA %80 DARLIK ; RCA:PROKSİMALDE %50 DARLIK, CRUX'DA %70 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		63	77	210/100	120/85

64.	EKG:	ANLAMLI EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	1:2-0,2:3-1,3:3-1,4:3-0,7:2-0,8:3-1,9:3-1,10:3-0,13:2-0,14:3-1,15:3-1,16:3-0			
	ANJİO:	LAD: HEMEN BAŞINDA %100 TIKALI; LCX: OM1'DE %80 DARLIK ; OM 2 DALI AYRILDIKTAN SONRA %80 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		72	100	140/80	130/70
65.	EKG:	ANLAMLI EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	NORMAL MYOKARD PERFÜZYONU			
	ANJİO:	NORMAL KORONER ANJIOGRAM			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		62	94	150/85	140/85
66.	EKG:	ANLAMLI EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	1:2-0,2:2-0,3:2-0,4:2-0,5:3-0,6:3-0,7:2-0,8:2-0,9:2-0,10:2-0,11:3-0,12:3-0,13:2-0,14:2-0,15:2-0,16:2-0,17:2-0,18:2-0			
	ANJİO:	LAD: D1'DE %70; LCX: OM1 SONRASI %80; MİD %98 DARLIK; RCA: CONUS SONRASI %70 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		85	109	180/100	150/100
67.	EKG:	ANLAMLI EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	3:3-1,4:3-1,9:3-1,10:3-1,15:3-1,16:3-1			
	ANJİO:	LAD: MİD DÜZEYDE %70 DARLIK ; LCX: PROKSİMALDE %80 DARLIK; RCA: DİSTALİNDE %70-80 DARLIK, PDA BAŞINDA %60-70 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		80	81	205/100	160/95
68.	EKG:	ANLAMLI EKG DEĞİŞİKLİĞİ YOK			
	MPS:	1:2-0,3:2-0,4:2-0,6:3-2,9:2-0,10:2-0,15:2-0,16:2-0			
	ANJİO:	LAD: 1. DİAGONAL SONRASI %60 DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		55	64	130/80	130/80
69.	EKG:	DII: 1 mm ST DEPR.; AVF: 1 mm ST DEPR.			
	MPS:	1:2-0,6:2-0,7:2-0,12:2-0,13:2-0,18:2-0			
	ANJİO:	LAD: 1. DİAGONAL ÇIKIŞINDA %40-50 DARLIK, 1. DİAGONAL %80-90 OSTIAL DARLIK			
	HEMODİNAMİK BULGULAR:	0.Dk KALP HIZI:	7.Dk KALP HIZI:	0. Dk SİS. KAN P:	7.Dk SİS. KAN P:
		89	104	165/80	130/70

Olgulara ait hemodinamik değişiklikler Tablo 13'de belirtilmiştir:

Tablo 13: Çalışmaya dahil edilen hastalarda izlenen hemodinamik değişikliklerin özeti.

İstirahat Dönemindeki (0.dk) Hemodinamik Bulgular:	
Ortalama Kalp Hızı:	75
Ortalama Sistolik Kan Basıncı:	157
Ortalama Diastolik Kan Basıncı:	89
Ortalama Rate Pressure Product Değeri:	11845
Stress Dönemindeki (7.dk) Hemodinamik Bulgular:	
Ortalama Kalp Hızı:	93
Ortalama Sistolik Kan Basıncı:	150
Ortalama Diastolik Kan Basıncı:	86
Ortalama Rate Pressure Product Değeri:	14009
Rate Pressure Product Değerinde İzlenen Ortalama Artış:	2427

Tablo 14: Olguların bazal kalp hızı ile ilgili istatistiksel değerler.**Frequencies****Statistics****BAZAL HEART RATE**

N	Valid	69
	Missing	0
Mean		75,2609
Median		73,0000
Std. Deviation		15,8306
Variance		250,6074
Range		90,00
Minimum		45,00
Maximum		135,00

Descriptives**Descriptive Statistics**

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Variance
BAZHR	69	90,00	45,00	135,00	75,2609	15,8306	250,607
Valid N (listwise)	69						

Tablo 15: Olguların 7. dk kalp hızı ile ilgili istatistiksel bilgiler.**Frequencies**

Statistics

STRESS HEART RATE

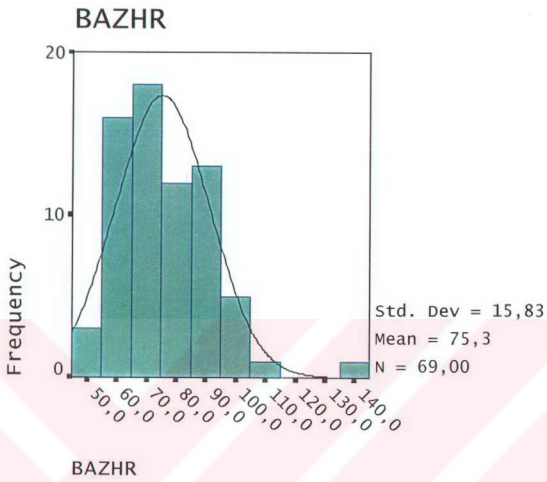
N	Valid	69
	Missing	0
Mean		93,2029
Median		93,0000
Std. Deviation		17,8099
Variance		317,1935
Range		107,00
Minimum		57,00
Maximum		164,00

Descriptives

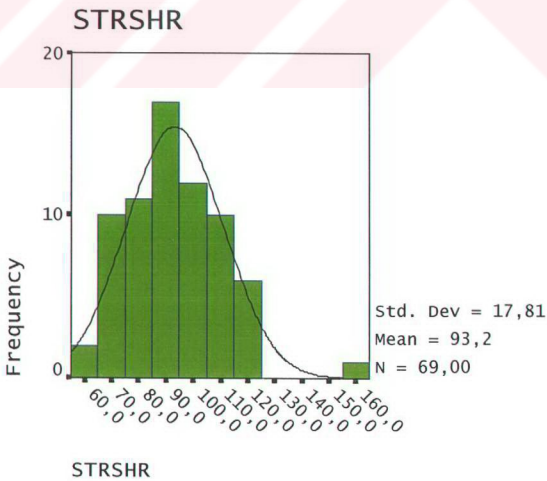
Descriptive Statistics

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Variance
STRSHR	69	107,00	57,00	164,00	93,2029	17,8099	317,194
Valid N (listwise)	69						

Grafik 3: Olguların bazal kalp hızı ile ilgili grafik.



Grafik 4: Olguların 7. dk kalp hızı ile ilgili grafik.



Tablo 16: Olguların bazal sistolik kan basıncı ile ilgili istatistiksel bilgiler.

Frequencies

Statistics

BAZAL SISTOLİK KAN P

N	Valid	69
	Missing	0
Mean		157,1014
Median		160,0000
Std. Deviation		25,0940
Variance		629,7101
Range		100,00
Minimum		110,00
Maximum		210,00

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Variance
BAZHR	69	90,00	45,00	135,00	75,2609	15,8306	250,607
Valid N (listwise)	69						

Tablo 17: Olguların bazal diastolik kan basıncı ile ilgili istatistiksel bilgiler.

Frequencies

Statistics

BAZAL DİASTOLİK KAN P

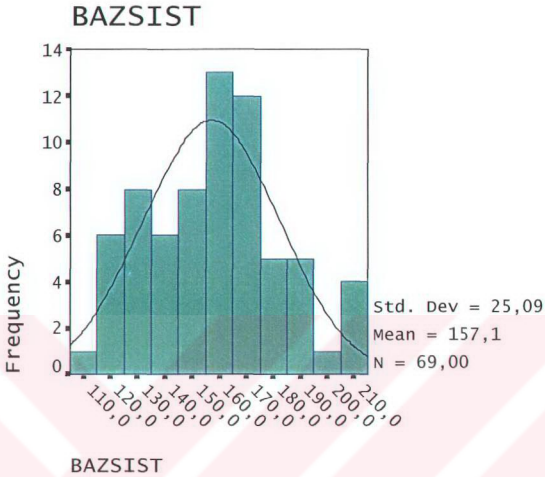
N	Valid	69
	Missing	0
Mean		89,8551
Median		90,0000
Std. Deviation		12,4549
Variance		155,1257
Range		50,00
Minimum		60,00
Maximum		110,00

Descriptives

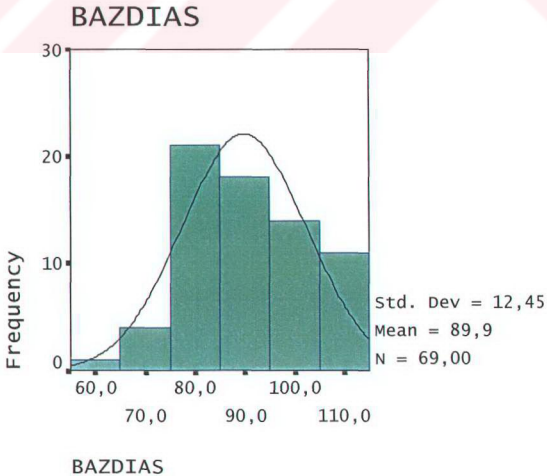
Descriptive Statistics

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Variance
BAZDIAS	69	50,00	60,00	110,00	89,8551	12,4549	155,126
Valid N (listwise)	69						

Grafik 5: Olguların bazal sistolik kan basınçları ile ilgili grafik.



Grafik 6: Olguların bazal diastolik kan basınçları ile ilgili grafik.



Tablo 18: Olguların 7. dk sistolik kan basıncı ile ilgili istatistiksel bilgiler.

Frequencies

Statistics

STRESS SISTOLIK KAN P

N	Valid	69
	Missing	0
Mean		150,0000
Median		150,0000
Std. Deviation		24,7487
Variance		612,5000
Range		100,00
Minimum		110,00
Maximum		210,00

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Variance
STRSSIS	69	100,00	110,00	210,00	150,0000	24,7487	612,500
Valid N (listwise)	69						

Tablo 19: Olguların 7. dk diastolik kan basıncı ile ilgili istatistiksel bilgiler.

Frequencies

Statistics

STRESS DIASTOLIK KAN P

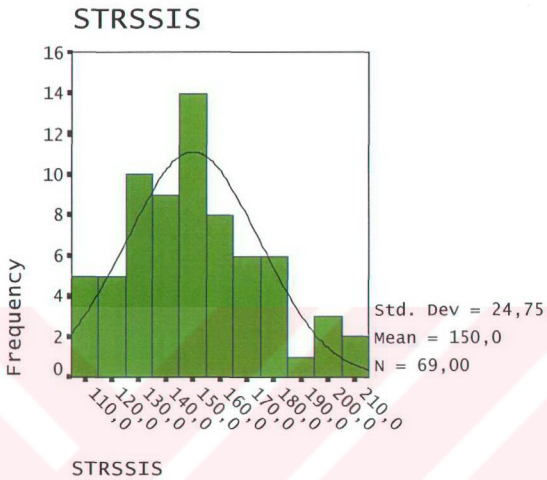
N	Valid	69
	Missing	0
Mean		86,3043
Median		85,0000
Std. Deviation		11,8400
Variance		140,1854
Range		60,00
Minimum		50,00
Maximum		110,00

Descriptives

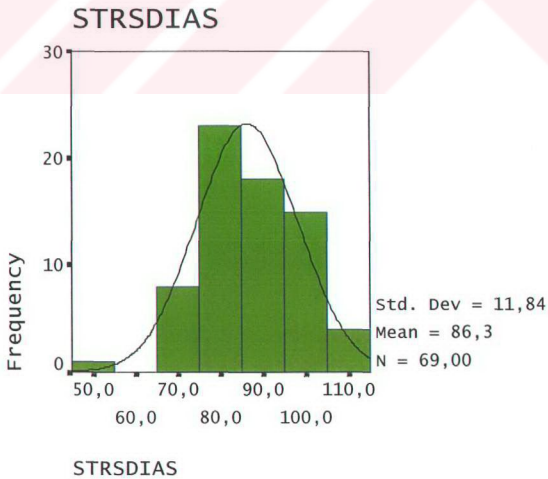
Descriptive Statistics

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Variance
STRSDIAS	69	60,00	50,00	110,00	86,3043	11,8400	140,185
Valid N (listwise)	69						

Grafik 7: Olguların 7. dk sistolik kan basınçları ile ilgili grafik.



Grafik 8: Olguların 7. dk diastolik kan basınçları ile ilgili grafik.



Tablo 20: Olguların bazal Rate Pressure Product değerleri ile ilgili İstatistiksel bilgiler.

Frequencies

Statistics

BAZAL RATE PRESSURE PRODUCT

N	Valid	69
	Missing	0
Mean		11845,8696
Median		11340,0000
Std. Deviation		3653,0975
Variance		13345121,2916
Range		18550,00
Minimum		5750,00
Maximum		24300,00

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Variance
BAZRPP	69	18550,00	5750,00	24300,00	11845,8696	3653,0975	13345121,292
Valid N (listwise)	69						

Tablo 21: Olguların 7. dk Rate Pressure Product (sistolik kan basıncı x kalp hızı) değerleri ile ilgili istatistiksel bilgiler.

Frequencies

Statistics

STRESS RATE PRESSURE PRODUCT

N	Valid	69
	Missing	0
Mean		14009,7101
Median		13520,0000
Std. Deviation		4155,0192
Variance		17264184,4736
Range		21610,00
Minimum		6270,00
Maximum		27880,00

Descriptives

Descriptive Statistics

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Variance
STRSRPP	69	21610,00	6270,00	27880,00	14009,7101	4155,0192	17264184,474
Valid N (listwise)	69						

Tablo 22: Olgularda izlenen Rate Pressure Product artış değerleri ile ilgili istatistiksel bilgiler.

Frequencies

Statistics

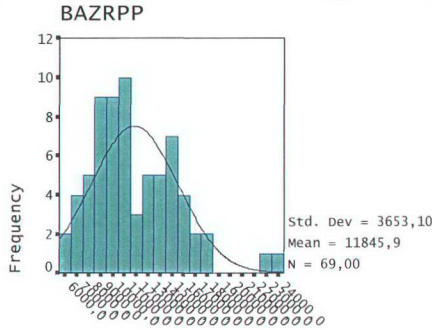
STRESS RATE PRESSURE PRODUCT ARTIŞ

N	Valid	69
	Missing	0
Mean		2427,0290
Median		2160,0000
Std. Deviation		2410,0141
Variance		5808167,8815
Range		15520,00
Minimum		-3440,00
Maximum		12080,00

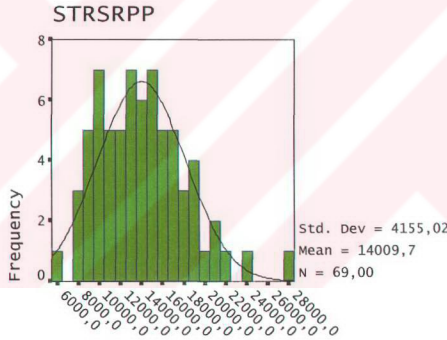
Descriptives

Descriptive Statistics

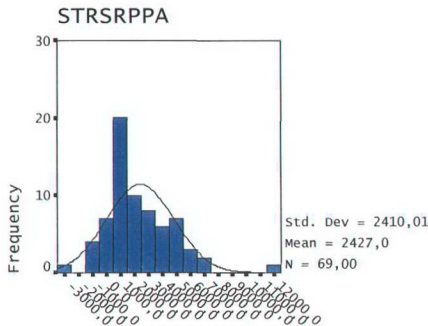
	N	Range	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation	Variance
STRSRPPA	69	15520,00	-3440,00	12080,00	2427,0290	2410,0141	5808167,882
Valid N (listwise)	69						

Grafik 9: Olguların bazal Rate Pressure Product değerleri ile ilgili grafik.

BAZRPP

Grafik 10: Olguların 7. dk Rate Pressure Product değerleri ile ilgili grafik.

STRSRPP

Grafik 11: Olgularda izlenen Rate Pressure Product artış değerleri ile ilgili grafik.

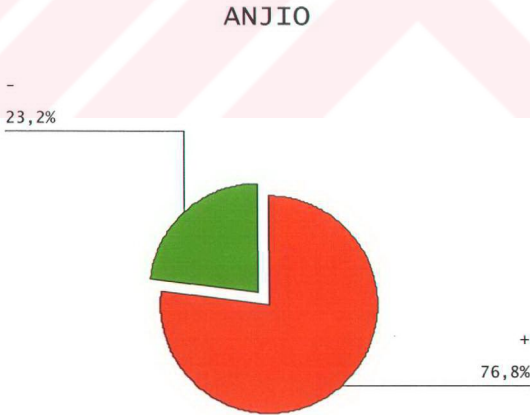
STRSRPPA

Olgulara ait koroner anjiyografi bulguları Tablo 23'de özetlenmiştir.

Tablo 23: Çalışmaya dahil edilen olguların anjiyografik bulgularının özeti.

KORONER ANJİYOĞRAFİ BULGULARININ GENEL OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ:	
Anjio (+):	53 (%77)
Anjio(-):	16 (%23)
TOPLAM	69 (%100)

Grafik 12: Çalışmaya dahil edilen olguların anjiyografi grafiği.



Tablo 26:Çalışmaya dahil edilen olgulara ait (+) ve (-) bulguların genel özeti.

OLGU	EKG	MPS	ANJİO	OLGU	EKG	MPS	ANJİO
1	-	+	+	36	-	+	+
2	+	+	+	37	-	-	-
3	-	+	+	38	+	+	+
4	-	+	+	39	+	+	+
5	-	+	+	40	+	+	+
6	-	+	+	41	-	-	-
7	-	-	-	42	+	+	+
8	+	+	+	43	+	+	+
9	-	+	-	44	+	+	+
10	-	-	-	45	+	+	+
11	+	+	+	46	-	+	+
12	-	+	+	47	-	-	-
13	-	+	+	48	+	+	+
14	+	+	+	49	+	+	+
15	-	-	-	50	-	+	+
16	-	+	+	51	-	+	+
17	-	+	+	52	-	+	+
18	+	+	+	53	-	+	+
19	-	-	-	54	-	+	+
20	+	-	-	55	-	+	+
21	+	+	-	56	-	-	-
22	-	+	+	57	-	+	+
23	-	+	+	58	-	-	-
24	-	+	+	59	-	-	-
25	+	+	+	60	-	-	-
26	-	+	+	61	-	+	+
27	+	+	+	62	-	+	+
28	-	+	+	63	-	+	+
29	+	+	+	64	-	+	+
30	-	+	+	65	-	-	-
31	+	+	+	66	-	+	+
32	+	+	-	67	-	+	+
33	-	+	+	68	-	+	+
34	+	+	+	69	+	+	+
35	-	-	+				

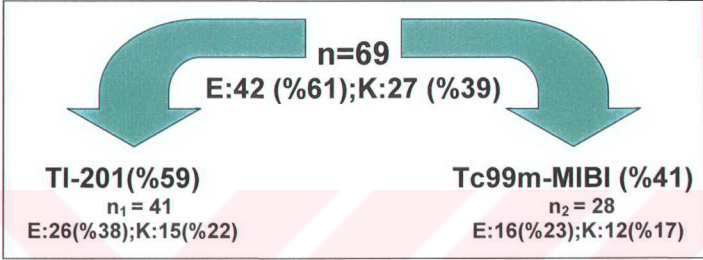
İstatistiksel bulgularımızın hesaplanmasında kaynak olarak kullanılan ve çalışmadaki olgulara yapılan tetkikleri karşılaştırmalı olarak özetleyen genel tablo aşağıdadır.

Tablo 27: Çalışmaya dahil edilen hastalardan elde edilen bulguların genel özeti.

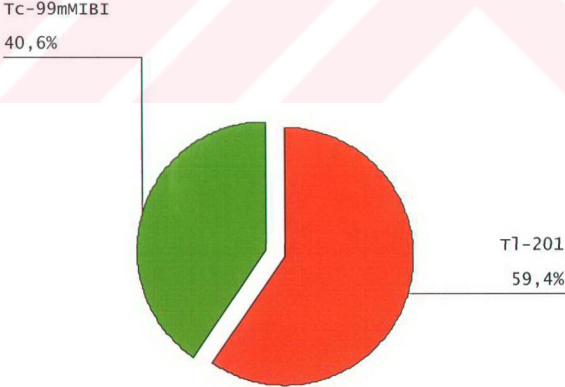
	ANJİO (+)	ANJİO (-)
MPS (+)	52	3
MPS (-)	1	13
<hr/>		
EKG (+)	20	3
EKG (-)	33	13

Çalışmaya dahil edilen olguların kullanılan radyafarmasötik tipi açısından dağılımı aşağıda belirtilmektedir:

Şekil 8: Çalışmaya dahil edilen olguların kullanılan radyafarmasötik tipi açısından dağılımı.



Grafik 15: Çalışmaya dahil edilen olguların kullanılan radyafarmasötik açısından dağılım grafiği.



Radyafarmasötik olarak TI-201 kullanılan olgulardan elde edilen veriler aşağıda belirtilmektedir:

Tablo 28: Çalışmaya dahil edilen hastalardan radyafarmasötik olarak TI-201 kullanılan olguların özeti.

	ANJİO (+)	ANJİO (-)
MPS (+)	30	2
MPS (-)	1	8

Radyafarmasötik olarak Tc99m-MIBI kullanılan olgulardan elde edilen veriler aşağıda belirtilmektedir:

Tablo 29: Çalışmaya dahil edilen hastalardan radyafarmasötik olarak Tc99m-MIBI kullanılan olguların özeti.

	ANJİO (+)	ANJİO (-)
MPS (+)	22	1
MPS (-)	-	5

Tablo 28 ve 29'da ki değerlerin kullanılması ile elde edilen istatistiksel kavramlar aşağıda belirtilmiştir.

A- MPS ve koroner anjiyografi arasındaki ilişki:

	TI-201	Tc99m MIBI
Duyarlılık:	% 97	% 100
Özgüllük:	% 80	% 83
Doğruluk:	% 93	% 96
(+) Öngörü Değeri:	% 94	% 96
(-) Öngörü Değeri:	% 88	% 100

5. TARTIŞMA

Dipiridamol stres ile ilgili yayınlar ilk kez 1978 yılında yayınlanmış, dipiridamol uygulama kılavuzu da ilk kez 1978 yılında tarif edilmiş ve küçük modifikasyonlar ile günümüze dek gelmiştir (18). Farmakolojik stres ajanlarından dipiridamol günümüzde egzersiz stres yapamayan hastalarda, koroner vazodilatasyon oluşturmak için güvenle kullanılmaktadır. Dipiridamol-MPS ile egzersiz-MPS arasında yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, dipiridamol ile yapılan görüntülemelerin duyarlılık ve özgüllüğünün egzersizle yapılanlarla aynı olduğu, buna karşın çalışma esnasında ağrı görülme oranının yarı yarıya azaldığını göstermiştir (5). Yan etki insidansını gösteren literatürde ki en kapsamlı çalışma ise 1995 yılında Jean Lette ve ark.ları tarafından yapılan çok merkezli çalışmadır (61). Bu çalışma toplam 73806 hastayı kapsamakta olup 19 ayrı ülkedeki 59 farklı merkezde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada dipiridamol'un indüklemiş olduğu ciddi nitelikteki yan etkilerin oluşma olasılığının çok düşük olduğu bildirilmiştir (61).

Dipiridamol perfüzyon sintigrafisi için değişik araştırmacılar tarafından elde edilen duyarlılık ve özgüllük oranları Tablo 30'da belirtilmiştir (1).

Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sensitivite (%98) ve spesifite (%81) oranları literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Çalışma grubumuz irdelendiğinde 1 olguda (35 nolu olgu) yanlış negatif, 3 olguda ise (9, 21 ve 32 nolu olgular) yanlış pozitif sonuç izlenmektedir. Bu 4 olgunun tümünde EKO ile sol ventriküler hipertrofisi saptanmıştır.

Farmakolojik stres ile oluşan anlamlı ST segment depresyonu egzersiz stres test sonrası oluşan ST segment depresyonuna kıyasla daha az izlenmektedir (9,44,71). Abreu, Verani ve ark.larının farmakolojik stres ajan olarak adenosin'i kullandıkları ve 607 hastayı kapsayan çalışmalarında ST segment depresyonu görülme sıklığını %12,5 olarak bulmuşlardır (72). Bu çalışmadaki hastaların tümüne koroner anjiyografi uygulanamamıştır. Yine ...

Tablo 30: Dipiridamol Perfüzyon Sintigrafisinin Sensitivite ve Spesifite Oranları.

Çalışma	KAH (+)	KAH (-)	Sens %	Spec %
Albro ⁷¹	51	11	67	91
Ando ⁹⁵	22	20	81	85
Harris ⁹⁶	21	17	90	65
Leppo ⁹	40	20	93	80
Schmoliner ⁹⁷	60	0	95	-
Francisco ⁹⁸	50	35	80-90	67-96
Okada ⁹⁹	23	79	100	100
Walker ¹⁰⁰	57	30	88	87
Sochor ¹⁰¹	149	45	92	81
Laarman ⁷⁸	18	12	89	67
Demangeat ¹⁰²	155	29	95	41
Lam ¹⁰³	110	31	85	71
Total	756	257	86	71

aynı grubun (Nishimura, Verani ve ark.ları) 101 hastayı kapsayan başka bir çalışmada ise tüm hastalara koroner anjiyografi uygulanmış olup ST depresyonu görülme oranı %24 olarak bildirilmiştir (73). Her iki çalışmada da bu olguların MPS'leri incelendiğinde reversible perfüzyon defektleri ile ST segment depresyonu arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Verani ve ark.ları aynı makalede, koroner anjiyografisi yapılmış ve KAH dökümente edilmiş olan başka bir grup için ise, adenozin infüzyonu sırasında ST depresyonu izlenme oranını %34 olarak bildirmişlerdir (44).

Biz bu çalışmada farmakolojik stres ajanı olarak adenozin'in re-uptake'ini bloke eden ve adenozinin yıkan enzim olan adenozin deaminazı inhibe ederek adenozinin etkinliğini arttıran ve bu şekilde koroner arterlerde vazodilatasyon sağlayan dipiridamol'ü kullandık. Çalışma grubumuzun %77'sini (53 olgu)

koroner anjiyografi ile KAH saptanan hastalar oluşturmaktaydı. Olgularımızın %23'ünde (16 olgu) ise koroner anjiyografi ile anlamlı bir lezyon saptanmadı. Çalışmamızda olguların %41'i (28/69) Tc99m-MIBI, %59'u (41/69) ise TI-201 ile görüntülenmiş ve ciddi bir komplikasyon ile karşılaşılmamıştır.

Dipiridamol ile anlamlı ST segment depresyonunun izlenme sıklığı açısından literatür incelendiğinde %6-40 arasında değişen oranlar bildirilmektedir. Ranhosky ve ark.nın 64 ayrı makaleden elde ettiği 3911 olguyu değerlendirdiği çalışmasında, hastaların %7,5'inde ST segment depresyonu izlendiğini bildirmiştir (32). Verani ve Iskandrian, %6-34 arasında değişen oranlar bildirmiş ve ST segment depresyonu ile hastanın yaşı, KAH varlığı ve TI-201 redistribüsyonu ile anlamlı bulunan olduğu belirtmiştir (13). Chambers ve ark.ları KAH dökümente edilmiş 41 hastanın %34'ünde, anlamlı ST depresyonu saptamışlardır (51). Yine KAH mevcut olgular içinde Leppo ve Boucher %15-40 oranında anlamlı ST depresyonu izlemişlerdir (9,10,11,12).

Bizim çalışma grubumuzda, anlamlı ST segment depresyonu görülme oranı %33 (23/69) olup, bu değer literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda koroner anjiyografi bulgularına göre KAH (+) olan grup içinde anlamlı ST segment depresyonu görülme oranı %38 (20/53) olarak hesaplanmıştır.

Homma, Boucher ve ark.ları dipiridamol infüzyonu sonrası anlamlı ST segment depresyonunun predominant olarak 3 damar hastası olan olgularda daha sık izlendiğini bildirmişlerdir (74). Bizim çalışmamızda, koroner anjiyografisinde 3 damar lezyonu saptanan hastalar, KAH saptanan olguların %49'unu (26/53) oluşturmaktadır (Tablo 24). 3 damar hastası olan grubu tek başına ele aldığımızda ise ST segment depresyonu görülme oranının %46'ya (12/26) ulaştığı izlenmektedir. Olgu sayısı kısıtlı olsa da (n=26) bu bulgunun Homma ve ark.larının bulguları ile örtüştüğü söylenebilir.

Çalışmalar dipiridamol infüzyonu sonrası oluşan perfüzyon anormalliklerinin, stenozun distalinde iskemi oluşmasından çok anormal koroner akım rezervinden kaynaklandığını göstermiştir (6). Dipiridamol (ya da adenozin) normal koroner arterde kan akımını 3-5 kat artırırken, stenotik

damarda ise bu etki sınırlıdır (1,42,43). Endokardial tabakalardan epikardial bölgeye transmural bir 'koroner kaçış' mevcuttur. Bu kaçış sonucu endokardial perfüzyonda izlenen azalma ile iskemi arasında ilişki kurulmuştur (42,51,52,53). Bölgesel myokardial kan akımındaki farklılıklar, tracer konsantrasyonlarında bölgesel farklılıklara, dolayısı ile perfüzyon defektlerine ya da iskemi olarak nitelendirilen hipoperfüze alanlara yol açmaktadır.

Literatür incelendiğinde dipiridamol infüzyonu sonrası oluşan anlamlı ST segment depresyonunun oluşum mekanizması ile iyi anjiyografik kollateral damarların varlığı arasında ilişki kurulmuştur (44,51). Literatürde 'koroner kaçış fenomeni' ile kollateralizasyon arasındaki ilişkiyi inceleyen makaleler dikkati çekmektedir (1,13,18,42,45,47,51,62). Koroner kaçışın 2 alt tipi bildirilmektedir. Bu alt tiplerden 'interkoroner kaçış' ile kollateralizasyon arasındaki ilişki ve bu olgunun özellikle ciddi iskemi ile daha çok ilişkili olduğu bildirilmiştir (18,44,45,46). Koroner kaçışın diğer alt tipi olarak tanımlanan 'transmural kaçış' ile kollateralizasyon arasında bir ilişki olmadığı söylenmektedir. Koroner kaçışın bu alt tipinde endokardial tabakalardan epikardial bölgeye transmural bir 'koroner kaçış' mevcuttur. Bu koroner kaçış çeşitli kaynaklarda 'subendokardial kaçış', 'endokardial-epikardial kaçış', 'vertikal kaçış' veya 'intrakoroner kaçış' olarak da tanımlanmıştır (47,48,49,50). Bu kaçış sonucu endokardial perfüzyonda izlenen azalma ile iskeminin çeşitli dereceleri arasında ilişki kurulmuştur (42,51,52,53). Anlamlı ST segment depresyonu olmayan bazı olgularda kollaterallerin bulunması ile ST segment depresyonu olan bazı olgularda ise kollaterallerin izlenmemesi, kollateralizasyonun derecesinin farklı olmasına bağlı olabilir. Koroner anjiyografi küçük kollateral damarları göstermede (özellikle de çapı 100 µm'nin altındaki kollateraller) ve kollateralizasyon derecesini belirlemede yetersiz gibi görünmektedir(18). Literatürde dipiridamol'ün indüklediği ST segment depresyonunun prognostik bir değere sahip olmadığı bildirilmiştir (9,10,11). Kollateralizasyon derecesinin bu anlamsız prognostik değer ile de ilişkisi olabilir.

Anlamlı ST segment depresyonunun oluşum mekanizması ile ilişkili olduğu düşünülen diğer bir parametre de Rate Pressure Product'ta izlenen

artıştır. Rate Pressure Product'ta izlenen artışa myokardial O₂ ihtiyacında hafif bir artışın eşlik ettiğini öne sürenler (44) olsa da bu konuda net bir bulgu olmadığını ifade eden makaleler daha ağırlıktadır (18,42,51). Bizim çalışmamızda 69 olgunun ortalama bazal RPP değeri dipiridamol infüzyonu sonrası 11845'den 14009'a çıkmaktadır. 2164 birimlik bu artış %18'lik bir oranı temsil etmektedir. Bu bulgunun temel nedeni ise kalp hızında izlenen artıştır.

Literatürde dipiridamol infüzyonu sonrası oluşan anlamlı ST segment depresyonunun, spesifitesinin yüksek sensitivitesinin ise düşük olduğu belirtilmiştir (1,44,47,61,75,76,77,78). Bizim çalışmamızda sensitivite için %38, spesifite için ise %81 oranları saptanmış olup bu bulgular literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Sensitivite değerlerinin düşüklüğünü bildiren yayınlar olmasına rağmen, bu bulgunun nedenlerini tartışan makalelerin sayısı yetersizdir. Lattanzi ve ark.ları tarafından KAH saptanmış 57 hastayı kapsayan bir araştırmada çalışma grubunun %91'inde adenozin infüzyonu esnasında bölgesel duvar hareket bozukluğu ve %70'inde dipiridamol infüzyonu sonrasında ST segment depresyonu saptanmıştır (79). Bu olguların antianginal medikasyon ile tedavilerinden sonra ise bölgesel duvar hareketi bozukluğu oranının %65'e, ST segment depresyonu oranının ise %51'e gerilediği izlenmiştir. Bizim çalışma grubumuz içindeki olguların 7'sinin (%10) digital, 18'inin (%26) kalsiyum kanal blokörü, 19'unun (%28) β blokör, 24'ünün (%35) nitrat ve 22'sinin (%32) ise ACE inhibitörü kullandığı saptanmıştır. Çalışma grubumuzun medikasyon almaz iken bazal şartlarda ne düzeyde bir ST segment depresyonu göstereceğini bilmiyoruz. Bir olasılık olarak düşük sensitivite değerleri ile bu olay arasında bir ilişki olabilir. Ancak bu konuda olgu sayısının daha fazla olduğu ileri çalışmalara gerek vardır. Vitola ve ark.ları 99 olguyu kapsayan bir çalışmada dipiridamol ile farmakolojik stres uygulanan hastalara, egzersiz stresin eklenmesi ile dipiridamol infüzyonu sonrası izlenen anlamlı ST segment depresyonunun sensitivitesinin yükseldiğini (%6'dan %34'e) ancak spesifitesinin ise bir miktar düştüğünü (%100'den %67'ye) bildirmişlerdir (64). Casale ve ark.larının yaptığı 100 olguyu kapsayan bir başka araştırmada ise düşük düzeyde

egzersizin eklenmesi ile ST segment depresyonu görülme oranının %12'den %26'ya çıktığı bildirilmektedir (80).

EKG bulgularını belirgin olarak etkilediği düşünülen en önemli ilaç grubu digoksin ve türevleridir. Bu grup ilaçların esas kullanımı atrial fibrilasyonda atrioventriküler iletiyi bloke etmek ve böylece ventriküler cevabı yavaşlatmaktır. Digital T dalgası inversiyonu ile birlikte ST segmentlerinin aşağı doğru eğimli depresyonuna yol açar ve bu değişiklikler en belirgin olarak sol lateral derivasyonlarda (aVL, V5, V6) ortaya çıkar (81). Özellikle düzenli QRS kompleksleri ile birlikte yavaş ventriküler bir hız dijital etkisini düşündürür (81). Digital QT intervalini de kısaltır (81). ACC/AHA'nın hazırladığı egzersiz stres rehberinde digoksin kullanımının sağlıklı bireylerde %25-40 oranında egzersizin indüklediği ST segment depresyonuna neden olduğu bildirilmekte ve bu ilaçların en az 2 hafta önceden kesilmesi önerilmektedir (36,82,83,84). Çalışma grubumuzdaki digoksin kullanan 7 olgu incelendiğinde (2, 11, 14, 20, 34, 42 ve 56 nolu hastalar) 2 olgunun koroner anjiyografisinin normal sınırlarda değerlendirilmiş olup, bu iki olgudan yalnız birinde anlamlı ST segment depresyonu mevcuttur. Kalan 5 hastanın ise koroner anjiyografi bulguları 3 damar hastalığı ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Uyguladığımız stres tipinin egzersiz stres olmadığı da göz önüne alınırsa bu çalışma için digoksin kullanımının EKG bulgularımızı etkilemediği (1 yanlış pozitif olgu) söylenebilir.

EKG'yi etkileyen diğer ilaçlar ise semptomimetikler, salbutamol, kafein, atropin, beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri, lityum, trisiklik antidepressanlar ve amiodaron'dur. Bizim çalışma grubumuzda ki olgular için beta blokörler, kalsiyum kanal blokörleri ve kafein için gerekli uyarılar yapılmış ve en az 2 gün önceden bu ilaçlar kesilmiştir. Plazma yarılanma süreleri göz önüne alındığında bu süre yeterlidir (85,86). Çalışma grubumuz içinde yukarıda belirtilen diğer ilaçları kullanan olgular ise yer almamaktadır.

Sol dal bloğu olan olgularda saptanan ST segment depresyonunun iskemi ile ilişkisinin olmadığı bilinmektedir (36,87). Bu nedenle sol dal bloğu olan olgular bu çalışma için dışlanmıştır. Sağ dal bloğu olan olgular için ise anterior göğüs derivasyonlarında (V1,V2,V3) iskemi ile ilişkisi olmayan ve

egzersizin indüklediği ST segment depresyonu bildirilmiştir (36,88). Sol göğüs derivasyonları (V5,V6) ile inferior derivasyonlar (II,aVF) için ise olumsuz bir görüş bildirilmemiştir (36,88). Bizim olgularımız içinde 1 olguda (36 nolu hasta) komplet sağ dal bloğu saptanmış ancak bu olgunun stres EKG'si normal olarak değerlendirilmiştir. Diğer bir deyişle yanlış (+) bir EKG bulgusu saptanmamıştır.

Sol ventrikül hipertrofisi EKG bulgularımızı etkileyebilecek diğer bir faktör olup çalışmamız için bir limitasyon da teşkil edebilir. ACC/AHA'nın hazırladığı egzersiz stres rehberinde sol ventriküler hipertrofisinin egzersiz stres test için spesifite değerlerini düşürdüğü bildirilmektedir (36). Bizim çalışmamızda ki 69 hastanın 20'sinde (2, 4, 7, 9, 14, 15, 17, 21, 29, 31, 32, 34, 35, 36, 38, 42, 45, 52, 53, 68 nolu olgular) hipertansiyonun eşlik ettiği sol ventriküler hipertrofi (%29) saptanmıştır. Bu 20 hastanın 15'inde sol ventrikül hipertrofisi tanısı için EKO bulguları kullanılmıştır. Diğer 5 olgunun ise EKO'su mevcut olmayıp EKG bulguları yol gösterici olmuştur. Bu 20 olgu kendi içinde değerlendirildiğinde sensitivite değeri %53, spesifite değeri %40, doğruluk oranı %50 olarak saptanmıştır. Bu değerler tüm çalışmanın sensitivite değerlerine (+) yönde katkı yaparken spesifite ve doğruluk değerlerine ise (-) yönde katkı yapmaktadır.

Bu çalışmanın diğer limitasyonları ise şöyle sıralanabilir. Olgu sayısı bu tip bir çalışma için yetersiz görülebilir. Olguların seçiminde homojen bir grubun oluşturulması amaçlanmış ve çalışma grubunu anabilim dalımızın hizmete girdiği 01.06.1997 tarihinden, 31.12.2002 tarihine dek bölümümüze refere edilen hastalar oluşturmuştur. Bu 69 olgu değerlendirildiğinde 16'sının (%23) koroner anjiyografisinin normal olarak yorumlandığı, 53'ünün ise (%77) koroner anjiyografilerinde anlamlı darlık (%50 ve üzeri) saptandığı izlenmektedir. 53 olgudan 26'sı ise (%49) 3 damar hastasıdır. Bu nedenle tam homojen bir grup oluşturulamamış ve tüm olguların %38'ini 3 damar lezyonu olan hastalar oluşturmuştur. Bu olgularda anlamlı ST segment depresyonu görülme olasılığının yüksek olduğu açıktır. Dolayısı ile bu gruptaki hastalar sensitivite ve spesifite değerlerini bir miktar yukarı çekmektedir.

Çalışmamızda tek bir radiotracer kullanılmamış olup olguların %41'i (28/69) Tc99m-MIBI; %59'u (41/69) ise TI-201 ile görüntülenmiştir. Literatürde MPS'de kullanılan radyofarmasötikler; Kiat, Kahn, Iskandrian ve Larock tarafından yapılan çeşitli çalışmalarda karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak Tc99m-MIBI için TI-201'e oranla daha yüksek sensitivite ve spesifite değerleri saptanmıştır (89,90,91,92,93,94). Bizim çalışmamızda MPS'nin sensitivite, spesifite ve doğruluk değerleri TI-201 ve Tc99m-MIBI için sırasıyla %97-%100; %80-%83 ve %93-%96 olup her iki radiotracer için benzerdir.

Elde edilen bulgular ve literatür ışığında tercihen medikasyon almamış, orta olasılık risk grubundan yeterli olgu sayısına sahip ve sol ventriküler hipertrofisi izlenen hastaların dışlandığı bir çalışma grubu ile daha çok bilgi sahibi olunabilir.

6. SONUÇLAR

Dipiridamol infüzyonu sonrası oluşan ST segment depresyonu KAH için sensitif olmasa da spesifik bir markerdir. Dipiridamol'un indüklediği ST segment depresyonu 3 damar hastası olan olgularda daha sık izlenmektedir. Hipertansiyonun eşlik ettiği sol ventriküler hipertrofi varlığında ise spesifite değeri azalmaktadır.



7. KAYNAKLAR

1. Botvinick EH, Dae MW: Dipyridamole perfusion scintigraphy. *Sem Nuc Med* 1991;3:242-65.
2. Datz FL, Gullberg G, Gabor FV, Morton KA: SPECT myocardial perfusion imaging update. *Sem US CT MRI*;1991;12:28-44.
3. Hendel RC, Whitfield SS, Villegas BJ et al: Prediction of late cardiac events by dipyridamole thallium imaging in patients undergoing elective vascular surgery. *Am J Cardiol*;1992;70:1243-9.
4. Ignaszewski AP, McCormick LX, Heslip PG, McEvan AJ, Humen DP: Safety and clinical utility of combined intravenous dipyridamole/symptom-limited exercise stress test with coronary artery disease. *J Nucl Med*;1993;34:2053-61.
5. Leppo JA: Dipyridamole-Thallium imaging: The lazy man's stress test. *J Nucl Med*;1989;30:281-7.
6. McLaughlin DP, Beller GA, Linden J et al: Hemodynamic and metabolic correlates of dipyridamole-induced myocardial thallium-201 perfusion abnormalities in multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol*;1994;74:1159-64.
7. Stratmann HG, Tamesis BR, Younis LT et al: Prognostic value of dipyridamole technetium-99m sestamibi myocardial tomography in patients with stable chest pain who are unable to exercise. *Am J Cardiol*;1994;73: 647-52.
8. Verzijlbergen JF, Vermeersch PH, Laarman GJ, Ascoop C: Inadequate exercise leads to suboptimal imaging. Thallium-201 myocardial imaging after dipyridamole combined with low level exercise unmasks ischemia in symptomatic patients with nondiagnostic TI-201 scans who exercise submaximally. *J Nucl Med*;1991;32:2071-8.
9. Leppo J, Boucher CA, Okada RD, Newell JB, Strauss HW, Pohost GM: Serial thallium-201 myocardial imaging after dipyridamole infusion: diagnostic utility in detecting stenoses and relationship to regional wall motion. *Circulation*;1982;66:649-56.
10. Boucher CA, Brewster DC, Darling RC, Okada RD, Strauss HW, Pohost GM: Determination of cardiac risk by dipyridamole-thallium imaging before peripheral vascular surgery. *N Engl J Med*;1985;312:389-94.
11. Leppo JA, O'Brien J, Rothendler JA, Getchell JD, Lee VW: Dipyridamole-thallium -201 scintigraphy in the prediction of future cardiac events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*;1984;310:1014-18.
12. Leppo J, Plaja J; Gionet M, Tumolo J, Paraskos JA, Cutler BS: Noninvasive evaluation of cardiac risk before elective vascular surgery. *J Am Coll Cardiol*;1987;9:269-76.

13. Verani MS: Pharmacologic stress testing and other alternative techniques in the diagnosis of coronary artery disease. In: Iskandrian AE, Verani MS; eds: Nuclear Cardiac Imaging. 3/ed; Oxford University Press;2003:164-90.
14. Friedberg CK: Coronary heart disease. In: Beason PB, McDermot W; eds: Cecil-Loeb Textbook of Medicine. 12th ed; WB Saunders Co,1967:634-57.
15. Cheitlin MD, Sokolow M, McIlroy MB; eds: Coronary heart disease. In: Clinical Cardiology. 6th ed;Appleton&Lange;1993:147-246.
16. Patterson RE, Horowitz SF, Eisner RL: Comparison of modalities to diagnose coronary artery disease. Sem Nucl Med;1994;24:286-310.
17. Kardiyoloji Çalışma Grubu: Nükleer Kardiyoloji Uygulama Kılavuzu. Turkish J Nuc Med;2001;10;4(S):41-56.
18. Iskandrian AS, Verani MS, Heo J: Pharmacologic stress testing: Mechanism of action, hemodynamic responses, and results in detection of coronary artery disease. J Nucl Cardiol;1994;1:94-111.
19. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E: Effect of exercise level on the ability of thallium-201 tomographic imaging in detecting coronary artery disease: analysis of 461 patients. J Am Coll Cardiol;1989;14:1477-86.
20. Orlandi C: Pharmacology of coronary vazodilation: A brief review. J Nucl Cardiol;1996;3(S);27-30.
21. Strauss HW, Pitt B: Noninvasive detection of subcritical arterial narrowings with a coronary vasodilator and myocardial perfusion imaging. Am J Cardiol;1977;39:403-6.
22. Berne RM: The Role of adenosine in the regulation of coronary blood flow. Circ Res;1980;47:807-13.
23. Iskandrian AS: Are the differences between adenosine and dipyridamole clinically relevant?[Editorial]. J Nucl Cardiol;1996;3: 281-3.
24. Kinoshita S, Suzuki S, Yamashita S, et al: Thallium-201 myocardial scintigraphy after intravenous infusion of adenosine triphosphate disodium in the diagnosis of coronary artery disease [Abstract]. Presented at First International Congress of Nuclear Cardiology, Cannes, France, April 25-8,1993.
25. Verani MS, Mahmarian JS: Myocardial perfusion scintigraphy during maximal coronary artery vasodilation with adenosine. Am J Cardiol; 1991;67:12D-7D.
26. Verani MS: Adenosine thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy. Am Heart J;1991;122:269-78.
27. Nguyen T, Heo J, Ogilby D, Iskandrian AS: Single-photon emission computed tomography with thallium-201 during adenosine-induced coronary hyperemia:correlation with coronary arteriography, exercise thallium imaging, and two-dimensional echocardiography. J Am Coll Cardiol;1990;16:1375-83.

28. Bellardinelli L, West A, Crampton R, Berne RM: Chronotropic and dromotropic actions of adenosine. In: Berne RM, Rall TW, Rubio R, eds. The regulatory function of adenosine. The Hague: Martinus Nijhoff;1983;378-98.
29. Ogilby D, Iskandrian AS, Untreker W, Heo J, Nguyen TN, Mercurio J. Effect of intravenous adenosine infusions on myocardial perfusion and function:hemodynamic angiographic and scintigraphic study. *Circulation* 1992;86:887-95.
30. Haywood G, Sneddon J, Bashir Y, Jennison S, Gray H, McKenna W: Adnosine infusion for the reversal of pulmonary vasoconstriction in biventricular failure, a good test but a poor therapy. *Circulation*;1992;86:986-92.
31. Park H, Duncan K: Non-radioactive pharmaceuticals in nuclear medicine. *J Nucl Med Tech*;1994;22;4:240-8.
32. Ranhosky A, Kempthorne-Rawson J, Intravenous Dipyridamole Thallium Imaging Study Group: The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging. *Circulation* 1990;81;1205-9.
33. Cerqueria MD, Verani MS, Schwaiger M, Heo J, Iskandrian AS: Safety profile of adenosine stress perfusion imaging in 9256 patients: results from the Adenoscan Multicenter Trial Registry. *J Am Coll Cardiol*;1994;23;2:390-2.
34. Leppo JA: Comparison of pharmacologic stres agents: *J Nucl Cardiol* 1996;3;22-6.
35. Verani MS, Mahmarian JS, Hixson JB, Boyce TM, Staudacher RA: Diagnosis of coronary artery disease by controlled coronary vasodilation with adenosine and thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise. *Circulation*;1990;82:80-7.
36. Gibbons et al: Committee on exercise testing: ACC/AHA Guidelines for exercise testing. *J Am Coll Cardiol* 1997;33;260-315.
37. Elhendy A, Bax JJ, Poldermans D: Dobutamine stress myocardial perfusion imaging in coronary artery disease. *J Nucl Med*;2002;43;12:1634-46.
38. Inanır S, Caymaz O, Okay T, Dede F, Oktay A, Değer M, Turoğlu HT: Tc-99m sestamibi gated SPECT in patients with left bundle branch block. *Clin Nuc Med*;2001;26;10:840-6.
39. Hicks RJ, Eu P, Arkleys LB: Efficiency of labelling of red blood cells with technetium-99m after dipyridamole infusion for thallium-201 stress testing. *Eur J Nucl Med*;1992;19:1050-53.
40. Hendel RC, Layden JJ, Leppo JA. Prognostic value of dipyridamole thallium scintigraphy for evaluation of reversible heart disease. *J Am Coll Card*;1990;15:109-16.
41. Heller GV, Herman SD, Travin MI, Baron JI, Santos-Ocampo C, McClellan JR: Independent prognostic value of intravenous dipyridamole with technetium-99m sestamibi tomographic imaging in predicting cardiac events and cardiac-related hospital admissions. *J Am Coll Card*;1995;26;5:1202-8.

42. Beller GA: Physiologic effects of intravenously administered dipyridamole or adenosine. In: Beller GA: Current problems in cardiology. Mosby-Year Book Inc;1991:504-5.
43. Gould KL: Pharmacologic intervention as an alternative to exercise stress. *Sem Nucl Med*;1987;17:121-30.
44. Nishimura S, Kimball KT, Mahmorian JJ, Verani MS: Angiographic and hemodynamic determinants of myocardial ischemia during adenosine thallium-201 scintigraphy in coronary artery disease: *Circulation* 1993;87:1211-9.
45. Iskandrian AS, Heo J. Myocardial ischemia during pharmacologic coronary vasodilatation: a concept in search of definition. *Cath Cardiovasc Diagn*;1989;18:65-6.
46. Iskandrian AS. Myocardial ischemia during pharmacological stress testing. [Editorial]. *Circulation*;1993;87:1415-7.
47. Ruge PF, Wall EE, Brusckhe AVG. New developments in pharmacologic stress imaging. *Am Heart J*;1992:468-85.
48. Gould KL, Westcott RJ, Albro PC, Hamilton GW. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. II. Clinical methodology and feasibility. *Am J Cardiol*;1978;41:279-87.
49. Meerdink DJ, Okada RD, Leppo JA. The effect of dipyridamole on transmural blood flow gradients. *Chest*;1989;96:400-5.
50. Braunwald E, Sobel BE. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In: Braunwald E, ed. Heart disease, a text book of cardiovascular medicine. BW Saunders Co;1984: 1235-62.
51. Chambers CE, Brown KA: Dipyridamole-induced ST segment depression during thallium-201 imaging in patients with coronary artery disease: Angiographic and hemodynamic determinants. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:37-41.
52. Homma S, Gilliland Y, Guiney TE, Strauss HW, Boucher CA. Safety of intravenous dipyridamole for stress testing with thallium imaging. *Am J Cardiol*;1987;59:152-4.
53. Feldman RL, Nichols WW, Pepine CJ, Conti CR. Acute effect of intravenous dipyridamole on regional coronary hemodynamics and metabolism. *Circulation*;1981;64:333-44.
54. Smits P, Aengevaeren WRM, Corstens FHM, Thien T. Caffeine reduces dipyridamole-induced myocardial ischemia. *J Nucl Med*;1989;30;10:1723-26.
55. Chan SY, Brunken RC, Czernin J, Porenta G, Kuhle W, Krivokapich J, Phelps ME, Schelbert HR: Comparison of maximal myocardial blood flow during adenosine infusion with that of intravenous dipyridamole in normal men. *J Am Coll Cardiol*;1992;20;4:979-85.
56. Böttcher M, Czernin J, Sun KT, et al. Effect of caffeine on myocardial blood flow at rest and during pharmacologic vasodilatation. *J Nucl Med*;1995;36:216-21.
57. Czernin J, Müller P, Chan S, et al. Influence of age and hemodynamics on myocardial blood flow and flow reserve. *Circulation*;1993;88:62-9.

58. FitzGerald GA. Dipyridamole. *N Engl J Med*;1987;316:1247-57.
59. Zeller FP, Blend MJ. The use of intravenous dipyridamole in thallium 201 myocardial perfusion imaging. *Pharmacotherapy*;1987;7:178-184.
60. Meyers AM, Topham L, Ballow J, Totah D, Wilke R: Adverse reactions to dipyridamole in patients undergoing stress/rest cardiac perfusion testing. *J Nuc Med Tech* 2002;30:21-4.
61. Lette J, Tatum JL, Fraser S, Miller DD, Waters DD, Heller G, Stanton EB, Bom HS, Leppo J, Nattel S: Safety of dipyridamole testing in 73806 patients: The multicenter dipyridamole safety study. *J Nucl Cardiol* 1995;2:3-17.
62. Beller GA. Dipyridamole thallium 201 imaging: How safe is it?[Editorial]. *Circulation*;1990;81:1425-27.
63. Whiting JH, Datz FL, Gabor FV, Jones SR, Morton KA: Cerebrovascular accident associated with dipyridamole thallium-201 myocardial imaging:Case Report. *J Nucl Med*;1993;34:128-30. .
64. Vitola JV et al: Exercise supplementation to dipyridamole prevents hypotension, improves electrocardiogram sensitivity, and increases heart-to-liver activity ratio on Tc-99m sestamibi imaging. *J Nucl Cardiol*;2001;8:652-9.
65. Stein L, Burt R, Openheim B, Schauwecker D, Fineberg N: Symptom-limited arm exercise increases detection of ischemia during dipyridamole thallium stress testing in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol*;1995;75:568-72.
66. Taillefer R, Amyot R, Turpin S, et al: Comparison between dipyridamole and adenosine as pharmacologic coronary vasodilators in detection of coronary artery disease with thallium-201 imaging. *J Nucl Cardiol*;1996;3:3:204-11.
67. Mertes IT, Sawada MB, Ryan T, et al: Symptoms, adverse effects, and complications associated with dobutamine stress echocardiography: Experience in 1118 patients. *Circulation*; 1993; 88:15-9.
68. Tamaki N: F-18 Fluorodeoxyglucose. In: Taillefer R; Tamaki N (eds): *New radiotracers in cardiac imaging*. Appleton&Lange;1999:229-46.
69. Committee on nuclear cardiology: *Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures*. *J Nuc Cardiol* 1999;6;G49-G84.
70. Scanlon and Faxon; Committee on coronary angiography: *ACC/AHA Guidelines for coronary angigraphy*. *J Am Coll Cardiol* 1999;33;1756-824.
71. Albro PC, Gould KL, Westcott RJ, Hamilton GW, Ritchie JL, Williams DL: Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacological coronary vasodilation. III. Clinical trial. *Am J Cardiol*;1978;41:751-760.
72. Abreu A, Mahmorian JJ, Nishimura S, Boyce TM, Verani MS: Tolerance and safety of pharmacologic coronary vasodilation with adenosine in association with thallium-201 scintigraphy in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*;1991;18:730-5.

73. Nishimura S, Mahmarian JJ, Boyce TM, Verani MS: Quantitative thallium-201 single-photon emission computed tomography during maximal pharmacologic coronary vasodilation with adenosine for assessing coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*;1991;18:736-45.
74. Homma S, Callahan RJ, Amer B, McKusick KA, Strauss HW, Okada RD, Boucher CA: Usefulness of oral dipyridamole suspension for stress thallium imaging without exercise in the detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol*;1986;57:503-8.
75. Marshall ES, Raichlen JS, Tighe DA, Paul JJ, Bruninger KM, Chung EK: ST-segment depression during adenosine infusion as a predictor of myocardial ischemia. *Am Heart J*;1994;127:305-11.
76. Zhu YY, Lee W, Botvinick E, et al: The clinical and pathophysiologic implications of pain, ST abnormalities, and scintigraphic changes induced during dipyridamole infusion: their relationships to the peripheral hemodynamic response. *Am Heart J*;1988;116:1071,80.
77. Villanueva FS, Smith WH, Watson DD, Beller GA: ST-segment depression during dipyridamole infusion, and its clinical, scintigraphic and hemodynamic correlates. *Am J Cardiol*,1992,69:445-8.
78. Laarman GJ, Verzijlbergen JK, Ascoop CA: Ischemic ST-segment changes after dipyridamole infusion. *Int J Cardiol*;1987;14:384-6.
79. Lattanzi F, Picano E, Bolognese L, Piccinino C, Sarosso G, Orlandini A, L'Abbate A: Inhibition of dipyridamole-induced ischemia by antianginal therapy in humans: Correlation with exercise electrocardiography. *Circulation*;1991;83:1256-62.
80. Casale PN, Guiney TE, Strauss W, Boucher CA. Simultaneous low level treadmill exercise and intravenous dipyridamole stress thallium imaging. *Am J Cardiol*.1988;62:799-802.
81. Hampton JR: *The ECG in practice*. Churchill-Livingstone; 3rd Ed;1997.
82. Sketch MH, Mooss AN, Butler ML, Nair CK, Mohiuddin SM. Digoxin-induced positive exercise tests: their clinical and prognostic significance. *Am J Cardiol*. 1981;48:655-659
83. LeWinter MM, Crawford MH, O'Rourke RA, Karliner JS. The effects of oral propranolol, digoxin and combination therapy on the resting and exercise electrocardiogram. *Am Heart J*. 1977;93:202-209.
84. Sundqvist K, Atterhög JH, Jogestrand T. Effect of digoxin on the electrocardiogram at rest and during exercise in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 1986;57(8):661-665.
85. Kayaalp O: Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. *Feryal Matbaacılık*;4.Baskı;2.Cilt:1353-4.
86. Katzung BG: *Basic and clinical pharmacology*. Appleton&Lange Publishers; 6th Ed;1995.
87. Whinnery JE, Froelicher VF, Stuart AJ. The electrocardiographic response to maximal treadmill exercise in asymptomatic men with left bundle branch block. *Am Heart J*. 1997;94:316.

88. Whinnery JE, Froelicher VF Jr, Longo MR Jr, Triebwasser JH. The electrocardiographic response to maximal treadmill exercise in asymptomatic men with right branch bundle block. *Chest*. 1977;71:335-340.
89. Jamshid M, Rodrigues E, Kiat H, Van Train KF, Berman DS: Detection and evaluation of coronary artery disease by thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy: In: DePuey EG, Berman DS, Garcia EV, eds. *Cardiac SPECT Imaging*. Lippincot-Raven Publishers;1995;7:121-43.
90. Berman DS, Kiat H, Germano G, et al: ^{99m}Tc-Sestamibi SPECT: In: DePuey EG, Berman DS, Garcia EV, eds. *Cardiac SPECT Imaging*. Lippincot-Raven Publishers;1995;7:121-43.
91. Kiat H, Maddahi J, Roy LT, Van Train K, Friedman J, Resser K, Berman DS: Comparison of technetium 99m methoxy isobutyl isonitrile and thallium 201 for evaluation of coronary artery disease by planar and tomographic methods. *Am Heart J*;1989;117;1:1-11.
92. Kahn JK, McGhie I, Akers MS, Sills MN, Faber TL, Kulkarni PV, Willerson JT, Corbett JR: Quantitative rotational tomography with 201TI and 99mTc 2-methoxy-isobutyl-isonitrile. A direct comparison in normal individuals and patients with coronary artery disease. *Circulation*;1989;79;6:1282-93.
93. Larock MP, Cantineau R, Legrand V, Kulbertus H, Rigo P: 99mTc-MIBI (RP-30) to define the extent of myocardial ischemia and evaluate ventricular function. *Eur J Nucl Med*;1990;16(4-6):223-30.
94. Iskandrian AS: Dipyridamole sesta MIBI myocardial imaging. *Am J Cardiol*;1991;1;68;6:674-5.
95. Ando J, Yasuda H, Kobayashi T, et al: Conditions for "coronary steal" caused by coronary vasodilators in man. *Jpn Heart J*;1982;23:79-95.
96. Harris D, Taylor D, Condon B, et al: Myocardial imaging with dipyridamole: Comparison of the sensitivity and specificity of 201-Tl versus MUGA. *Eur J Nucl Med*.1982;7:1-5.
97. Schmoliner R, Dudozak R, Kronik G, et al: Thallium-201 imaging after dipyridamole in patients with multi-vessel coronary disease. *Cardiology*,1983;70:145-51.
98. Francisco DA, Collins SM, Go RT, et al: Tomographic thallium-201 myocardial perfusion scintigrams after maximal coronary artery vasodilation with intravenous dipyridamole: Comparison of qualitative and quantitative approaches. *Circulation*;1982;66:370-9.
99. Okada RD, Lim YL, Rothendler J, et al: Split dose thallium-201 dipyridamole imaging: a new technique for obtaining thallium images before and immediately after and intervention. *J Am Coll Cardiol*;1993;5:1302-10.
100. Walker PR, James MA, Wilde RPH, et al: Dipyridamole combined with exercise for thallium-201 myocardial imaging. *Br Heart J*;1986;55:321-9.

101. Sochor H, Pachinger O, Ogris E, et al: Radionuclide imaging after coronary vasodilation: Myocardial scintigraphy with thallium-201 and radionuclide angiography after administration of dipyridamole. *Eur HeartJ*;1984;5:500-9.
102. Demangeat JL, Wolff F: Redistribution of ^{201}Tl after myocardial scintigraphy with dipyridamole: value in the detection of coronary stenosis and ventricular kinetic anomalies. *Arch Mal Coeur*;1985;13:1902-11.
103. Lam YJT, Chaitman BR, Glaenzer M, et al: Safety and diagnostic accuracy of dipyridamole-thallium imaging in the elderly. *J Am Coll Cardiol*;1988;11:585-9
104. Zheng XM, Williams RC: Serum caffeine levels after 24-hour abstinence: Clinical implications on dipyridamole ^{201}Tl myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med Tech*;2002;30;3:123-127.



8. ARAŞTIRMA ETİK KURULU ONAYI

MARMARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ ARAŞTIRMA ETİK KURULU

Sayı : B.30.2.MAR.0.01.00.02/AEK- 9
Konu:

2.1 2003

Sayın : Dr. Tunç ÖNEŞ
M.Ü Tıp Fakültesi Hastanesi
Nükleer Tıp ABD

MAR-YÇ-2002-0103 "Dipiridamol ile Farmakolojik stres uygulanan hastalarda elde edilen EKG bulgularının miyokard perfüzyon SPECT (Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi) sonuçlarına katkısı" isimli projeniz, Fakültemiz Araştırma Etik Kurulu tarafından incelenerek onaylanmıştır.

Prof. Dr. Haner DİRESKENELİ
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi
Araştırma Etik Kurul Başkanı

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Böbrek damarları :

Böbreği yerinde tutan en önemli oluşumlardan biri olan ana renal arterler, 1. ve 2. Lumbal vertebralar arasındaki diskus intervertebralis seviyesinde her iki tarafta abdominal aorta'dan ayrılırlar. Sağ renal arter, sol renal artere göre daha uzun ve daha aşağıdadır. Arterya (A) renalisler böbreğin hacmine göre daha kalın damarlar olup, böbreklerden daha kısa zamanda fazla miktarda kan geçmesini sağlar. A. renalisler böbrek hilusuna girdikten hemen sonra büyük bir ön ve daha küçük olan arka dala ayrılırlar. Arka dal arka segmenti beslemek için böbreğin arka yüzünde devam ederken, ön dal böbreğin bir çok segmentlerine besleyici dallar verir. Ön ve arka dallardan a. Segmentalis' ler ayrılır. A. segmentalis'ler a. lobaris dallarına ayrılır ve bunlar genelde her bir renal piramide bir tane gidecek şekildedir. Her bir a. lobaris renal piramide girmeden önce 2-3 a. interlobaris dallarına ayrılır. A. interlobarisler piramidlerin kenarından kortekse doğru uzanır. Korteks ve medulla'nın bileşim yerinde a. interlobarisler a. arkuata adı verilen dallarını verir. A. arkuata'lar piramidlerin taban kısmında bir ark oluşturur. A. arkuata'lardan çıkan ve korteks'de radial yönde seyreden ince dallara ise a. interlobularis adı verilir. A. interlobularislerden yan taraflarına uzanan ince dallara ise arterola glomerularis afferens adı verilir. Arteriola glomerularis afferens'ler kapsula glomerularis'in (Bowman kapsülü) damar kutbundan girerek bir kılcal damar yumağı (rete kapillare glomerulare) yapar. Daha sonra rete kapillare glomerulare tekrar birleşerek arteriolare glomerularis afferens ya da a. arcuata'lardan çıkan ve medullayı besleyen vasa rekta adı verilen dallar da bulunur. Arteriola glomerularis efferens ise arterin girmiş olduğu kutuptan çıkar ve sırasıyla vv. arkuata, vv. interlobulares ve v. renalis'lere dökülür. V. renalis, arteria renalis'in önünde hilum renale'den çıkar ve v. cava inferiora açılır (18, 19, 21).

Böbreğin lenfatikleri :

Böbreğin lenfatikleri üç adet pleksus oluşturur. Bu pleksuslardan gelen lenf damarları nodi lenfatica aortici lateralislere açılır (18).

Böbreğin sinirleri :

Böbreğin sinirleri pleksus renalis aracılığı ile gelir. Pleksus renalis'e ait sinir lifleri a. renalisin dalları çevresinde tubulus renalis'lere, özellikle kortikal tubullere, glomeruluslara ve damarlara ulaşır. Bu sinirler temelde vasomotor olup, sempatik sinir lifleri damarları daraltarak geçen kan miktarını azaltır (18, 19).

DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus (DM) insülin hormon sekresyonunun ve/veya insülin etkisinin mutlak veya göreceli azlığı sonucu olarak karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında bozukluklara yol açan kronik hiperglisemik bir grup metabolizma hastalığıdır (7).

DM kalıtsal kökenli, multipl etyolojik faktörlerle birlikte olan klinik tablo ve patogenez açısından heterojen, humoral, dokusal, immunolojik değişimlerle karakterizedir (3).

DM, primer ve sekonder olarak iki temel kategoride sınıflanabilir. Primer grupta insüline bağımlı DM (Tip 1 DM) ve insüline bağımlı olmayan DM (Tip 2 DM) yer almaktadır (7).

DİABETİK NEFROPATİ

DM'lu hastalarda doku ve organlarda biokimyasal, morfolojik ve fonksiyonel bir takım değişiklikler meydana gelir. Akut dönemde oluşan metabolik bozukluk yaşamı tehdit edecek düzeyde hatta fatal olabilir, ancak bugün için asıl sorun uzun sürede oluşan küçük ve büyük damar hastalığıdır (22). Halen uygulanmakta olan tedavilerle diabetik hastaların ortalama yaşam süresi uzamakta, buna paralel olarak hastalığın kronik dejeneratif komplikasyonlarının görülme sıklığı da gün geçtikçe artmaktadır (3).

DM'lu bir hastada üç-altı ay arasında en az iki idrar tahlilinde > 300 mg/gün albuminüri veya > 500 mg/gün proteinüri saptanması ile diabetik nefropati (DN) tanısı konur. DN değişik klinik sendromlarla beraberlik gösterir. Bunlar hafif (asemptomatik) proteinüri, nefrotik sendrom, ilerleyici böbrek yetmezliği (akut, hızlı ilerleyen veya kronik) ve hipertansiyondur. DN hem tip 1 DM, hem de tip 2 DM'un relatif olarak en sık görülen mikrovasküler komplikasyonudur (23).

EPİDEMİYOLOJİ

Tip 1 DM'da % 30-40 oranında gelişirken, tip 2 DM'da bu oran % 5-10 dur. Tip 2 DM'un sıklığı gelişmiş ülkelerde tip 1 DM'a göre 10-15 kat daha fazla olduğundan DN'li hastaların önemli bir bölümü tip 2 DM 'lu hastalardır (3, 23).

RİSK FAKTÖRLERİ

DM böbreğin yapı ve fonksiyonunu bir çok yoldan etkilemekle beraber , bütün diabetik hastalarda gelişmez (3-6, 24). Bu nedenle ilgi bu ciddi komplikasyonun gelişimindeki risk faktörleri üzerine yoğunlaşmıştır.

İrk; Pima kızılderilileri, Amerika'da yaşayan zenciler, Meksikalılar, Hintliler ve Karayipliler'de DN gelişimi aynı bölgelerde yaşayan diğer toplumlara ve beyaz ırka göre daha fazladır .

Cinsiyet; Tip 1 DM kadınlarda 1.5 kat daha fazla görülmekle beraber DN gelişme riski erkeklerde 1.7 kat daha fazladır. Tip 2 DM'da ise DN gelişme riski erkeklerde kadınlara göre 5 kat daha fazladır.

Diabetin başlama yaşı; 11-20 Yaş arasında ortaya çıkan tip 1 DM 'lu hastalar nefropati açısından daha büyük risk altındadır.

Genetik yatkınlık; Anne ve babası tip 1 DM 'lu veya ikiz kardeşinde DN saptananlarda nefropati riski artmıştır.

Diabetin süresi; Nefropati ilk 5 yılda nadirdir. 14-16 yıllık diabet süresinde nefropati gelişme riski pik yapar. Diabet yaşı ilerledikçe nefropati gelişme riski sürmesine rağmen geç başlayan nefropati nadirdir (23).

HİSTOPATOLOJİ

DN'de glomerular lezyonlar özellikle sıktır ve böbreğe bağlı ortaya çıkan anormal klinik bulguların büyük çoğunluğunun esas sorumlusudur (4). Diffüz diabetik nefroskleroz en sık görülen lezyondur ve diabetik hastaların çoğunluğunda böbreğe ait klinik bulgulardan bağımsız olarak bulunur. Bu lezyonda glomerul bazal membranındaki kalınlaşma DN'in en belirgin morfolojik özellikleri arasındadır. Mezengial matriks volümünde artış diabetik glomerulopati'de görülen diğer bir major lezyondur. Bu volüm artışı gittikçe azalan renal fonksiyonu kontrol eden ana faktör olarak düşünülür. Mezengial matriks alanında progressif artma ile birlikte kapiller yüzey alanında bir kayıp oluşur. Mezengial volüm, süzme kabiliyetinde artma yansıtıcısı olan glomerular filtrasyon hızı (GFR) ve albuminüri ile kuvvetle korelasyon gösterir. Ayrıca bowman kapsülünün parietal ve visseral yaprakları arasında ise fibrin takkeler olarak tanımlanan değişik eksudatif lezyonlar bulunabilir. Bu eksudatif lezyonlar herhangi bir kanıt bulunmamakla beraber, zedelenmiş glomerullardan

süzülen aşırı plazma proteinlerinin varlığına bağlanmıştır. Yine ileri evrelerde tubuler lezyonlar da görülür. Bu genel değişikliklerin yanında vasküler hücrelerde spesifik değişiklikler gösterilmiştir. Diabetik mikroangiopatide başlangıçta endotel hücre / perisit hücre oranı 1/1 olan vasküler yapılarda, diabetin proteoglikan yapısını bozma ve protein sentezinde azalma etkisinin sonucu olarak oran 1:4 hatta 1:10'a kadar düşer. Arteriolar lezyonlar DN'de çok sık görülür. Hem afferent, hem efferent arterioller tutar. Arteriollerde tüm damar duvarını tutan ve zamanla duvarın yerini azalan hyalinizasyon görülür. Efferent arteriollerdeki bu lezyonlar diabete özgüdür ve bazen saptanabilen ilk bulgudur. Birlikte ele alındığında bu lezyonlar DM'un tanısını destekler fakat tek başlarına spesifik değildirler. Diğer yandan interkapiller glomerular nodüller (Kimmelstiel – Wilson nodül) DM için patognomoniktir. Bu lezyon PAS (+) laminalı, interkapiller nodüllerin artmış mezengial matriks zemininde görülmesidir. Bu lezyonlar her DN'de görülmez. Biopside % 12-46 oranında saptanmaktadır.

Diffüz glomerular lezyonlar ise noduler lezyonlardan daha sık görülmekte olup, 10 yıldan uzun süren tip 1 DM'da % 90, tip 2 DM'da %25-30 oranında saptanmaktadır.

Diffüz veya noduler glomerulosklerozun patogenezi fazla aydınlatılamamakla birlikte diabetik çevrenin, matriks biosentezi ve döngüsündeki zarar verici etkisine ve glomeruler dolaşımdaki hemodinamik değişimlere bağlanmıştır (4, 23, 25).

DIABETİK NEFROPATİNİN KLİNİK SEYRİ

Hiperglisemi ve buna bağlı benzer komplikasyonlar meydana getirmelerine rağmen tip 1 DM ve tip 2 DM'da DN'nin gelişimi ve klinik seyri bazı noktalarda önemli farklılıklar göstermektedir. Mogensen ve Christensen tarafından Tip 1 DM'lu hastalarda 5 evre tanımlanmıştır (23).

Evre 1 (Hipertrofi – Hiperfiltrasyon evresi)

Bu evre boyunca diabetik hasta semptom ve bulgulardan yoksundur. Bu evrede en çarpıcı bulgu GFR'nin % 20 – 40 oranında artıp 125 ml/dk üzerine çıkmasıdır. Ek olarak böbrek plazma akımı ise % 9- 14 artmıştır. Bu hiperfiltrasyonun nedeni kısmen glomerullerin jeneralize hipertrofinine ve buna bağlı olan glomerul kapiller yüzey alanı artışına bağlanmaktadır. (5, 23). Hiperfiltrasyonun patogenezi tam olarak anlaşılamamakla birlikte aşağıdaki durumların varlığı sorumlu tutulmaktadır (24).

- Hiperglisemi, insülin yokluğu,
- Artmış glukagon ve büyüme hormonu konsantrasyonları,
- Artmış keton cisimcikleri,
- Dietle alınan proteinin artışı,
- Artmış renin- angiotensin aksı,
- Değişmiş prostaglandin üretimi,
- Glomerulopressin sekresyonu,
- Yükselmiş kinin üretimi,
- Artmış atrial natriüretik faktör konsantrasyonları,
- Volüm ekspansiyonu,
- Glomerul bazal membran kalınlaşması ve filtrasyon membranındaki heparan sülfat azalması gibi nedenlerle kapiller permeabilite artması,
- HbA_{1C} artışı ve eritrosit 2-3 DPG seviyesi azalmasına bağlı doku hipoksisinin preglomerular alanda oluşturduğu vasodilatasyon.

İdrar protein artımı GFR'na paralel olarak artmıştır ancak mikroalbuminüri düzeyinde değildir (23).

Evre 2 (Sessiz Dönem)

GFR'ındaki artış devam etmekte, idrarda albuminüri normal sınırlarda bulunmaktadır. Kan basıncı genellikle normaldir. Klinik olarak evre 1'den ayrılamayan bu dönemde önemli patolojik değişiklikler bulunur. Glomerul bazal membranında kalınlaşma, mezengium hacminde artış izlenir. Bu dönemde hiperfiltrasyon da kan şekeri düzeyi ile doğrudan ilişkilidir.

Evre 3 (Mikroalbuminüri – başlangıç dönemi)

Diabetin başlangıcından 6 – 15 yıl sonra ortaya çıkar. GFR artmış veya normal sınırlara inmiştir. Bu evrede idrarla albumin atılımı saptanır (2, 23).

Sağlıklı adolesan ve genç erişkinlerin idrarlarında 15 µg/dk hızda albumin atılımı mevcuttur. Bir başka deyişle normal albumin atılımı 24 saatlik idrarda 30 miligramdan azdır. Mikroalbuminüri ise 20 – 200 µg/dk'ya karşılık gelen 30 – 300 mg/gün sınırlarında albumin atılımıdır. Mikroalbuminürisi olan hastalar rutin dip-stick ile yapılan tetkiklerde proteinüri negatif bulunurlar. Aşık proteinüri 300 mg/gün albumine karşılık gelen 500 mg/gün protein atılımıdır (2).

Filtrasyon membranındaki porların çapı 55-58 angström kadar olduğundan proteinlerin büyüklüklerine göre seçici geçirgendir. Ayrıca filtrasyon membranı yapısındaki heparan sülfatdan zengin proteoglikanlar nedeniyle elektronegatif bir yüzeye sahiptir ve proteinlerin büyüklüklerine göre de seçici geçirgendir. IgG makromoleküler çapları nedeniyle, albumin gibi (-) yüklü proteinler ise yükleri nedeniyle ultrafiltrata rahat geçemezler. DN'nin erken dönemlerinde filtrasyon membranının yapısı bozulur ve elektronegatiflik giderek azalır. Bu nedenle albumin ultrafiltrata daha fazla geçmeye başlar. Geçen miktar tubuler geri emilim kapasitesini aştığında albuminüri oluşur.

Hipertansiyon, metabolik asidoz, gebelik, egzersiz, aşırı kafein alımı ve menstruasyonun idrarla albumin atılımını artırdığı, ACE inhibitörlerinin ise azalttığı, konjestif kalp yetmezliği ağır karaciğer hastalığı ve üriner infeksiyon durumlarında albumin atılım sonuçlarının yanıltıcı olabileceği bilinmelidir (23, 26).

Evre 4 (Aşık Nefropati)

Bu dönemde >300 mg/gün albuminüri (>500 mg/gün protein) atılımı vardır. Yani dipstick ile saptanabilen aşık proteinüri söz konusudur. Her yıl proteinüri miktarı %15-40'lık bir artış gösterir . Diğer yandan GFR'de yıllık 10-12 ml / dk. lık geri dönüşümsüz bir azalma ortaya çıkar (23).

Kan şekeri kontrolünün olayın ilerlemesinde etkisinin sınırlı olmasına karşılık HbA_{1c} düzeyi ile GFR arasında ters bir ilişki bulunmuştur (23). HbA_{1c} (Glikozillenmiş Hemoglobin) son 2-3 aylık glisemik kontrolü yansıtarak kan şekeri hakkında dolaylı bilgi veren bir endekstir. HbA_{1c} deki %1 lik bir değişim yaklaşık 35mg/dl kan şekeri değişimini yansıtır. Normalde HbA_{1c} % 7'nin altında olmalıdır. Eğer %8'in üzerine çıkarsa DM'un kötü kontrollü olduğu sonucuna varılabilir (27). 10 yıllık izleme döneminde HbA_{1c} düzeyleri ile albuminüri arasında sıkı ilişki saptanmıştır (23).

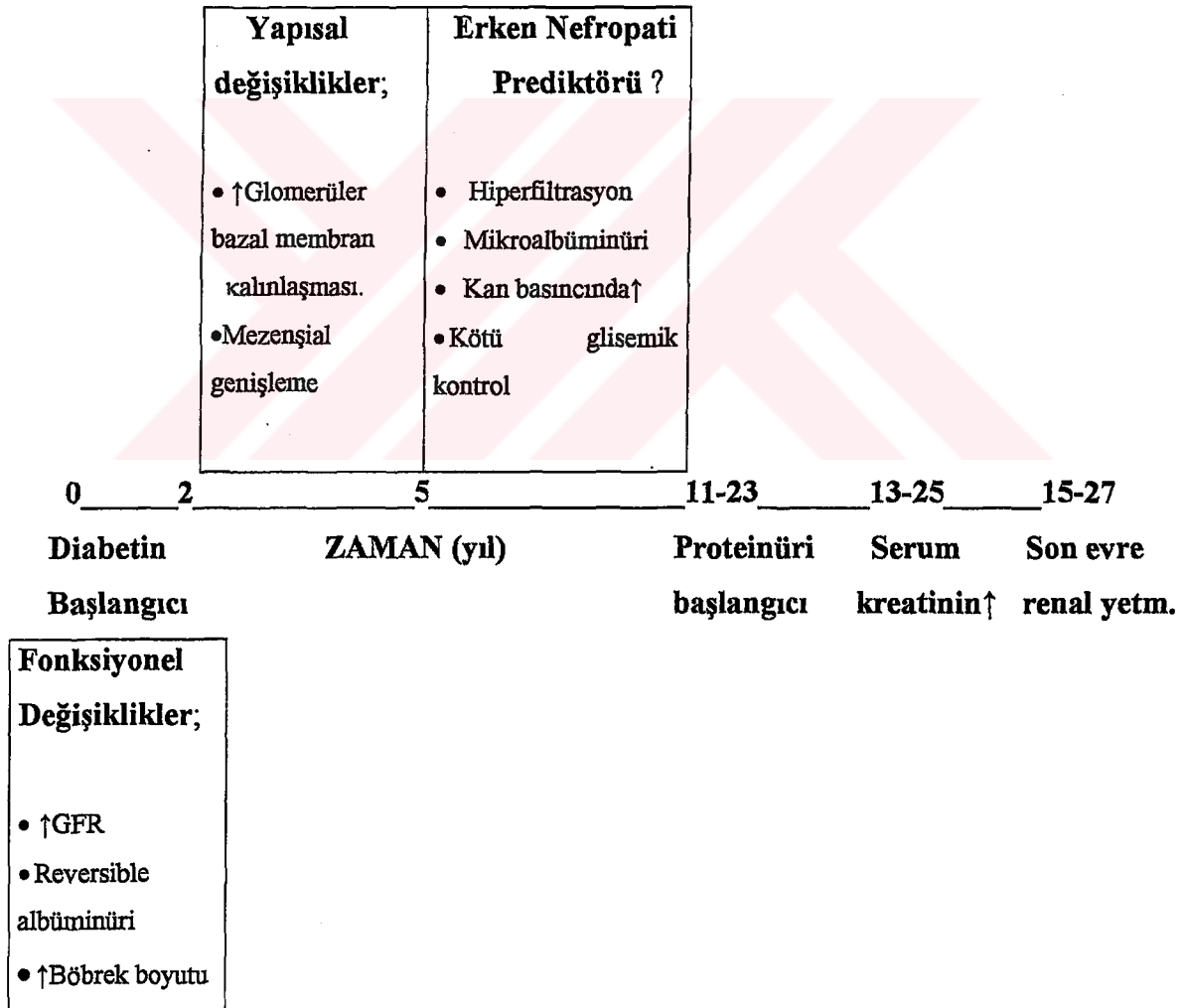
Bu evrede üre, kreatinin ve diğer nitrojenöz komponentlerin artışı genellikle GFR normal düzeylerin üçtebirinin altına indikten sonra oluşur (5). Genellikle hipertansiyon hastalığın bir parçası haline gelir (23).

Evre 5 (Son Dönem Böbrek Yetmezliği)

Aşık proteinüri geliştikten ortalama 7 yıl sonra görülür. GFR'daki ilerleyici düşüş, progressif azotemi yanı sıra ödem, hipertansiyon ile seyreder. Bu dönemde hastalar renal replasman veya uzun dönem dializ için uygun adaylardır. Bununla birlikte kronik dializ programındaki diabetiklerin mortalite hızı benzer şekilde tedavi edilen nondiabetiklere göre üç kat daha yüksektir (5, 23).

Tip 2 DN'nin doğal seyri hakkındaki bilgiler sınırlıdır. Ancak tip 1 DN ile benzerlik göstermektedir. Yeni tanı konmuş tip 2 DM'luların ancak % 30-40'ında filtrasyon artışı bulunur. Hastaların % 5-20 sinde tanı konulduğu zaman çoğu kez tedavi ile geriye dönebilen mikroalbuminüri saptanır. Mikroalbuminürisi bulunan tip 2 DM'lu hastalarda 3-4 yıllık izlemede mortalite %28 iken, mikroalbuminürisi olmayanlarda bu oran %4 dür.

Tip 2 DM'li hastalardaki nefropatilerde GFR'deki azalma hastalara göre değişiklik göstermekle birlikte yıllık 5-10 ml/dk arasındadır. Hastalarda üzerine eklenen diğer hastalıklarla bu azalma daha hızlı ortaya çıkar. Öncelikle sistolik kan basıncı yüksekliği GFR azalmasını önemli ölçüde etkiler. Bu hastaların % 5-15 inde son dönem böbrek yetmezliği gelişir (23).



TABLO - 1 : Diabetik Nefropatinin doğal seyri

DİABETİK NEFROPATİ'DE KULLANILAN RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

DİREKT ÜRİNER SİSTEM GRAFİSİ (DÜSG)

Üriner sistem ile ilgili klinik belirti veren hastalarda kontrast madde verilmeden yapılan , X ışınlarının kullanıldığı bir yöntemdir. Böbrek boyutu, konturu, üriner sistem opasite-kalküllerinin değerlendirilmesine olanak sağlar (21).

İNTRAVENÖZ ÜROGRAFI (İVP)

Üriner sistemin değerlendirilmesinde temel tanı yöntemidir. IV yolla verilen kontrast maddenin böbreklerde konsantre olup, toplanması ve böbreklerin toplayıcı sistemine atılmasına dayanan invaziv bir incelemedir. Böbreklerin morfolojisi, toplayıcı sistem hakkında önemli bilgiler verir. Kontrast madde kullanılması nedeniyle DN'nin son dönem böbrek yetmezliğinde kontrindike olan bir tetkiktir (21).

KONVANSİYONEL ULTRASONOGRAFI (US)

Yüksek frekanslı ses dalgalarının kullanıldığı, bir çok renal patolojinin tanı algoritminde ilk sırada kullanılan , anatomik ve yapısal bilgiler sağlayan noninvasiv bir görüntüleme yöntemidir. Böbreklerin lokalizasyonlarının belirlenmesi, boyutlarının ve parankim kalınlığının ölçülmesi, parankim eko paterni, kontur özellikleri, toplayıcı sistem genişlemeleri ve yer kaplayıcı lezyonların gösterilmesi konvansiyonel US ile saptanan önemli özelliklerdir (8). DM'lu hastalarda hiperfiltrasyon döneminde renal uzunluk ve parankim kalınlığında artış tespit edilirken, ilerleyici böbrek hastalığında ise bu parametrelerde bir azalma saptanmıştır (14, 17, 28). Makroalbuminürik dönemde renal ekojenite skoru, normoalbuminürik ve mikroalbuminürik döneme göre yüksek bulunmuştur (17). Fakat bu bulgular DN'ye spesifik değildir. Konvansiyonel US normal ve fonksiyonu azalmış böbrek arasındaki ayırımı yapmakta yetersizdir (1).

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFI (BT):

Kolime edilmiş X ışını kullanılarak incelenen objenin kesitsel görüntüsünü oluşturmaya yönelik bir radyolojik görüntüleme yöntemidir (29). Üriner sistemin morfolojisinin ve pek

çok patolojilerini değerlendirmede kullanılır. Fonksiyon için de kabaca bilgi verir (21). Ancak kontrast madde kullanımı IVP'de olduğu gibi DN'de de kontrindikasyon oluşturmaktadır.

MAGNETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (MRG):

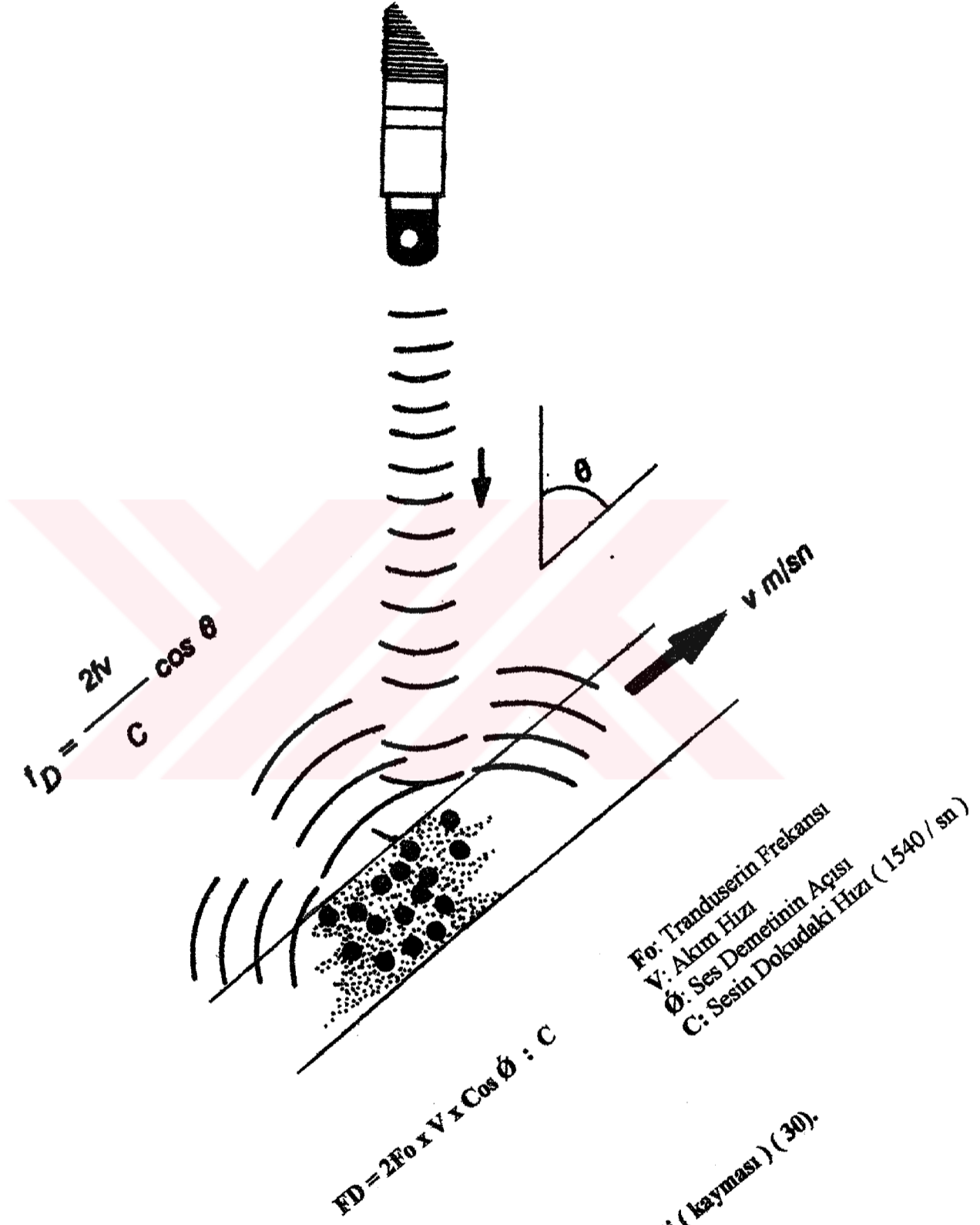
Radyofrekans dalgalarının kullanıldığı, yumuşak doku kontrast çözümüleme gücü en yüksek olan radyolojik görüntüleme yöntemidir (29). TIW SE sekans kullanılarak kortikomeduller ayırımın yapılması diffüz renal parankim hastalıklarının değerlendirilmesine olanak sağlamaktadır. Kronik üreter obstrüksiyonu, glomerulonefrit, radyasyon nefriti, terminal dönem böbrek yetmezliği, renal ven trombozu, renal arter darlığı, renal infarkt, ...vb patolojilerde kortikomeduller ayırım yapılamaz. Böbrek yetmezliğinde kullanılabilir olması avantajdır. Ancak DN'ye spesifik bulgular sağlanamaz (21).

RADYONÜKLİD GÖRÜNTÜLEME (RG):

Oral, inhalasyon veya IV yolla verilen radyonüklidlerin incelenen organ / dokudaki dağılımının bir tür radyografinin elde edilmesidir. Üriner sistemin anatomik ve fonksiyonel olarak değerlendirilmesini sağlar. Genellikle renal perfüzyonun ve renal fonksiyonun değerlendirilmesi amacıyla yapılır (30). Tc^{99M}, DTPA, Cr⁵¹, EDTA'nın glomerullardan tam olarak filtre olması nedeniyle GFR hakkında bilgi vericidir (21, 30). Hiperfiltrasyon mikroalbuminüri yokluğunda bile nefropetin önemli bir tanımlayıcısıdır. Ancak RG pahalı ve invaziv bir yöntemdir ve tüm medikal durumlarda kullanılamaz (28).

DOPPLER ULTRASONOGRAFİ

Doppler US'un temelini oluşturan doppler kayması, ilk olarak Avusturyalı fizikçi Johan Christian Doppler tarafından 1842 yılında tanımlanmıştır. Doppler kayması; ses frekansının harekete bağlı olarak gösterdiği bir değişimdir. Elektronik teknolojisindeki ilerlemeler sayesinde bu fizik kuralı uygulamaya geçirilerek, kan akımının kalifikasyon ve kantifikasyonunda temel yöntem konumundaki Doppler US yöntemi geliştirilmiştir (30). Doppler bilgisi hem sürekli salınan ses demeti ile hem de puls şeklinde üretilen ses ile elde edilebilir. Görüntü elde etmek içinse sesin puls şeklinde gönderilmesi zorunludur.



Şekil 1 : Doppler eşitliği (kayması) (30).

Doppler US ile kan akımı değerlendirilirken temel prensip, damara belli bir açıyla gönderilen ultrason demetinin frekansının akımın yönüne ve hızına göre değişmesini saptamaktır. Gönderilen ses demetinin frekansındaki değişim 'doppler eşitliği' ile gösterilir (Şekil 1). Doppler eşitliğinde bilmediğimiz tek değişken kan akımının hızıdır (V). Diğer faktörler önceden belli olduğu için Doppler frekans şifti kan akım hızı ile doğrudan orantılıdır. Hızı belirlemede önemli bir etken kan damarı ile ses demeti arasındaki açıdır. Açı (θ) ne kadar darsa doppler kayması o kadar yüksektir. Doppler açısı 90° olduğunda yani ses dalgaları inceleme yüzeyine dik açı ile gönderildiğinde $\cos 90^\circ$ 'nin sıfır olması nedeniyle incelenen oluşumdan doppler sinyali elde edilemeyecektir. Sağlıklı doppler sinyallerinin alınması ve ölçümlerin doğru bir şekilde yapılabilmesi için Doppler açısının $30 - 60^\circ$ arasında tutulması gerekmektedir (29- 31).

Doppler US ile akım incelenirken eko kaynağı eritrositlerin yüzeyidir. Gönderilen ultrason dalga boyu eritrosit yüzeyinden çok büyük olduğu için temel olay Rayleigh-Tyndall saçılması adı verilen saçılmadır. Ortaya çıkan saçılma ses frekansının 4. kuvvetten üssü ile doğru orantılıdır. Kanda ortaya çıkan frekansa bağlı saçılma ve dokuda oluşan atenuasyon gibi faktörler, Doppler incelemesinin yapılacağı damarın ciltten uzaklığı ile yakından ilişkilidir. Bu durumda da kullanılan transduserin frekans seçimi önem kazanmaktadır (29).

DOPPLER US YÖNTEMLERİ:

Sürekli Dalga (Continuous Wave): En basit yöntemdir. Ultrases kesintisiz olarak sürekli tekrarlandığı için ve eko dinleme zamanı olmadığı için aksiyel rezolüsyonu bulunmaz. Sadece inceleme ile akım olup olmadığı hakkında bilgi alınabilir (29, 30).

Spektral doppler (Duppleks Doppler-DDUS): Puls şeklindeki gönderilen ses demeti ile elde edilebilir. Puls olduğu için eko süresi hesaplanarak lokalizasyon yapılabilir. Pratikte B mode görüntü ile entegre edilerek kullanılmaktadır. Doppler analizi yapılacak bölgenin lokalizasyonu, boyutu (range – gate) ve gönderilen ses demetinin açısı B mode görüntü üzerinde işaretlenir. Seçilen örnekleme alanından dönen ekolardan çıkarılan frekans farkı monitörde B mode görüntü yanında hız/zaman (cm / sn) veya frekans/ zaman (kHz/sn) grafiği şeklinde izlenebilir.

Spektral doppler uygulamalarında monitör üzerinde spektral analiz yanında inceleme alanının B mode görüntüsü de bulunduğundan kan damarlarının daralma, trombüs,

aterosklerotik – ülseröz plaklar, plak içinde kanama gibi patomorfolojik değişiklikler de değerlendirilebilir (29, 30).

Renkli Doppler: Akıma ait doppler bilgisi , dokuya gönderilen bir puls çizgisi boyunca birçok 'range gate' alınarak gerçekleştirilmektedir. Bu şekilde birçok örnekleme ile elde edilen akım bilgisi akımın transdüsere göre yönü ve hızına göre değerlendirilip, B mode daki damar görüntüsü içine yerleştirilir. Renkli doppler görüntüleri akım hakkında kalitatif bilgiler verir. Bu nedenle pratikte çoğunlukla grafik şeklindeki doppler spektrumu ile birlikte kullanılır. Dupleks dopplerden tek farkı damardaki akımın renkli olarak gösterilmesi olduğundan bu yöntem **renkli dupleks doppler (RDDUS)** yöntemi adı verilir (29, 30).

Power Doppler: görüntünün inceleme alanından elde olunan sinyallerin gücü doğrultusunda oluşturulduğu, ilk kez 1994 yılında bildirilen yeni bir tekniktir. Power dopplerde eko sinyallerinin gücü, örnekleme hacmi, örnekleme hacmindeki eritrosit yoğunluğu ve inceleme alanı ile transduser arasındaki kalan dokunun atenuasyonuna bağlıdır. Kodlama genellikle tek bir renk kullanılarak gerçekleştirilmektedir. Akımın yönü ve hızı hakkındaki bilgileri taşımaz (29).

KAN DAMARLARINDA HEMODİNAMİ

Kan, basınç farklılığı ve direncin bir fonksiyonu olarak akış göstermektedir. Basınç farklılığı ve direnç zit fonksiyon göstermektedir. En önemli unsur dirençtir.

Vücuttaki damarlarda genel olarak 3 değişik akım formu görülmektedir:

Plug Akım: Aorta ve büyük damarlar içerisinde görülür. Akım damar kesidinin her tarafında hemen hemen eşit hızdadır. Spektral incelemede ince band ve boş pencere ile karakterize iken renkli dopplerde ise uniform renkte kodlanır.

Laminer Akım : 5 mm ve daha küçük çaplı damarlarda görülür. Santralde hızlı, periferde doğru (sürtünme nedeniyle) azalan hızda akım vardır. Spektral incelemede band daha kalın ve pencere açıktır. Renkli dopplerde ise santralde açık, periferde doğru koyu renk tonunda kodlanır.

Türbülan Akım: Hız dağılımı çok geniş, hatta ters akımların olduğu, belirli bir uniformite göstermeyen akım formudur. Spektral analizde band genişliğinde belirgin genişleme ve pencerenin dolması, renkli dopplerde ise damar içinde tüm renklerin bir arada görülmesi söz konusudur.

Doppler incelemelerinde arteryel ve venöz sistemde farklı dalga formları gözlenmektedir.

Arteryel akım: Pulsatil dalga formundadır. Sistol başında dik bir akış, diastolde ise daha az bir dik iniş vardır. Düşük dirençli sistemleri besleyen arterlerde (internal karotis, renal, hepatik arterler gibi) sistol çıkışı daha az diktir ve diastol sonuna kadar devam eden bir akım vardır. Yüksek dirençli arterlerde (üst ve alt ekstremitelerin distal kesim arterleri gibi) ise sistol ve diastol eğriler daha diktir ve diastol sonunda çok az akım vardır ya da hiç görülmez.

Venöz akım: Daha az pulsatildir. Ancak inferior ve superior vena kava, hepatik venlerde akım kalp pulsasyonları nedeniyle daha pulsatildir (29).

DOPPLERDE AKIMLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kalitatif: Akımın var olup olmadığı, akım yönü ve akımın karakteristiğinin değerlendirilmesi şeklindedir.

Kantitatif : Bu tür uygulamada akım hızı ve volümü ölçülebilir.

Yarı kantitatif: Yarı kantitatif ölçümler rezistif indeks, pulsatilite indeksi ve pik sistolik hız / diastol sonu hız indekslerini kapsamaktadır. İmpedansın (akıma karşı tüm etkenlerden kaynaklanan dirençlerin toplamı) değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (29). Bu indeksler şu şekilde formüle edilir:

(Maksimum sistolik akım hızı) – (Diastol sonu akım hızı)

1) Rezistivite indeksi (Rİ) → -----

Maksimum sistolik akım hızı

(Maksimum sistolik akım hızı) – (Diastol sonu akım hızı)

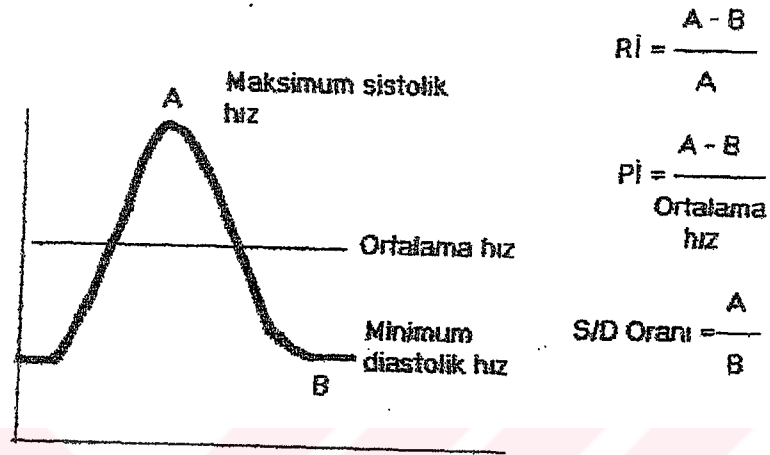
2) Pulsatilite indeksi (Pİ) → -----

Ortalama akım hızı

Diastol sonu akım hızı

3) Diastol / Sistolik hız oranı → -----

Maksimum sistolik akım hızı



Şekil 2 : Renal vasküler rezistansı değerlendirmede kullanılan doppler indeksleri (29). (S: Sistol, D: Diastol).

NATİV RENAL RENKLİ DUPPLEKS DOPPLER US

Ultrasonografi sağladığı noninvaziv ve gerçek zamanlı anatomik bilgiler sayesinde böbrek görüntülenmesinde vazgeçilmez bir yöntem haline gelmiştir. Buna eklenen renkli ve/veya spektral doppler komponentleri ile hemodinamik bilgilerin güvenilir bir şekilde elde edilmesi mümkün olmuştur. Spektral bilgiler kantitatif hemodinamik bilgileri sağlarken, renkli komponent görüntülenmeyi hızlandırıp kolaylaştırır (32) (Resim 2, Resim 3).

Böbreklere yönelik doppler US uygulamaları ilk kullanım alanını renal transplantların değerlendirilmesi, renovasküler hipertansiyon düşünülen olgularda renal arter stenozu (RAS) araştırılması ve renal ven trombozu (RVT) kuşkusunda bulmuştur (33). Son yıllarda ise nativ böbrek disfonksiyonlarının belirlenmesindeki etkinliği üzerinde durulmaktadır.

İNTRARENAL DOPPLER US İNCELEME TEKNİĞİ

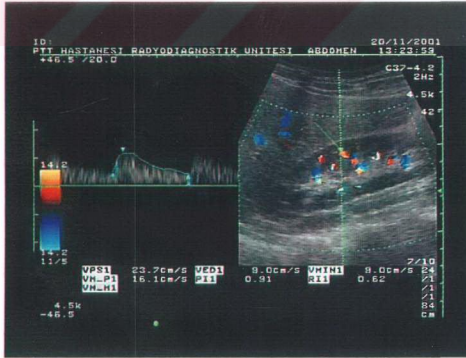
Küçük intrarenal arterlerin doppler us incelemesi teknik olarak zor olmamakla birlikte, doğru bilgi elde edilebilmesi için görüntüleme tekniğinin iyi uygulanması gerekir (8). Görüntülemelerin çoğunda 3.5 - 5 MHz arasında olan prob frekansları seçilmektedir. Akımın kontrol edileceği bölgedeki doppler örnekleme volümü 2-5 mm arasında seçilmelidir. Alınan hız ve debi ölçümlerinin vasküler yapının hemodinamisini yansıtabilmesi için, örnek volüm, damar duvarı sınırları içerisinde kalmak şartıyla örnek volüm olabildiğince geniş tutulmalıdır.

Ölçümler sıklıkla meduller piramidlerin sınırları boyunca uzanan interlober arterler ve kortikomeduller bileşkedeki arkuat arterlerden yapılmaktadır. Yapılan çalışmaların bir çoğu bu lokalizasyonda yoğunlaşmıştır (11-13, 34-41). Bu küçük intrarenal arterler düşük doppler frekans kayması gösteren alçak akım hızları ile karakterizedir. Bu düşük hızları saptamak için cihazın duvar filtresi mümkün olduğunca düşük değerlere ayarlanmalıdır. Daha önemlisi uygun hız/ frekans kayma skalasının kullanımıdır. Optimal olarak doppler skalası 'aliasing'e yol açmayan en düşük frekans sınırlarına (pulse repetition frequency: PRF) göre ayarlanmalıdır (aliasing artefaktı: örnekleme hızının, ölçülecek doppler kaymasının 2 katından az olduğu durumlarda akımların hatalı olarak ters yönde algılanmasıdır). Bu ayarlamalarla düşük akım hızları başarılı bir şekilde algılanabilir ve akım spektrumu skalanın hemen hemen tamamını doldurur. Daha büyük spektrum, ölçümler esnasında daha az hata yapılmasını sağlar. Ardışık 3 ila 5 benzer dalga formunun elde edilmesi halinde spektrum optimal olarak değerlendirilir. Bazı hastalık süreçleri böbrekleri multifokal bir şekilde tutar ve vasküler değişimler heterojendir. Bu nedenle ölçümler her böbrekte en az üç farklı damardan yapılmalıdır.

Herhangi bir doppler incelemesinde olduğu gibi, renal doppler US'un başarısı da incelemeyi yapan kişiye bağlıdır. Bilateral renal doppler US 20 dakika içinde bitirilebilir. IVP, kontrastlı BT; radyonüklid görüntüleme gibi incelemelerin yapılmasına izin vermeyen böbrek yetmezliği tablosu doppler US için bir kısıtlama oluşturmaz (8).



Resim 2 : İntrenal arteriel sistemin renkli doppler US (RDUS) görünümü.



Resim 3 : İntrenal arteriel sistemin renkli dupleks Doppler US (RDDUS) görünümü .

İNTRARENAL DOPPLER DALGA ANALİZİ

Doppler dalgalarının analizinde kullanılan çeşitli indeksler sonucunda birçok patolojik tablonun distal renal arter dallarında yaptığı rezistans değişiklikleri ortaya konmakta ve tanıya katkı sağlamaktadır.

Intrarenal arterler genellikle 3 mm'den daha küçük kalibrasyondadır ve bu nedenle vasküler yapıların akım yönleri net olarak saptanamaz. Bu ise uygun doppler açısıyla (30–60 °) değerlendirme yapılmasına olanak verecek nitelikte ayırt edilemez (34). Bu durum açığa bağımlı olarak değişen hız değerlerini etkilemekte ve sağlıklı sonuçlar elde edilmesini engellemektedir (13). Açığa bağımlı olmayan indekslerde ise kan akımının yönünü saptamak gerekmez. Bu indeksler ise; rezistif indeks (Rİ), pulsatilite indeksi (Pİ), pik sistolik / diastolik hız oranı (S/D oranı) dır (13).

Doppler indekslerindeki değişiklikler vasküler rezistans değişimlerini yansıtır. Bu indeksler arasında en sık olarak Rİ ölçümleri kullanılmaktadır. Doppler indekslerinin ölçümlerinin hassas bir şekilde yapılması gerekir. Doppler spektrumunun sadece görsel ve kalitatif olarak değerlendirilmesi hatalı sonuçlar vermektedir (8).

Normalde diastolde akımın sürekli olabilmesi için böbrek vasküler direnci düşüktür. İntrarenal vasküler doppler spekturumunun özellikleri şöyle sıralanabilir (32, 42).

1. Sistol sırasında alçak ve çok keskin olmayan, pik yapan, relatif olarak düşük pulsatilite,
2. Renal vasküler yatağın düşük rezistansına bağlı olarak tüm diastolde sürekli akım görülmesi,
3. Distal intrarenal arterlerde düşük pulsatilite paterni ile, sistol ve diastol hızları arasındaki farkın az olması,

Böbreklerde akıma karşı dirençte bir artış olması durumunda diastolik akımda relatif bir azalma ve bunun sonucunda da bu indekslerde bir yükselme meydana gelir.

Normal böbreklerde direnç değerlerinin belirlenebilmesi için yapılmış bir çok çalışma vardır. Bu çalışmalarda normal yetişkin intrarenal Rİ değeri 0.58 – 0.66 arası olarak rapor edilmiştir. (15, 35, 38). Normal intrarenal Rİ değerlerinin kabul edilebilir üst sınırı 0.70 olarak belirlenmiştir. Pulsatilite indeksi (Pİ) konusunda daha az çalışma yapılmıştır. 50 normal yetişkinde yapılan bir çalışmada ortalama PI değeri 1.150 ± 0.159 (0.991 – 1.309) olarak bulunmuştur. Pİ değeri için daha geniş bir aralık bulunmakla birlikte bu çalışmada Pİ'in üst limitinin % 95 güvenlilikle 1.309 olduğu bildirilmiştir (34).

Çocuk yaş grubunda ise bu indeksler özellikle yenidoğan döneminde daha yüksek olup, erişkin düzeyine ancak 10 – 11 yaşlarında inmektedir (32). Yaşlanmanın normal olarak RI'yi yükselttiği bildirilmiş olup, bu artış sıklıkla yaşlanmaya bağlı olarak gelişen gerçek bir böbrek fonksiyon kaybında gösteriyor olabilir (1, 2, 34). Bazı ekstrarenal patolojilerde de renal vasküler rezistansı gösteren bu indeksler normalden düşük ya da yüksek olabilir.

RENAL VASKÜLER DİRENCİ (RVD) DEĞİŞTİREN FAKTÖRLER (32, 43).

ARTMIŞ RVD

- Akut- kronik böbrek yetmezliği,
- Esansiyel hipertansiyon,
- Obstrüktif böbrek hastalıkları,
- Akut renal ven trombozu,
- Hipertansif nefropati,
- Probun aşırı kompresyonu
- Aortik regurjitasyon,
- Hipotansiyon,
- Azalmış aortik genişleyebilirlik,
- Çocuklar (infantlar),
- Distal renal arter stenozu,
- Hematom (subkapsuler – perinefritik).

AZALMIŞ RVD:

- Vasodilatator tedavi,
- Arteriovenöz fistüller,
- Artmış kalp hızı,
- Proksimal renal arter stenozu.

RENAL PATOLOJİLERDE İNTRARENAL DOPPLER US BULGULARI

OBSTRUKTİF PATOLOJİLER

US olası veya şüpheli renal obstrüksiyon olan hastaların değerlendirilmesinde ilk sırada gelen yöntemdir. Obstrüksiyona bağlı gelişen pelvikalisiyel dilatasyon, belirgin olduğu ve semptomatik tarafla örtüştüğü takdirde, konvansiyonel US ile kolayca tanımlanabilir. Obstrüksiyon distalinde gösterilebilen taş ya da obstrüktif başka bir olay kesin tanı koydurur. Ancak dilatasyonsuz obstrüksiyonlar olabileceği gibi belirgin dilatasyona rağmen tıkanma var olmayabilir. Aşırı dolu mesane, aşırı hidrasyon, diabetes insipidus, konjenital megakaliks , bazı ilaçların kullanımı, postobstrüktif sekel dilatasyon olabilir (32). Bu ayırım konvansiyonel US ile yapılamayabilir ve sıklıkla invaziv prosedür ve testlerin kullanımını gerektirir. Yapılan çalışmalarla intrarenal doppler US'nin gerçek obstrüksiyonlarda yeri vurgulanmıştır. Hayvan deneyleri üriner kanalda obstrüksiyonun, intrarenal vasküler direnci artırdığını ortaya koymuştur. Bu konuda özellikle tromboksan A₂ gibi vasoaktif madde ve hormonların rol oynadığı düşünülmektedir (31). Bu noktadan hareket eden bazı araştırmacılar obstrükte böbrekte karşı tarafa göre artmış RI ve PI değerleri saptamışlardır.

Platt ve arkadaşları, perkütan nefrostomi öncesinde toplayıcı sistem dilatasyonu olan 21 böbreği incelemişlerdir. Bunların 14'ünde obstrüksiyon saptanmış olup ortalama intrarenal RI değerini 0.77 ± 0.04 olarak tespit etmişlerdir. Nonobstrüktif olan 7 böbrekte ise intrarenal RI değeri 0.64 ± 0.04 olarak bulunmuştur (38). İntrarenal RI değerinin genellikle toplayıcı sistem dilatasyonu normale dönmeden önce düzeldiği saptanmıştır.

Platt ve arkadaşlarınının 133 hastada yaptıkları diğer bir çalışmada ise 0.70 ve üzeri intrarenal RI değerini patolojik kabul ederek obstrüksiyon tanısında %92 sensitivite, %88 spesifite ve %90 doğruluk oranı bildirmişlerdir. İntrarenal RI değerlerinin obstrüksiyonu izleyen ilk 6 saatte izlenmesinin avantaj olduğu öne sürülmektedir. Çünkü bu dönemde henüz toplayıcı sistem dilatasyonu izlenmemektedir. Ancak bu kriteri uygularken, böbreğin RI değerini artırabilen medikal renal patolojiler gibi başka durumların olmadığı belirlenmesi gerekmektedir. Bu çalışmalarında aynı hastada her iki böbrek RI değeri arasında 0.10 ve daha yüksek farklar ancak unilateral obstrüksiyonlarda ortaya çıkmaktadır. Bu yüzden intrarenal RI'nin (0.70) ayırıcı özelliğine katkı sağlamak ve doppler US'un güvenilirliğini yükseltmek için obstrüksiyonun akut dönemlerinde (ki bu

evrede intrarenal RI'i 0.70'in üzerine çıkmamıştır) diğer böbrek de incelenmeli ve anlamlı RI farklılıkları değerlendirilmelidir. Platt ve arkadaşları tam ve önemli derecedeki parsiyel obstrüksiyonlarda yüksek intrarenal RI değerleri elde etmekle birlikte minimal ve orta derecedeki obstrüksiyonlarda normal intrarenal RI değerleri elde etmişlerdir (35). Ancak bir dizi çalışmada RI değerinin ya da karşı böbrek ile kıyaslamının pratik uygulamada anlamlı bir değer taşımadığı sonucuna varılmıştır (44).

Genel olarak varılan sonuç ise söz konusu kriterlerin özellikle belirgin pelvikaliektazi varlığında daha doğru sonuç verdiği yöndedir (32).

NONOBSTRÜKTİF PATOLOJİLER

Hipertansiyon ve renal arter stenozu :

Renal arter stenozu (RAS) hipertansiyonun tedavi edilebilir bir sebebidir. Renal arterde stenotik segmentteki hız artışının yanı sıra akımda turbulansın ortaya çıkışı değerli bulgulardır. Teknik olarak görüntülemeadaki zorluklar sonucu çalışmaların ilgisi indirekt değerlendirmede intrarenal arterlere yönelmiştir (32). Anlamlı RAS distalindeki intrarenal arterlerde akım dalga formunun geç ve az yükselerek, sivriliği küntleşmiş bir tepeye ulaştığı (pulsus tardus et parvus) dikkati çekmektedir. İntrarenal dalga formlarının değerlendirilmesinde kullanılan çeşitli parametreler sayesinde (İnrarenal Rİ ve Pİ değerleri, karşı böbreğin Rİ değerine oranı, akselerasyon , akselerasyon zamanı) yüksek tanısal başarı sağlanmıştır (45). Bir çalışmacı grubu dalga formunun sadece kalitatif özellikleri ile ilgilenmiştir. Erken sistolik tepe varlığının proksimaldeki anlamlı RAS'u dışlayacağı ileri sürülmüştür (46).

İnrarenal doppler indeksleri ile yapılan çalışmalarda hemodinamik olarak anlamlı RAS varlığı kanıtlanan bazı olgularda intrarenal doppler parametrelerinin tümü ile normal kaldığına dikkati çekilmektedir (47). Sonuç olarak yalnızca intrarenal doppler parametreleri ile RAS'nun tanısı mümkün değildir. Bu nedenle hem ekstrarenal hem de intrarenal kriterlerin tetkiki gerekir (32).

Renal Ven Trombozu (RVT):

Konvansiyonel US'de renal vende belirgin ancak nonspesifik bir bulgu olan boyut artışı veya uygun yapıli hastalarda trombüsün bizzat görülmesi olasıdır. RDDUS'de renal

venlerde akımın görülmemesi ile tanı konur. İntrarenal bulgular ise destekleyicidir (32). İntrarenal ödem ve venöz obstrüksiyona bağlı olarak yükselmiş RI değerleri bildirilmektedir (8, 43). Ana renal venin görüntülenemediği olgularda yükselmiş RI değerlerinin bulunması RVT tanısında sekonder bir bulgu olarak önem kazanmaktadır.

Renal Medikal Hastalıklar :

Bazı medikal renal hastalıklar belirgin Rİ değişimleri yaparken, bazıları daha normal değerlerle karakterizedir. Spesifik patolojik özelliklerin oluşturduğu Rİ değişimlerini incelemek için böbrek biopsisi korelasyonu ile yapılan iki çalışmada tubulointerstisyel ve vasküler kompartmanı tutan patolojilerde yüksek Rİ değerleri saptanırken, glomeruler hastalıklarda normal değerler gözlenmiştir (39, 40). Glomerulonefritlerde izlenen normal Rİ değerlerinin nedeni yapılan deneysel çalışmalarda vasodilatatör prostaglandinlere bağlanmıştır. Bununla birlikte uzun süren kronik glomerulonefrit olgularında renal kan akımında bir düşme meydana gelmekte, bu da RVR'i artırmaktadır. Mostbeck ve arkadaşlarının intrarenal Rİ ve biopsi sonuçları arasında korelasyonu inceleyen çalışmasında; Rİ yükselmesi daha çok vasküler intrarenal hastalıklar, interstisyel ödem, glomeruloskleroz ve fokal interstisyel fibrozisde görülmüştür (39). Glomerulonefrit olan olguların %67'sinde normal Rİ değerleri saptanmıştır. Bu çalışmada dupleks doppler US'nin vasküler ve tubulointerstisyel kompartmanları tutan hastalıklarda ayırıcı tanıya belirgin bir katkısı bulunmadığı sonucuna varılmıştır. Yapılan çalışmaların hiç biri renal doppler US'nin biopsinin yerini alabileceğini öne sürmemektedir. Bununla birlikte renal medikal (parankimal) hastalıklarda doppler US'nin hiçbir kullanımı olmayacağı sonucuna da varılamaz. Uygun klinik tablolarda kullanıldığında doppler US yararlı bilgiler sağlayabilmektedir. Bugüne kadar en fazla gelecek vaad eden klinik durumlar iki konuda olmuştur:

- i. Böbrek hastalığı olan olguların ileri dönem takiplerinde renal fonksiyonun seyri hakkında bilgi vermesi,
- ii. Klinik olarak benzer tablo yapan patolojilerin ayırıcı tanısı.

Hemolitik üremik sendrom (HÜS) ve akut böbrek yetmezliği (ABY) sırasıyla bunlara örnektir (11, 12).

Patriquin ve arkadaşlarının HÜS'lu çocuklarda yaptığı çalışma doppler US'nin potansiyel prediktif yeteneğine dikkati çekmektedir (11). HÜS'a bağlı ABY gelişmiş 17 olguda saptanan yüksek Rİ değerlerinin klinik düzelmenin hemen öncesinde düştüğünü saptayan

bazı araştırmacılar, doppler US'nin sağladığı bu bilgi ile bazı olguların gereksiz yere dializ tedavisine alınmasını ve bundan doğabilecek komplikasyonları önlemişlerdir. Obstrüksiyon, RVT ve akut tubuler nekrozda (ATN) olduğu gibi HÜS'da da tromboksan A₂ sentezi artmakta ve iyileşme ile normale dönmektedir. Doppler US'nin ABY'nin diğer formlarında da yüksek prediktif değere sahip olduğu öne sürölmüştür (12).

US, ABY'li olguların değerlendirilmesinde erken dönemde sıklıkla kullanılmaktadır. US'un rolü obstrüksiyonun ekarte edilmesidir. Klinik pratikte obstrüksiyon ABY'nin nadir nedenleri arasındadır. Konvansiyonel US olguların büyük kısmında normaldir. ATN ve prerenal yetmezlik ABY'nin başta gelen iki önemli nedenidir. Ayırımları özellikle başlangıçta zordur ve tedavinin yönlendirilmesi açısından önemlidir. ABY'li olgularda doppler US'nin kullanımını araştıran bir çalışmada ortalama Rİ değer ATN'lu hastalarda 0.85, prerenal yetmezlikte 0.67 bulunmuştur (12). Elde edilen verilerle iki antite arasında % 75 oranında ayırım yapılabilmüştir. Bu sonuçlara rağmen üzerinde durulması gereken bazı noktalar vardır. ATN'un erken döneminde vasküler değişikliklerin multifokal olması nedeniyle her iki böbrekte birkaç farklı lokalizasyondan örnekleme yapılması önemlidir. ATN ile normal RI'in bir diğer potansiyel sebebi ise hastalığın evresidir. Rezolusyon evresinde RI değerlerinde düşüş görölmeye başlar . Bu nedenle ABY'li olgularda değerlendirmenin erken dönemde yapılması önerilmektedir (12).

GEREÇ VE YÖNTEM

Prospektif çalışmamızda; Nisan-Temmuz 2001 tarihleri arasında hastanemiz iç hastalıkları kliniğine başvuran 76'sı tip 2 DM' lu hasta ve 29'u gönüllü sağlıklı birey olmak üzere toplam 105 olguda intrarenal renkli dupleks doppler US incelemesi yapılmıştır.

Diabetik hasta grubumuzu oluştururken DN dışında glomerüler veya tubulointerstisyel hastalık öyküsü olanların yanı sıra vücut hemodinamiğini bozan kardiovasküler hastalığı olanlar , doppler US öncesi yapılan konvansiyonel US incelemede; ürolitiaz , toplayıcı sistem dilatasyon , toplayıcı sistem ve vasküler yapılara bası oluşturan-basit kistleri ve diğer renal patolojileri olanlar çalışma dışında bırakılmıştır.

Hasta grubumuzu, 24 saatlik idrarda albümin atılımı ve serum kreatinin değerlerine göre dört gruba ayırarak inceledik.

Grup -- I (n: 32); idrar ile albümin atılımı 20 µgr /dk 'nın altında olan normoalbuminürik diabetik hastalardan oluşuyordu.

Grup -- II (n: 19); İdrarla albümin atılımı 20 – 200 µgr / dk arasında olan mikroalbuminürik hastalarda oluşuyordu.

Grup -- III (n: 8); İdrarla albümin atılımı 200 µgr / dk üzerinde olan (idrar proteinüri – 500 mgr /gün) olan makroalbuminürik (aşikar proteinüri) hastaları bu gruba dahil ettik.

Grup – IV (n: 17); Serum kreatinin düzeyi ≥ 1.4 mg / dl olan hastalardan oluşuyordu. Bu gruptaki hastaların tamamında aşikar proteinüri vardı.

Kontrol grubu 15 kadın (% 51.7) ve 14 (% 48.3) erkek olmak üzere toplam 29 kişiden oluşmaktaydı. Kontrol grubumuzun yaşları 38-68 arasında olup, yaş ortalaması 51.37 ± 8.64 olarak saptandı. Bu grub idrar analizi normal olan kişilerden oluşuyordu. DM, böbreği etkileyen malign, sistemik veya kronik hastalığı , hemodinamiği bozan kalb hastalığı olan kişiler kontrol grubuna alınmadı. Kontrol grubunu oluşturan hastaların tamamında konvansiyonel US bulguları normaldi.

Çalışmamızda ayrıca hem kontrol grubumuzu hem de çalışma grubumuzu hipertansiyon olup olmamasına ve 60 yaş altında ve üstünde olmalarına göre subgruplara ayırarak da değerlendirdik.

Biyokimyasal analiz;

Hastaların bir gece açlık sonrasında elde edilen kan örneklerinde; AKŞ, HbA_{1c}, BUN ve serum kreatinin analizleri yapıldı.

24 saatlik idrar analizlerinde; idrar albümin atılımı, proteinüri ve kreatinin klirens sonuçları saptandı. Kreatin klerensi 24 saatlik toplanan idrar ve kan kreatinin değerlerinden Kreatinin Klirensi = (U : P) x V formülü ile hesaplandı. (U: İdrar kreatinin değeri mg/dl, P: Plazma kreatinin değeri mg / dl, V: Dakikalık idrar hacmi).

Serum kreatinin düzeyi için normal değer ≤ 1.3 mg /dl olarak kabul edildi. 24 saatlik idrarda 500 mg / gün protein atılımı (200 µg /dk albümin atılımı) aşikar proteinüri kabul edildi. Mikroalbüminüri sınırı ise 20 – 200 µg / dk arası değerler baz alındı. Tüm kan ve idrar analizleri ile doppler US arasında en fazla bir haftalık bir süre vardı. Tüm biokimyasal çalışmalar aynı merkezde yapıldı.

Renkli dupleks doppler değerlendirme;

İnceleme 3.75 MHz konveks prob ile Toshiba Power Vision 7000 Doppler cihazında yapıldı. Bütün olgularda her iki böbrek öncelikle konvansiyonel US ile değerlendirildi. Olgular supin yada semioblik pozisyonda değerlendirildi. Böbreğin longitudinal imajları görüntülendi. İntrarenal arteriyel ve venöz yapıların farklı renklerde görüntülenmesi amacıyla öncelikle real time / renk kodlamalı doppler US ile imajlar elde edildi. Medüller piramidlerin kenarı boyunca uzanan interlobar arterleri değerlendirmeye aldık. DM böbrek dokusunu diffüz olarak etkilediği için doppler ölçümleri rastgele lokalizasyonlardan yapıldı. Duvar filtresi 50 Hz ve doppler örnekleme volümü 2-4 mm olarak ayarladı. Aliasing oluşturmayan en küçük puls tekrarlama frekansı (PRF) seçildi. Örnekleme volümleri interlobar arterlerin orta kısmına yerleştirildi. Ölçümlerde ultrasonik dalga ile incelenen damar arasındaki açının 30 – 60 ° arasında olmasına dikkat edildi. Ölçümler , elde edilen dalga formlarının optimal olması için , birbirini takip eden beş dalga formu elde edildikten sonra yapıldı. Pik sistolik hız (PSV), end diastolik hız (EDV) , ortalama akım hızı, rezistivite indeksi (Rİ), pulsatilite indeksi (PI) kullandığımız cihazda otomatik olarak hesaplandı. Biz renal vasküler direnci belirlemede parametre olarak Rİ' yi kullandık. Her böbrekten üç farklı interlobar arterden akım örnekleri alındı. Her iki böbrekten elde edilen Rİ değerlerinin ortalamasını olgunun intrarenal Rİ değeri olarak kabul ettik.

İstatiksel analiz;

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 7.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Oneway Anova, Tukey HDS testi, Lineer Regresyon Analizi, Student t testi, Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.



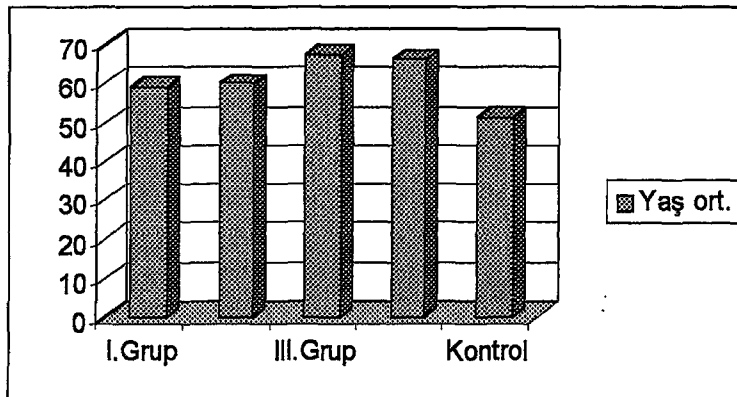
BULGULAR

Tüm tip 2 DM'li hasta grubumuzun yaşları 40 ile 85 arasında değişmekte olup yaş ortalaması ise 61.73 ± 10.9 'dur . Kontrol grubumuzda ise ortalama yaş 51.37 ± 8.64 olup olguların yaşları 40 ile 68 arasındadır. Ortalama yaşlara göre gruplar arasında anlamlı fark vardır ($p<0,001$) . Bu anlamlılık kontrol grubundaki yaş ortalamasının düşük olmasından kaynaklanmaktadır . Diğer 4 hasta grubu arasında anlamlı fark yoktur (Şekil 3 , Tablo 2) .

Tablo 2 : Olguların gruplara göre yaş dağılımı

	N	Ort \pm Std.Sapma	p
Grup I	32	59.06 ± 10.12	p<0.001
Grup II	19	60.00 ± 10.19	
Grup III	8	67.37 ± 5.97	
Grup IV	17	66.05 ± 13.16	
Kontrol grubu	29	51.37 ± 8.64	

Şekil 3 : Yaş ortalamalarına göre grupların dağılımı



Cinsiyetlere göre dağılım ise şöyledir; I.grubun %34,4'ü erkek % 65,6'sı kadın, II. grubun % 36,8'i erkek % 63,2'si kadın; III.grubun %25,0'ı erkek %75,0'ı kadın; IV. grubun % 52,9'u erkek %47,1'i kadın ve kontrol grubunun ise %51,7'si erkek % 48,3'ü kadındır. Cinsiyetler yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık yoktur ($p>0,05$).

Tablo 3 : Diabet yaşı, tansiyon, BMI ve AKŞ düzeyine göre grupların dağılımı

		n	Ort ± Std.Sapma	p
Diabet yaşı	Grup I	32	8.47 ± 6.98	p=0.02 p<0.05
	Grup II	19	11.89 ± 6.01	
	Grup III	8	14,00 ± 6,34	
	Grup IV	17	14,76 ± 9,27	
Ortalama kan basıncı	Grup I	32	103.25 ± 11.36	p=0.025 p<0.05
	Grup II	19	103.26 ± 17.8	
	Grup III	8	102.37 ± 14.15	
	Grup IV	17	108.76± 7.28	
	Kontrol grubu	29	97.10 ± 6.69	
BMI	Grup I	32	29.40 ± 4.33	p=0.198 p>0.05
	Grup II	19	28.57 ± 8.54	
	Grup III	8	27.00 ± 8.45	
	Grup IV	17	25.82 ± 2.65	
	Kontrol grubu	29	27.17 ± 3.60	
AKŞ	Grup I	32	179.78 ± 60.29	p=0.0001 p<0.001
	Grup II	19	204.00 ± 73.23	
	Grup III	8	179.12 ± 69.05	
	Grup IV	17	158.29 ± 63.83	
	Kontrol grubu	29	98.41 ± 6.51	

Hastalardan alınan anemneze göre DM' un saptanmasından itibaren geçen süre 2 ay ile 34 yıl arasında değişmekte olup ortalama **diabet yaşı** 11.31 ± 7.61 yıldır. Diabet yaşlarına göre gruplar arasında anlamlı fark vardır ($p<0,05$). Bu anlamlılık I.grup ile IV. grup arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır (Tablo 3) .

Çalışma grubumuzu **ortalama kan basıncına** göre değerlendirdiğimizde ; istatistiksel olarak anlamlı fark izledik ($p<0,05$). Bu anlamlılık kontrol grubundaki tansiyon ortalamasının

IV.Grup'taki tansiyon ortalama değerinden belirgin yüksek olmasından kaynaklanıyordu. Diğer grupların aralarında anlamlı fark yoktur. (Tablo 3).

Vücut kitle indeksi (BMI) kg/m² cinsinden hesaplanır. Bulunan değerler; <25: normal, 25-30: fazla kilolu, 30-40: obez ve 40-70: aşıırı obez olarak değerlendirilir. BMI'ne göre gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p>0,05). Beş grupta da BMI düzeyleri birbirine yakın bulunmuştur. (Tablo 3)

Diabetik hastalarımızın 6'sında (% 8) **AKŞ** normal sınır değerler içinde saptandı. AKŞ'ne göre gruplar arasında anlamlı fark vardır (p<0,001). Bu anlamlılık kontrol grubundan kaynaklanmaktadır. Diğer 4 diabetik hasta grubunun AKŞ düzeyleri arasında anlamlı fark yoktur (Tablo 3).

Tablo 4: HgA1c, Kreatinin klirensi ve BUN'a göre grupların dağılımı

		n	Ort ± Std.Sapma	p
HbA1c	Grup I	32	7,04 ± 1,15	p=0.516 p>0.05
	Grup II	19	7,61 ± 1,46	
	Grup III	8	7,21 ± 1,18	
	Grup IV	17	7,08 ± 1,61	
Kreatinin klirensi	Grup I	32	102,62 ± 35,14	p=0.0001 p<0.001
	Grup II	19	115,70 ± 48,02	
	Grup III	8	71,25 ± 20,71	
	Grup IV	17	19,88 ± 20,31	
BUN	Grup I	32	14,56 ± 4,51	p=0.0001 p<0.001
	Grup II	19	13,89 ± 3,49	
	Grup III	8	20,62 ± 6,27	
	Grup IV	17	55,88 ± 30,43	
	Kontrol grubu	29	13,17 ± 3,48	

HgA1c düzeylerine göre hasta grupları arasında anlamlı fark yoktur ($p>0,05$). Grupların **HgA1c** düzeyleri birbirinden farklı değildir (Tablo 4).

Kreatinin klirensi (CCR) düzeylerine hasta grublarını değerlendirdik. 76 diabetik hastamızın 19'unda (%25) CCR normal sınır değerler arasında iken 20'sinde (%26) artmış ve 37'sinde (% 49) ise düşük olarak bulduk. Hasta gruplar arasında anlamlı fark vardır ($p<0,001$). İkili karşılaştırmalarda I.Grup ile IV. Grup, II.Grup ile III.Grup, II.Grup ile IV.Grup arasında anlamlı fark vardı. Diğer gruplar birbirinden anlamlı derecede farklılık göstermemekteydi (Tablo 4).

BUN düzeylerine göre gruplar arasında anlamlı fark vardır ($p<0,001$). Bu anlamlılık IV. gruptaki BUN düzeyinin düşüklüğünden kaynaklanmaktaydı. Diğer gruplar birbirinden farklı değildi (Tablo 4).

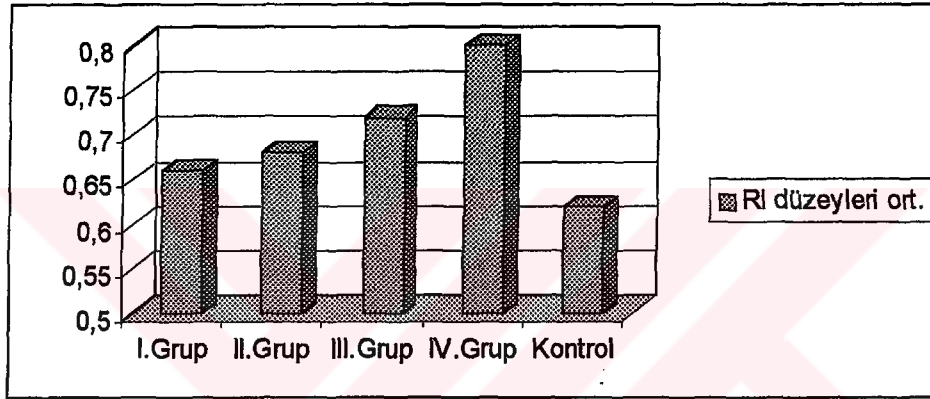
Tablo 5 : İnrarenal RI düzeylerine göre grupların dağılımı

	n	Ort ± Std.Sapma
Grup I	32	0,66 ± 0,13
Grup II	19	0,68 ± 0,06
Grup III	8	0,72 ± 0,03
Grup IV	17	0,81 ± 0,041
Kontrol grubu	29	0,62 ± 0,03

Çalışma grubumuzda **ortalama intrarenal Rİ'** i değerlendirdik.(Tablo 5 , Şekil 4). Hasta grubumuzun ortalama intrarenal Rİ değerini 0.70 ± 0.11 olarak bulduk Hasta grubumuzun % 53.9'unda ortalama intrarenal Rİ değerinin 0.70 'in üzerinde olduğunu saptadık . Grup 1 de 32 hastanın 10'unda (% 31), grup 2 deki 19 hastanın 8'inde (% 42), grup 3 deki 8 hastanın 6'sında (%75) ve grup 4 deki 17 hastanın tamamında (%100) ortalama intrarenal Rİ değerini yüksek olarak bulduk. Grupların ortalama Rİ değerleri tablo 4'de gösterilmiştir. Grupları intrarenal Rİ değerleri açısından karşılaştırdığımızda kontrol

gubunun Rİ değeri diğer dört hasta grubununkinden düşük olup bu gruplarla arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p < 0.001$). Diabetik hasta grupları arasında yaptığımız karşılaştırmada ise; grup 1 ve grup 4 arasında ve grup 2 ile grup 4 arasında ($p < 0.001$) istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık. Diğer gruplar arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Şekil 4 : RI düzeylerinin gruplara göre dağılımı



Intrarenal Rİ değerinin yaşa bağımlı olarak değişimini incelemek için hasta ve kontrol grubumuzu iki subgruba ayırarak inceledik. Subgrup 1; 60 yaş altındaki olguları, subgrup 2 ise 60 yaş ve üzeri olgulardan oluşuyordu.

Subgrup 1 olgularımızın ortalama intrarenal Rİ değerleri subgrup 2 olgularımızunkinden hem çalışma hem de kontrol grubunda daha yüksekti. İstatistiksel olarak çalışma grubunda ($p < 0.01$) ve kontrol grubumuzda ($p < 0.05$) anlamlı farklılık saptadık (Tablo 6).

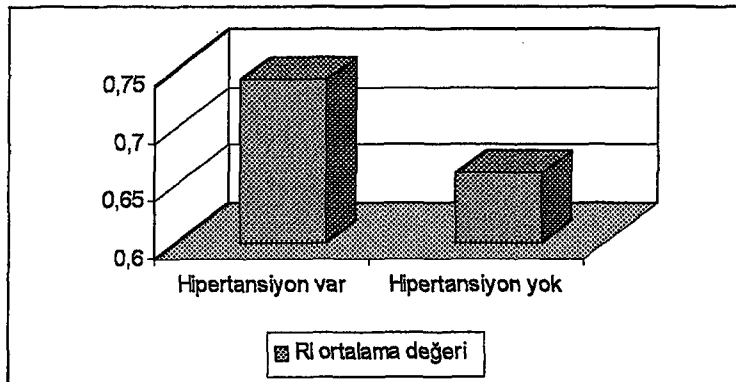
Diabetik hasta grubumuzda **intrarenal Rİ değerinin hipertansiyona bağlı değişimini** değerlendirdik (Tablo 7, Şekil 5). Hipertansiyon olan olguların ortalama intrarenal Rİ değeri hipertansiyonu olmayan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p < 0,01$). Olgularımızın hipertansif olması intrarenal Rİ durumunu etkilemektedir. Kontrol grubu olgularımızın tamamında kan basıncı normal olup hipertansiyon mevcut olmadığı için böyle bir karşılaştırma yapmadık.

Tablo 6: Yaşa göre çalışma ve kontrol grubunda ortalama intrarenal RI durumu

Gruplar	Yaş	n	RI	p
			Ort ± Std Sapma	
Çalışma grubu	Subgrup - 1	32	0,68 ± 0,07	0,001
	Subgrup - 2	44	0,74 ± 0,07	p<0,01
Kontrol grubu	Subgrup - 1	25	0,62 ± 2,93	0,011
	Subgrup - 2	4	0,67 ± 2,44	p<0,05

Tablo 7 : Hipertansiyona bağlı ortalama intrarenal RI durumu

	n	Intrarenal RI	p
		Ort ± Std.Sapma	
Hipertansif grup	47	0,74 ± 0,08	0,003
Normotansif grup	29	0,66 ± 0,14	p<0,01

Şekil 5 : Kan basıncı durumuna göre RI ortalama değerlerinin dağılım grafiği

Serum kreatinin değeri normal ve yüksek olan hastalarımızın ortalama intrarenal Rİ değerlerini değerlendirdik. Serum kreatinin değeri yüksek olan olgularımızın intrarenal Rİ değeri normal olanlara göre istatistiksel olarak ($p < 0.001$) anlamlı derecede yüksekti (Tablo 8).

Tablo 8 : Serum kreatinin değeri normal olan ve yüksek olan olguların ortalama intrarenal RI düzeylerine göre karşılaştırılması

	n	Rİ Ort ± Std.Sapma	p
Normal	59	0,67 ± 0,10	0,0001
Yüksek	17	0,81 ± 4,18	p<0,001

Hasta grubumuzdaki ortalama intrarenal Rİ değeri ile hasta yaşı, hipertansiyon, diyabet yaşı, CCR ve serum kreatinin değerleri arasındaki ilişkiyi istatistiksel olarak değerlendirmek için pearson korelasyon testi uyguladık (Tablo 9 , Şekil 6).

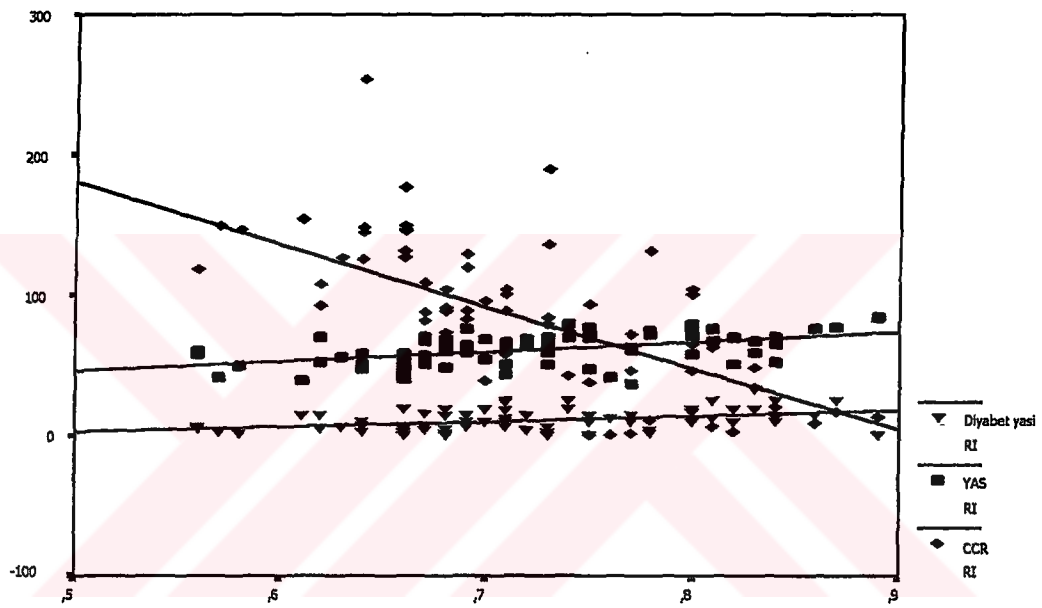
Tablo 9 : Hasta grubunda ortalama intrarenal RI durumuna göre diyabet yaşı, yaş hipertansiyon, CCR ve serum kreatinin ilişkisi

	r	p
Diyabet yaşı	0,392	0,0001; p<0,001
Yaş	0,487	0,0001; p<0,001
CCR	-0,659	0,0001; p<0,001
Serum kreatinin	0,464	0,0001; p<0,001
Hipertansiyon	0,340	0,003; p<0,01

Ortalama intrarenal Rİ değeri ile diyabet yaşı, hasta yaşı ve serum kreatinin değerleri arasında iyi derecede, hipertansiyon açısından ise orta derecede pozitif yönde istatistiksel

olarak anlamlı ilişki mevcuttu. CCR değeriyle ise negatif yönde ileri düzeyde anlamlılık saptadık.

Şekil 6: Çalışma grubu olgularında yaş, diyabet yaşı ve CCR düzeyine göre intrarenal RI ilişkisi



Bağımsız değişkenlerin (cinsiyet, hasta yaşı, diabet yaşı, AKŞ, Hb A_{1c} , hipertansiyon, CCR) intrarenal RI değerine olan etkilerini lineer regresyon analizi ile değerlendirdik (Tablo 10). Yapılan Lineer Regresyon Analizinde ortalama intrarenal RI üzerine bağımsız değişkenlerin etkilerine göre oluşturulacak denkleminiz istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($R=0.738$; $R^2=0.544$; $p<0.001$).

Tablodan da görüldüğü gibi ortalama intrarenal RI üzerine CCR'nin etkisi belirgindi. Ayrıca sırası ile hasta yaşı ve diabet yaşının da etkisini anlamlı bulduk. Diğer parametrelerin etkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 10 : Bağımsız değişkenlerin ortalama intrarenal Rİ üzerine etkisi (Lineer Regresyon Analizi)

	Beta	t	p
Yaş	0,252	2,752	0,008 **
Hipertansiyon	0,080	0,862	0,392
HBA 1C	0,062	0,587	0,559
Cins	0,068	0,800	0,427
Diyabet yaşı	0,207	2,125	0,037***
CCR	0,473	4,639	0,000*
AKS	0,043	0,386	0,701

* p< 0.001

** p<0.01

*** p< 0.05

TARTIŞMA

Nefropati DM'un ciddi bir mikrovasküler komplikasyonudur. Diğer nedenlere bağlı mortalite olmadığı takdirde progresyon göstererek son dönem böbrek yetmezliği ile sonuçlanır (1-6, 25). DN son dönem böbrek yetmezliği nedenleri arasında Amerika ve Avrupa'da ilk sırada, ülkemizde ise kronik glomerulonefritden sonra ikinci sırada gelmektedir (17).

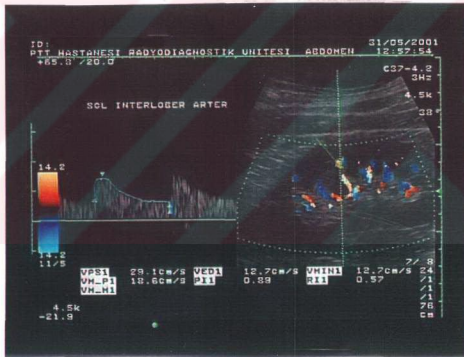
DN 'nin evreleri ayrıntılı olarak tanımlanmıştır (7). Erken evrelerde saptanan glomerüler hiperfiltrasyon ve mikroalbüminüri ileride ortaya çıkabilecek aşikar nefropatinin bir ön bulgusu olarak kabul edilmektedir (6, 24, 48-50). Aşikar proteinüri klinik nefropatinin başlangıcını belirler. Serum kreatinin konsantrasyonları renal fonksiyonlar ileri derecede bozulana kadar normal kalabilir. Aşikar proteinürinin olduğu aşamada DN, kreatinin klirens hızında azalma (CCR) ve patolojik kriterlere göre saptanmaktadır. Son evre bulguları artmış serum kreatinin konsantrasyonu yanında, dializ ve/veya renal transplantasyon gerektirecek son dönem böbrek yetmezliğine kadar giden geniş bir spektrumu içermektedir (3, 6).

DN 'nin saptanmasında ve progresyonunun takibinde temelde klinik ve laboratuvar metodlar kullanılmaktadır (2).

DN'de glomerüller, kan damarları ve interstisyel doku gibi spesifik renal yapılar primer olarak etkilenmekte, diğer yapılar ise hemen daima sekonder değişiklik göstermektedir. Mezanşial ekspansiyon ile birlikte diffüz veya nodüler glomerüloskleroz, kapiller duvar kalınlaşması, kapiller daralma ve sonuçta komplet hyalinizasyon RVD'de artışa neden olmaktadır (13). RVR artışı oluşturan bu değişikliklerin Doppler US ile değerlendirilmesi mümkündür. Doppler US da intrarenal arterlerde Rİ artışının belirlenmesi RVR de ki artışı ortaya koymaktadır.

Sağlıklı olgular üzerinde yapılan çalışmalarda intrarenal Rİ değerinin 0.56 – 0.66 arasında saptanmıştır (2, 13-17, 35). Yaptığımız çalışmada kontrol grubunda ortalama Rİ değerini 0.62 ± 0.03 olarak tespit ettik (Resim 2). Bulduğumuz sonuç önceki çalışmalarla uyumluluk göstermektedir. Biz anamnezinde daha önce geçirilmiş renal hastalık öyküsü olmayan, normal kan değerleri (BUN, Kreatinin), idrar analizi ve konvansiyonel US

bulguları olan kişileri kontrol grubu olarak değerlendirdik. Bununla birlikte normal böbrek durumunu tanımlamada önemli limitasyonlar mevcuttur. Serum kreatinin değerinin renal fonksiyonu yansıtmadaki yetersizliği ve kreatinin klirens ölçümlerinin hata payı, normal renal tabloyu tanımlamadaki problemlerdir. Ancak çalışmamızda kontrol grubunun Rİ değerini diğer dört diabetik hasta grubunun Rİ değerleri ile karşılaştırdığımızda ($p < 0.0001$) istatistiksel olarak anlamlı bulduk.



Resim 4: Kontrol grubu—51 yaşında, erkek, sağlıklı olguda sol interlobar arterden alınan örnek akım formu; Rİ: 0.57.

Platt ve arkadaşları (1), 98 diabetik hastada yaptıkları çalışmada, hastaları asemptomatik (nefropati gelişmemi) – grup I, erken diabetik nefropati – grup II ve yerleşmiş nefropati -grup III olmak üzere üç grupta değerlendirmişlerdir. Elde edilen ortalama intrarenal Rİ değerleri ise sırası ile 0.62 ± 0.09 , 0.64 ± 0.09 ve 0.83 ± 0.09 idi. Grup 1 hem normoalbuminürik hemde mikroalbuminürik hastaları içeriyordu. Mikroalbuminürik hastalarda ortalama intrarenal Rİ 0.62 ± 0.08 olarak saptamışlardır. Bulunan bu değeri grup I içinde yer alan normoalbuminürik hastalar ile karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamamışlardır.

Brkljacic ve arkadaşları (2) hem tip 1 DM hem de tip 2 DM'lu 144 hasta üzerinde çalışma yapmışlardır. Hastaları beş gruba ayırarak değerlendirmişlerdir. Grup I – asemptomatik evrede olan, grup II – klinik nefropatisi saptanan, grup III – azotemisi olan, grup IV- üremik sendromlu olan ve grup V-son dönem böbrek yetmezliği olan hastalardan oluşmaktaydı. Bu hastalarda buldukları ortalama intrarenal Rİ değerleri ise sırası ile 0.63, 0.69, 0.74, 0.84 ve 0.91 idi. Grup I içinde yer alan ve mikroalbuminüri olan hastalarda saptanan ortalama intrarenal Rİ değeri 0.64 ± 0.05 olarak bildirilmiştir. Bu grubun diğer hastaları ile hemen hemen eşit olup arada istatistiksel olarak bir farklılık saptanmamıştır.

Soldo ve arkadaşları (14) DM'lu 150 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaları Platt ve arkadaşlarının (1) yaptığı şekilde üç gruba ayırmışlardır. Gruplarda saptanan ortalama intrarenal Rİ değerleri ise sırası ile şöyledi; 0.63, 0.68 ve 0.81. Grup-I hem normoalbuminürik hemde mikroalbuminürik hastalardan oluşmaktaydı. Mikroalbuminürik hastaların ortalama intrarenal Rİ değeri 0.64 olup, normoalbuminürik hastaların Rİ (0.63) değerinden minimal yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

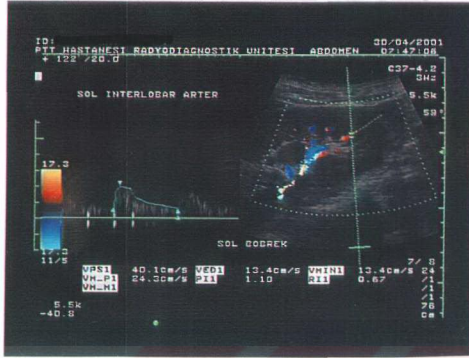
İshimuro ve arkadaşlarının (15) 112 tip 2 DM'lu hastada yaptıkları çalışmada dört hasta grubu oluşturulmuştur. Grup I- normoalbuminürik hastalar, grup II- mikroalbuminürik hastalar, grup III- aşikar proteinüri olan hastalar ve grup IV serum kreatinin düzeyi yüksek olan hastaları kapsıyordu. Gruplarda saptanan ortalama intrarenal Rİ değerleri sırası ile 0.69 ± 0.05 , 0.74 ± 0.07 , 0.74 ± 0.06 ve 0.85 ± 0.05 idi. Grup IV ile grup I, grup II ve grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadıkları halde, diğer gruplar arasında belirgin bir fark bulmamışlardır. Mikroalbuminürik evrede tespit edilen 0.74 Rİ değeri ise normalden yüksek bulunmuştur.

Öztürk ve arkadaşlarının (17) yaptığı çalışma 63 tip 2 DM'lu hastadan oluşuyordu. Hastaları normoalbuminürik, mikroalbuminürik ve makroalbuminürik olarak üç gruba

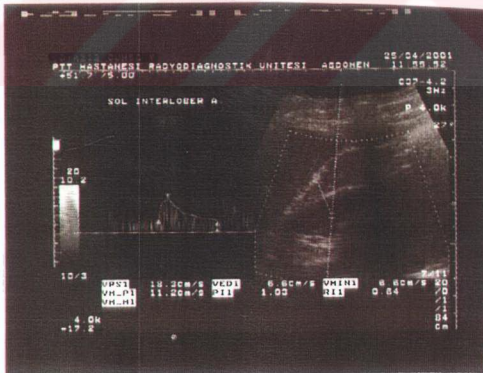
ayırmişlardı. Hastalarda ortalama intrarenal Rİ değerlerini sırası ile 0.67 , 0.74 ve 0.81 olarak tespit etmişlerdir.

Biz çalışmamızı 76 tip 2 DM'lu hasta üzerinde yaptık. Hastaları dört gruba ayırarak değerlendirdik. Grup I hastalar normoalbuminürik hastalarda oluşuyordu. Bu grupta saptadığımız intrarenal Rİ değeri 0.66 ± 0.13 idi (Resim 5).Grup II hastalarımız mikroalbuminüri tespit edilen olguları içeriyordu ve ortalama intrarenal Rİ değerini 0.68 ± 0.06 bulduk (Resim 6). Grup III olgularımız aşikar proteinüri saptadığımız hastalardı ve bu grubda ortalama intrarenal Rİ değeri 0.72 ± 0.03 dü (Resim 7). Grup IV ise serum kreatinin düzeyi 1.4 mg / dl üzerinde olup ileri evre diabetik nefropatili hastalardı. Grup IV'te ortalama intrarenal Rİ değerini 0.81 ± 0.04 olarak bulduk (Resim 8). Çalışmamızda intarenal Rİ değeri açısından; grup IV ile grup I ve grup II arasında ($p < 0.0001$) istatikselsel olarak anlamlı farklılık saptadık. Grup IV ile grup III arasında ise belirgin bir farklılık mevcut değildi. Her iki grupta da saptanan Rİ değeri normalin (≤ 0.70) üzerindeydi. İshimuro ve arkadaşlarının (15) yaptığı çalışmada oluşturulan hasta grubu ile bizim çalışmamızdaki hasta grubu benzerlik göstermektedir.İshimuro ve arkadaşlarının çalışmasındaki grup III hastalarda saptanan intarenal Rİ değeri normal olarak bulunmuştu ve grup III ile grup IV arasında ise istatikselsel olarak anlamlı farklılık mevcuttu. Bizim çalışmamızda grup III hastalarımızın sayısı 8 olup intrarenal Rİ değerini 6 hastada (%75) 0.70'in üzerinde saptadık. Diğer çalışma ile karşılaştırdığımızda (grup III; n:25) hasta sayımızın az olmasının istatikselsel olarak belirgin bir anlamlılığın oluşmamasında etkili olabileceğini düşündük.

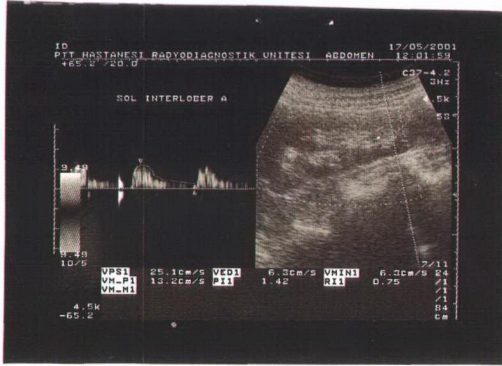
Çalışmamızda normoalbuminürik ve mikroalbuminürik hastalarda ortalama intrarenal Rİ değerlerinin 0.70'in altında olduğunu saptadık. Her iki grup arasında istatikselsel olarak anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte kontrol grubu ile karşılaştırdığımızda ($p < 0.0001$) belirgin bir anlamlılık tespit ettik. Bu bulgumuz daha önce yapılmış olan çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (1, 2, 14).Mikroalbuminüri varlığı ileride gelişebilecek aşikar diabetik nefropatinin muhtemel bir bulgusudur. İshimuro ve arkadaşları (15) ve Öztürk ve arkadaşlarının (17) yaptıkları çalışmalarda mikroalbuminüri evresindeki hastalarda intrarenal Rİ değerini yüksek bularak dupleks doppler US'nin bu evrede tanıya katkısı olacağını savunmuşlardır. Ancak bizim bulgularımızı ve diğer çalışmalarını değerlendirdiğimizde diabetik nefropatinin subklinik fazında mikroalbuminüri olsa bile RVD' de artış olmayabileceği sonucuna vardık.



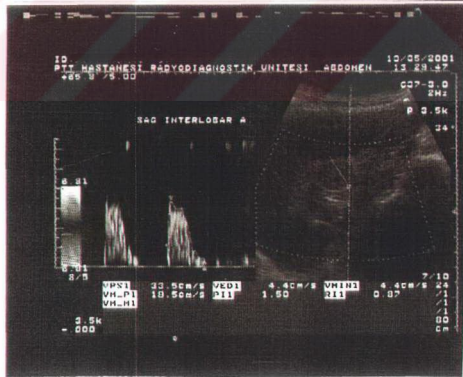
Resim 5 : (Grup 1) 41 yaşında, 3 yıllık diabet öyküsü olan, normoalbuminürik (13.96 $\mu\text{g}/\text{dl}$) evrede kadın hastanın sol interlobar arterden elde edilen akım örneği ; RI : 0.67 .



Resim 6 : (Grup 2) 56 yaşında, diabet süresi 7 yıl olan, mikroalbuminüri (34.58 $\mu\text{g}/\text{dl}$) saptanan olgunun sol interlobar arterinden alınan akım örneği; RI: 0.64



Resim 7 : (Grup 3) 70 yaşında , makroalbüminüri (468 $\mu\text{g} / \text{dl}$) saptanan, 25 yıllık diabet öyküsü olan hastanın sol interlobar arterinden alınan akım örneği ; Rİ : 0.75



Resim 8 : (Grup 4) 78 yaşında , diabet süresi 25 yıl olan, aşikar proteinürlü, serum kreatinin yüksekliği (6.8 mg/dl), CCR düşüklüğü (17.35 ml/dk) olan kadın hastanın sağ interlobar arterinden alınan akım örneği ; Rİ : 0.87

DM'da en tipik değişiklikler nodüler ve diffüz formda interkapiller, glomeruloskleroz, afferent ve efferent glomerüler arterioller hyalinizasyon, peritubuler interstisyumun atrofisi ve bazal membran kalınlaşmasıdır. Bu değişiklikler temelde böbreğin vasküler kompartmanını tutar fakat genellikle hastalığın geç evresine kadar korunur (16).

Platt ve arkadaşlarının (40) medikal renal hastalığı olan 41 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada ; tubulointerstisyel kompartmanı tutan hastalıklarda ortalama intrarenal Rİ değerini 0.75 ± 0.07 bulmuşlardır. Glomerüler tutulum varlığında ise bu değeri 0.58 ± 0.05 olarak tespit etmişlerdir. Mostbeck ve arkadaşları (39) da medikal renal hastalığı olan 34 olguda yaptıkları çalışmada; histopatolojik bulgu olarak arteriosklerozis, arteriolosklerozis, glomerulosklerozis, ödem ve fokal fibrozis ile intrarenal Rİ arasında pozitif ($r < 0.3291$, $p < 0.05$) anlamlı korelasyon saptamışlardır. Yapılan bu çalışmalar intrarenal Rİ değerinin tubulointerstisyel ve/veya vasküler kompartmanı tutan hastalıklarda arttığını, glomerüler tutulum yapan patolojilerde ise normal olduğunu göstermektedir. DN'nin erken evrelerinde glomerüler tutulum olması nedeniyle bu evrede intrarenal Rİ değerinin normal bulunması sürpriz değildir. İlerlemiş evrelerde ise renal kortikal tubulointerstisyel değişikliklerin yaygın olması bu evrede intrarenal Rİ artışına neden olmaktadır (13, 39, 40, 43).

Erken evrede (asemptomatik ve aşikar proteinürik evre) önceki çalışmalarda (1, 2, 14, 17) saptanmış olan ve bizim normoalbuminürik ve mikroalbuminürik evrede saptadığımız normal intrarenal Rİ değerinin nedeni, hastalığın glomerüler tutulum evresinde olması ile açıklanabilir. Ancak İshimuro ve arkadaşları (15) ve Öztürk ve arkadaşları (17) mikroalbuminüri evresinde de intrarenal Rİ değerininin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Yine bu son iki çalışmada (15, 17) ve bizim yaptığımız çalışmada makroalbuminürik (aşikar proteinüri) evredeki hastalarda intrarenal Rİ değerini diğer çalışmalardan farklı olarak (1, 2, 14) normalden yüksek bulduk. Bizim makroalbuminürik evredeki grubumuzda hasta sayısı 8 olup bunların 6'sında (% 75) intrarenal Rİ yüksekti. Soldo ve arkadaşları (14) ise bu evredeki 48 hastanın 19'unda (% 40) intrarenal Rİ'i yüksek bulmuşlardı. Bizim çalışmamızdaki bu uyumsuzluğun nedeninin hasta sayımızın az olması ve intrarenal Rİ'i yüksek olanların oranının fazla olması olabileceğini düşündük. Diğer çalışmalarda (15, 17) makroalbuminürik evredeki hastalarda intrarenal Rİ değeri yüksek olanların oranı konusunda bir bilgi verilmediği için bu konuda hala soru işaretlerinin varlığı söz konusudur. Öztürk ve arkadaşlarının (17) yaptığı çalışmada makroalbuminürik evredeki hasta grubu serum kreatinin değeri yüksek olan hastaları da

kapsıyordu. Serum kreatinin değeri yüksek olan hastalarla yapılan tüm çalışmalarda intrarenal Rİ değerinde artış saptanmıştır. Bu ise araştırmacıların bulduğu yüksek intrarenal Rİ değerini açıklamaktadır.

Yaptığımız çalışmanın histopatolojik korelasyon yapılmamıştır. Bu nedenle hastalığın glomerüler / tubulointertisyel-vasküler tutulumu açısından bir bilgiye sahibi olamayışımız bir dezavantajdır. Bu bulgular ışığında diabetik nefropatide intrarenal Rİ artışına neden olabilecek başka parametrelerinde varlığını gündeme getirmektedir .

Yaş RVD'i etkileyen bir parametre olarak gösterilmektedir.

Platt ve arkadaşları (1) DM 'lu hastalarda yaptıkları çalışmada yaşın intrarenal Rİ üzerine olan etkisini değerlendirmek için hastaları 60 yaş üstü ve 60 yaş altı olmak üzere iki subgruba ayırarak incelemişlerdir. İntrarenal Rİ artışının 60 yaş üzerindeki grupta daha belirgin olduğunu görmüşlerdi. 60 yaşın altında olup da serum kreatinin seviyesi normal olan 36 hastadan sadece 1 tanesinde intrarenal Rİ artışı saptamışlardır. 60 yaş üzerindeki hastaların ise %52'sinde intrarenal Rİ artışı tespit etmişlerdir. Hasta yaşı ile intrarenal Rİ arasında ise pozitif (r: 0.625) korelasyon bulmuşlardır.

Brkljacic ve arkadaşları (2) yaş ile intrarenal Rİ artışı arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için hastaları 55 yaş altı ve üstü olmak üzere iki subgruba ayırmışlardı. Yaş ile intrarenal Rİ arasında (r: 0.652) korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. 55 yaş altındaki 21 hastanın 5'inde (%24), 55 yaşın üstündeki 9 hastanın ise 8'inde (% 89) intrarenal Rİ de artış saptamışlardır. Araştırmacılar buna ek olarak kontrol grubunda da yaş ile birlikte intrarenal Rİ artışının olduğunu tespit etmişlerdi.

İshimura ve arkadaşları (15) diabetik hasta grubunda yaş ile intrarenal Rİ arasında (r:0.523) korelasyon olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca kontrol grubunda da korelasyonun anlamlı olduğunu tespit etmişlerdir. Kontrol grubunda intrarenal Rİ değeri yüksek olanların yaş ortalaması 68 di.

Mostbeck ve arkadaşları (39) çeşitli renal parankimal hastalığı olan 34 olguda yaptıkları çalışmada yaş ile intrarenal Rİ artışı arasında (r: 0.404) pozitif korelasyon saptamışlardı. Bu çalışmada histopatolojik bulgularla birlikte değerlendirme yapılmıştır. Tespit edilen histopatolojik tanılardan sadece arteriosklerozis miktarı ile yaş arasında pozitif (r: 0.361) bir korelasyon tespit edilmiştir. Diğer histopatolojik tanılarla ise yaş arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

Biz yaptığımız çalışmada yaşın intrarenal Rİ üzerine olan etkisini değerlendirmek için tip 2 DM'lu hastaları 60 yaş altı ve üstü olmak üzere iki subgruba ayırarak inceledik. 60 yaş altındaki 32 hastanın 7'sinde (%22), 60 yaş üzerindeki 44 hastanın 35'inde (% 83) intrarenal Rİ değerinin yüksek olduğunu tespit ettik. Ortalama intrarenal Rİ değerini 60 yaş altındaki grubumuzda 0.68 ± 0.07 , 60 yaş üstü hastalarımızda ise 0.74 ± 0.07 olarak bulduk. İki subgrub arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p < 0.001$). Yaş ile intrarenal Rİ arasında pozitif ($r: 0.487, p < 0.001$) korelasyon saptadık. Ayrıca yaptığımız lineer regresyon analizinde de yaşın intrarenal Rİ değerini etkileyen önemli bir parametre olduğunu bulduk ($\beta: 0.252, p < 0.01$). Serum kreatinin seviyesi normal bulunan hastalardan; 60 yaş altında olan 24 hastanın 6'sında (%25), 60 yaş üstündeki 35 hastanın ise 20'sinde (%57) intrarenal Rİ'in yüksek olduğunu tespit ettik. Sağlıklı kontrol grubumuzu oluşturan 29 hastanın 6'sı (%20) 60 yaşın üzerideydi ve bu hastaların ortalama intrarenal Rİ değeri 0.67 ± 0.44 iken, 60 yaşın altındaki grupta bu değer 0.62 ± 0.93 dü. 60 yaş üzerindeki hastalardan sadece 1 tanesinde intrarenal Rİ artışı olduğunu gördük. Kontrol grubunun diğer üyelerinde ise intrarenal Rİ değeri normaldi. Sağlıklı bireylerdeki intrarenal Rİ'i etkileyebilecek tek parametre yaşı ve intrarenal Rİ ile yaş arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu. Diğer çalışmalarda da benzer şekilde sağlıklı bireylerdeki intrarenal Rİ değerinin yaş ile ilintili olduğu saptanmıştır (2, 15). Serum kreatinin seviyesi normal olan 60 yaşın altındaki hastalardan intrarenal Rİ artışı olan vakalarımızın oranı (%25) Platt ve arkadaşlarının (1) aynı olgu grubunda buldukları orana (% 2.7) göre yüksekti . Bu grupta yer alan 6 hastamızın %33'ünde CCR düşüktü. CCR ile intrarenal Rİ arasındaki negatif korelasyonun varlığı nedeniyle, bulmuş olduğumuz bu oransal yüksekliğin nedenini CCR'ndaki düşüklük olarak açıklayabiliriz. Ancak Platt ve arkadaşları bu olgu grubu için CCR düşüklüğü ile ilgili olarak bir değerlendirme yapmamışlardı. Serum kreatinin seviyesi normal olan 60 yaş üzeri olgularımızın %57'sinde saptadığımız yüksek intrarenal Rİ değerini Platt ve arkadaşlarının bulduğu oranla karşılaştırdığımızda belirgin bir farklılık olmadığını tespit ettik. Ancak yaptığımız incelemede bu grupta da düşük CCR seviyesini %60 hastada tespit ettik. Yaşlanan böbrekte CCR'ndaki düşüğe rağmen kan kreatinin düzeyinde herhangi bir artış olmaması renal fonksiyon kaybında hemodinamik nedenlerin varlığını göstermektedir. Yaşlanma ile vasküler yapılarda vazoaaktif ajanlara karşı duyarlılık azalmakta, yapısal değişiklikler sonucu RVD artmakta ve böbreğe giden kan miktarı azalmaktadır. Mostbeck ve arkadaşlarının (39) çalışmasında yaş ile arteriosklerozis arasında gösterilen pozitif korelasyon da bunu desteklemektedir.

Yaşlanmaya bağlı olarak RVD'de meydana gelen artış, doppler indekslerinin yaşa bağımlı bulunmasına neden olmuştur (39, 51). Bu bilgiler ışığında DN'li hastalarda intrarenal Rİ'i değerlendirirken hasta yaşının göz önünde tutulması gereken bir parametre olduğu sonucuna vardık.

Hipertansiyon (HT) DN'nin progresyonu ile ortaya çıkabildiği gibi diabetik hastalarda bulunması halinde nefropati gelişim riskini artıran bir durumdur. Özellikle tip 2 DM'lu hastaların ileri yaş gruplarında sıklıkla bulunmaktadır.

Brkljacic ve arkadaşları (2) çalışmalarındaki 144 DM'lu hastanın 82'sinde HT (%57) olduğunu saptamışlardır. İntrarenal Rİ ile sistolik kan basıncı (r: 0.601) ve distolik kan basıncı (r: 0.461) arasında korelasyon olduğunu bulmuşlardır. Soldo ve arkadaşları (58) ise çalışmalarında bu korelasyonları sırası ile r : 0.612 ve r : 0.472 olarak bulmuşlardır.

Öztürk ve arkadaşları (17) intrarenal Rİ değerini sistolik kan basıncı normal olan olgularında 0.71, sistolik kan basıncı yüksek olanlarda ise 0.77 olarak saptamışlardır. Diastolik kan basıncı normal olanlarda ise intrarenal Rİ' in 0.72 olmasına karşın ,yüksek olanlarda bu değer 0.77 olduğunu bulmuşlardır.Yaptıkları değerlendirme sonucunda ise intrarenal Rİ değerlerinin kan basıncı normal ve yüksek olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Ishimuro ve arkadaşlarının (15) yaptıkları çalışmada ise parametre olarak ortalama kan basıncı kullanılmıştır. Ortalama kan basıncı açısından mikroalbuminürik, makroalbuminürik ve ileri evre DN grupları ile kontrol grubu arasında farklılık olduğunu tespit etmişlerdir. Ortalama kan basıncı ile intrarenal Rİ arasındaki korelasyonu incelediklerinde ise (p < 0.9071) istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamışlardır.Bu çalışmacılar ayrıca femoral ve karotid arterlerdeki intima-media kalınlığı ile intrarenal Rİ artışı arasında ki ilişkinin varlığının bulmaya yönelik yaptıkları incelemenin sonucunda ; intrarenal Rİ ile intima- media kalınlığı arasında femoral arter (r: 0.391) ve karotid arterde (r: 0.264) korelasyonun varlığını saptamışlardır.Arteriosklerozisin intrarenal arterdeki Rİ artışına neden olabileceğini savunmuşlardır.

Mostbeck ve ark.larının (39) medikal renal hastalıklarda ki intrarenal Rİ artışını değerlendirmede biopsi ile korele olarak yaptıkları çalışmada ; arteriosklerozisin intrarenal Rİ artışının etkilediğini göstermişlerdir.

Biz çalışmamızda 76 DM 'lu hastanın 47'sinde (% 61) HT olduğunu tespit ettik. Bu hastaların ise % 70'inde intrarenal Rİ yüksekti. Ortalama intrarenal Rİ değeri hipertansif

hastalarda 0.74 ± 0.08 , normotansif hastalarda ise 0.66 ± 0.14 olarak saptanmış olup arada istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.01$) farklılık saptanmıştır.Kontrol grubumuz ise tamamen normotansif hastalardan oluşuyordu ve bu olguların sadece 1 tanesinde intrarenal Rİ yüksekti ve bu olgunun yaşı 65 di. HT ile intrarenal Rİ arasındaki ilişkiye baktığımızda ise (r: 0.340, $p < 0.01$) belirgin bir korelasyonun olduğunu bulduk. Diğer çalışmalarda da HT ile intrarenal Rİ arasındaki korelasyonun varlığı gösterilmişti (2, 14, 15, 17, 38). Bu açıdan çalışmamız uyumluluk gösteriyordu. Ancak bulduğumuz korelasyon oranı diğer çalışmalardan (2, 14) düşüktü. Bu çalışmalarda hasta grubunun tip 1 ve tip 2 DM'lu hastalardan oluşuyordu. Brkljacic ve arkadaşları (2) 46 tip 2 DM'lu olgunun 36'sında (%78) HT olduğunu saptamışlardı.Bu açıdan bakacak olursak bizim hasta grubumuz tamamen tip 2 DM'lu hastalardan oluşuyordu ve bu olgularında %61'inde HT mevcuttu. Hasta grupları arasındaki farklılığın ve HT saptanan hastaların oransal farklılığının bu korelasyondaki uyumsuzluğa neden olabileceğini düşündük.

DN'nin ileri evrelerinin HT ile birlikteliği söz konusudur. Biz çalışmamızda grup 4'teki (ileri evre DN) 17 hastamızın 16'sında HT olduğunu ve bunlarında tamamında intrarenal Rİ artışının olduğunu saptadık.

Yapılan çalışmalar intrarenal Rİ artışı ile arteriosklerozis arasında korelasyonun var olduğunu göstermektedir (39, 15). Arteriosklerozis temelde orta (karotid, femoral arter) ve küçük (koroner, renal) çaplı arterleri etkilemektedir. DM, HT ve yaş arteriosklerozis için risk faktörleridir. Bu faktörlerin varlığında arteriosklerozise bağlı olarak RVD'de artış olması ve bunun da bizim ve diğer çalışmacıların bulduğu şekilde intrarenal Rİ de artış ile kendini göstermesi sürpriz olmamalıdır. Özellikle intrarenal Rİ artışı sistolik kan basıncı ile daha belirgin bir korelasyon göstermektedir (2, 14, 49, 52). DM'lu hastaların değerlendirmesi yapılırken kan basıncı ölçümlerinin gözardı edilmemesi ve intrarenal Rİ artışı kan basıncı ile birlikte değerlendirilmelidir.

Lineer regresyon analizi ile renal vasküler direnci (RVD) etkileyen bağımsız değişkenleri incelediğimizde en önemli parametrenin kreatinin klerens oranı (CCR) olduğunu saptadık. CCR ile intrarenal Rİ arasında negatif yönde (β : - 0.473 , $p < 0.001$) ilişki vardı. DN'nin progresyonu ile CCR de azalma olurken intrarenal Rİ artıyordu.Yine pearson analizi ile CCR ile intrarenal Rİ arasında (r:- 0.659, $p < 0.001$) korelasyon varlığını bulduk.

DM'lu hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda da CCR ile intrarenal Rİ arasındaki ilişkinin varlığı araştırılmıştır. Platt ve arkadaşları (1) CCR ile İntrarenal Rİ arasında

r: - 0.800 olarak yüksek bir korelasyon saptamışlardır. Yine benzer şekilde Kim ve arkadaşları (41) da bu korelasyonu r: - 0.828 olarak tespit etmişlerdir. Yapılan diğer çalışmalarda da r: -0.656 ve r: - 0.681 arasında korelasyon oranları bulunmuştur (2, 14). İshimuro ve arkadaşları (15) multiple regresyon analizi yaptıklarında intrarenal Rİ 'i etkileyen en önemli parametrenin CCR (β : - 0.364, $p < 0.0001$) olduğunu bulmuş ve korelasyonu da r: - 0.630 olarak saptamışlardır. Yuro ve arkadaşları (43) kronik glomerulonefritli hastalarda yaptıkları çalışmada; renal fonksiyon değişimi ile doppler dalga formu arasında ki ilişkiyi incelemişlerdir. Bu olgularda CCR'nin etkisini saptamışlardır. CCR ile doppler dalga formunun pik sistolik hızı arasında pozitif yönde (r: 0.80) ve end diastolik hız arasında ise negatif yönde (r: - 0.74) korelasyon varlığını saptamışlardır.

CCR glomerüler fonksiyon ile yakından ilişkilidir. Biz ve yapılan diğer çalışmalar (1, 2, 14, 15, 41, 43) CCR azalması ile intrarenal Rİ artışı arasındaki ilişkiyi göstermektedir. Azalmış glomerüler fonksiyonlu hastalardaki intrarenal Rİ artışının mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. İlerlemiş DN'de sklerotik glomerüller, interlober arterlerdeki kan akımına dirençte ölçülebilir bir artışa neden olabilir. İlerlemiş DN de glomerüller sklerotik ve atrofiktir, ayrıca interstisyel fibrozis artmıştır. İnterstisyel fibrozisin artışı intrarenal Rİ'de artışa neden olabilir (15).

DN'nin prelinik (asemptomatik) evresinde GFR pek çok hastada artmıştır (49, 50). Platt ve arkadaşları (1) CCR 'si yüksek olan 13 diabetik hastada intrarenal Rİ değerini 0.52 ± 0.05 olarak bulmuşlardır. Brkljacic ve arkadaşları (2) prelinik evredeki DN'li hastaların 7'sinde CCR'nin yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu hastalardaki ortalama intrarenal Rİ değerini 0.57 ± 0.05 olarak saptamışlardır. Bu değer CCR'si normal olan diğer prelinik evredeki asemptomatik hastaların intrarenal Rİ değerinden daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Soldo ve arkadaşlarının (14) yaptığı çalışmada asemptomatik evredeki 114 hastada CCR yüksekti ve bu hastaların ortalama intrarenal Rİ değeri ise 0.61 idi. Ancak bu evredeki diğer hastaların intrarenal Rİ değeri (0.63) ile karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık mevcut değildi. Marzona ve arkadaşlarının (28) yaptığı çalışmada DM'lu hastalarda ki GFR'ını saptamak için radyoizotop yöntemini kullanmışlardır. Çalışmalarında intrarenal Rİ ile GFR arasında korelasyon olduğunu tespit etmişlerdir. Hiperfiltrasyon evresindeki hastalarda ortalama intrarenal Rİ değerini 0.55 olarak bulmuşlardır. GFR'si normal olan olgularda ise ortalama intrarenal Rİ değerinin 0.57 olduğunu bulmuşlardır. DN'deki hiperfiltrasyonun saptanmasında

intrarenal Rİ değeri 0.50 den düşük olduğunda spesifitenin %98, sensitivitenin ise %25 olduğunu tespit etmişlerdir.

Bizim yaptığımız çalışmada grup 1 vakalarımız asemptomatik-prelinik evredeki hastalardan oluşmaktaydı. Bu grupta ki 12 hastada CCR'nin yüksek olduğunu tespit ettik. Bu hastaların ortalama intrarenal Rİ değerine baktığımızda ise bunun 0.63 olduğunu bulduk. Bu grup içerisinde yer alıp da CCR'si normal olan olgularımızın ise intrarenal Rİ değerini 0.70 olarak saptadık. Hiperfiltrasyon evresinde saptadığımız intrarenal Rİ değeri, Soldo ve ark adalarının (14) sonucu ile uyumluluk gösteriyordu. Ancak onlar CCR değeri normal olan (normofiltrasyon) hastalar ile hiperfiltrasyon izlenen hastaların intrarenal Rİ değerini karşılaştırdıklarında anlamlı fark görmedikleri halde bizim yaptığımız çalışmada istatistiksel farklılık gözleniyordu. Çalışmamızda bulduğumuz hiperfiltrasyon evresindeki intrarenal Rİ değeri daha önce belirtilen diğer iki çalışmaya göre yüksekti (1, 2). Ancak onlar da normofiltrasyonlu olgularla hiperfiltrasyonlu olguların intrarenal Rİ değerleri arasında fark tespit etmişlerdi ve bu açıdan bulgularımız uyumluluk gösteriyordu.



Resim 9: (Grup 1). 42 yaşında, 3 yıllık diabet öyküsü olan, normoalbuminürik, hiperfiltrasyon evresinde (CCR: 150 ml/dk) olan hastanın sol interlobar arterinden alınan akım örneği; Rİ: 0.55.

Hiperfiltrasyon multifaktöriyel etkenlerin (afferent ve kısmen de efferent arteriollerdeki vazodilatasyona bağlı transglomerüler hidrostatik basınç artımı ve kapiller akım artışı) bir sonucudur. Pek çok vazoaaktif mediatör (natriüretik peptid, endotelin releasing faktör,

angiotensin 2, prostoglandinler ve kininler) hemodinamik değişiklikte rol oynar. Bu hemodinamik değişim kapiller yüzey alanında, kapiller akımda ve transglomerüler hidrostatik basınçta artışa neden olmaktadır (28). Sonuç olarak hiperfiltrasyon renal glomerüler vazodilatasyon ile beraberdir ve RVD de azalma ile kendisini gösterir (49).

Renal disfonksiyonun derecesi hakkında bilgi sahibi olmak için CCR ile birlikte serum kreatinin değeri de kullanılmaktadır. Renal disfonksiyon ile intrarenal Rİ arasında bir korelasyonun olması nedeniyle, bunun serum kreatinin seviyesi ile de uyumlu olabileceği düşünülebilir.

Platt ve arkadaşları (1) intrarenal Rİ ile serum kreatinin değeri arasında ($r: 0.640$) korelasyon tespit etmişlerdir. Aynı şekilde Brkljacic ve arkadaşları (2) da bu iki değer arasında ($r: 0.699$) korelasyonun varlığını göstermişlerdir. Kim ve arkadaşları (41), Sarı ve arkadaşları (16) ve Öztürk ve arkadaşları (17) da yaptıkları çalışmalarda; serum kreatinin seviyesi normal ve yüksek olan hastaların intrarenal Rİ değeri arasındaki farklılığı değerlendirmişlerdir. Serum kreatinin değeri normalden yüksek olan olgulardaki intrarenal Rİ değerinin, serum kreatinin seviyesi normal olan hastalara göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Öztürk ve arkadaşları (17) serum kreatinin değeri ile intrarenal Rİ arasında ($r: 0.84$) istatikselsel olarak korelasyonun varlığını göstermişlerdir.

Platt ve arkadaşları (40), Kim ve arkadaşları (13) ve Mostbeck ve arkadaşları (39) medikal renal hastalıklı olgular üzerinde çalışmalar yapmışlardır. Mostbeck ve arkadaşları ortalama serum kreatinin değeri 3.7 ± 3.6 olan vakalarda intrarenal Rİ değerinin yüksek olduğunu ancak serum kreatinin değeri 1.7 ± 1.7 olarak saptanan vakalarda ise intrarenal Rİ değerinin normal olduğunu tespit etmişlerdir. Yapılan bu son üç çalışmada serum kreatinin değeri ile intrarenal Rİ arasında (sırası ile $r: 0.34$, $r: 0.43$ ve $r: 0.34$) pozitif ancak düşük korelasyonun olduğunu saptamışlardır.

Çalışmamızda serum kreatinin seviyesi yüksek olan 17 hastamızın tamamında intrarenal Rİ değerinin yüksek olduğunu gördük. Bu olguların ortalama intrarenal Rİ değeri ise 0.81 ± 0.10 idi. Serum kreatinin seviyesi normal olan 59 hastamızın 24'ünde (%41) ise intrarenal Rİ değeri yüksekti. Serum kreatinin seviyesi normal olan bu olguların ortalama intrarenal Rİ değerinin 0.68 ± 0.10 olduğunu tespit ettik ve her iki grup arasındaki intrarenal Rİ değerleri arasında istatikselsel olarak ($p < 0.001$) anlamlı farklılık olduğunu gördük. Bu bulgularımız önceki çalışmalarla uyumluluk gösteriyordu (16,17,41). İnrarenal Rİ değeri ile serum kreatinin seviyesi arasındaki ilişkiye baktığımızda ise pozitif ($r: 0.464$,

$p < 0.001$) korelasyon varlığını saptadık. Bu bulgumuzu daha önce yapılan çalışmalarla (1, 2, 16) birlikte değerlendirdiğimizde serum kreatinin artışı ile intrarenal Rİ artışının beraber olduğu sonucuna vardık. DM'lu hastalardaki serum kreatinin seviyesi ile intrarenal Rİ arasında saptanan yüksek korelasyona rağmen, medikal renal hastalıklarda bu korelasyon daha düşüktü (13, 39, 40). Medikal renal hastalıklarda, böbrek içindeki hastalık alanının diffüz olmayabileceği düşünülürse, doppler dalga formlarının, elde edildiği bölgede patolojinin olup olmamasına göre değiştiği ve bunun da renal disfonksiyondan daha önemli olduğu söylenebilir (39). DM'un böbreği diffüz olarak tutması elde edilen yüksek korelasyonu açıklayıcıdır. Ancak biz çalışmamızda korelasyon oranını diğer DM'lu hasta grubunda yapılan çalışmalara oranla düşük bulduk. Platt ve arkadaşlarının (1) yaptığı çalışmada ,serum kreatinin değeri normal olupta intrarenal Rİ'yi artmış olan hastaların oranı % 22 olduğu halde bizim çalışmamızda bu oran % 41 di. Çalışmamızda bulduğumuz %41'lik oranın serum kreatinin seviyesi ile intrarenal Rİ değeri arasındaki korelasyonu düşük bulmamızda etkili olabileceğini düşünüyoruz. Bu oransal farklılığın bu düşük korelasyonda etkili olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca diğer çalışmalarla bizim çalışmamız arasındaki korelasyon farklılığının nedenini araştırdığımızda; bizim hasta yaş ortalamamızın 61 olduğunu ve diğer çalışmalardan (1, 2, 16) yüksek olduğunu gördük. Bunun korelasyondaki farklılığı etkileyeceğine karar verdik. Çünkü normal yaşlanma ile ortaya çıkan renal disfonksiyon %50 oranında azaldıktan sonra serum kreatinin seviyesinde azalma izlenmektedir (12, 39, 51).

Renal fonksiyonu değerlendirmede kullandığımız serum kreatinin seviyesi ve CCR ile intrarenal Rİ arasındaki korelasyonlardan hangisi daha belirgin?

Platt ve arkadaşları (1) CCR ile intrarenal Rİ arasındaki korelasyonun ($r: - 0.80$) daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Brkljacic ve arkadaşları (2) ise serum kreatinin ile intrarenal Rİ arasındaki korelasyonun ($r:- 0.699$) daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Onlar CCR ile intrarenal Rİ arasındaki korelasyonu ($r: - 0.656$) olarak saptamışlardır. Biz intrarenal Rİ ile CCR arasındaki korelasyonun, serum kreatinin değeri ile intrarenal Rİ arasındaki korelasyondan daha yüksek olduğunu saptadık. Bu bulgumuz Platt ve arkadaşlarının çalışması ile uyumluydu (1). Brkljacic ve arkadaşlarının (2) serum kreatinin değeri ile intrarenal Rİ arasında bulunduğu korelasyonun daha yüksek olmasının nedeninin hastaların yaşından kaynaklandığını düşünüyoruz. Çünkü hasta yaş ortalamaları Hem bizim hem de Platt ve arkadaşlarının çalışmasındaki yaş ortalamasından düşüktü.

Diabetik hastalarda yapılan tedavi protokolleri ile hastaların yaşam süreleri ve buna paralel olarak diabetik nefropatinin görülme oranı artmaktadır. Diabet yaşı ile intrarenal Rİ artışı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalar mevcuttur. İshimuro ve arkadaşları (15) regresyon analizi yaptıklarında diabet yaşının intrarenal Rİ değerini etkileyen bir parametre olduğunu bulmuşlardır (β : 0.221, $p < 0.001$). Yapılan diğer çalışmalarda da diabet yaşı ile intrarenal Rİ arasındaki ilişki hakkında istatistiksel bir bilgi verilmemekle birlikte korelasyonun varlığından söz edilmektedir (2, 13, 16).

Biz yaptığımız çalışmada lineer regresyon analizi ile diabet yaşının intrarenal Rİ değerini etkilediğini bulduk (β :207, $p < 0.001$). Diabet yaşı ile intrarenal Rİ arasındaki korelasyonu ise pozitif yönde (r :0.392, $p < 0.001$) yüksek bulduk. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuç İshimuro ve ark.larının çalışması ile uyumluydu. DM'un arteriosklerozis için bir risk faktörü olması ve diabet süresinin uzaması ile arteriosklerozisde ilerleme olacağı açıktır. Bu diabet yaşı ile intrarenal Rİ arasındaki yüksek korelasyonu açıklamaktadır.

Çalışmamızın sonucuna göre; diabetik nefropatinin glomerüler filtrasyon artışı ve mikroalbüminüri varlığı ile karakterize asemptomatik evresinde intrarenal Rİ değerinin normal sınırlarda olduğunu ancak nefropatinin progresyonu ile birlikte intrarenal Rİ değerinde RVD'deki artışa bağlı olarak arttığını saptadık. İnrarenal Rİ değeri ile CCR düşüklüğü , yaş ve diabet yaşı arasında belirgin bir etkileşim olduğunu saptadık. İnrarenal Rİ renal disfonksiyonun saptanmasında kullanılan parametrelerden CCR düşüklüğü, serum kreatinin seviyesindeki artıştan daha yüksek bir korelasyon gösteriyordu. Ayrıca RVD'in yaş ve kan basıncı ile etkilendiğini saptadık. Bu nedenle RVD'deki artışı değerlendirmede kullandığımız intrarenal Rİ değeri artışının DN ile direkt ilişkisinin kurulmasını engellemektedir.

Sonuç olarak; dupleks doppler US, DN'deki intrarenal hemodinamik abnormalitelerin varlığını değerlendirmede kullanılacak noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. RVD'deki artış intrarenal Rİ artışı ile gösterilebilir. DN'yi erken evrede tanımlamada laboratuvar testlerine bir üstünlük göstermemekle birlikte DN'nin progresyonunun takibinde kullanılacak bir yöntemdir. Ancak değerlendirme hasta yaşı ve kan basıncı değerleri göz önünde tutularak yapılmalıdır. DN'de dupleks doppler US'nin etkinliğinin saptanması için daha geniş serilerde, periodik ve uzun dönemli izlemlerin yapılması gereklidir.

ÖZET

Renkli Duppleks Doppler US nativ böbrek fonksiyon bozukluklarını değerlendirmede belli durumlarda son derece yararlı bilgiler sağlamaktadır.

DN' de böbrek fonksiyon bozukluğu belirgin bir progresyon göstererek son dönem böbrek yetmezliğine kadar gider ve son dönem böbrek yetmezliğinin gelişmiş ülkelerdeki en önemli nedenidir. DN'de erken evrelerde glomerüler tutulum olmakla birlikte, hastalığın progresyonu ile vasküler kompartmanı tutan histopatolojik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişiklikler RVD'de artışa neden olmakta ve duppleks doppler US de doppler indekslerinde (Rİ) yükselme ile saptanabilmektedir.

Çalışmamızda 76 tip 2 DM'lu ve 29 sağlıklı kontrol grubu olgumuzda böbreğe yönelik duppleks doppler US incelemesi yapılmıştır. RVD'deki artışı değerlendirmek için interlobar arterler Rİ değerlerini kullandık. Diabetik hastalar nefropatinin varlığı ve evresine göre, laboratuvar bulguları göz önüne alınarak dört gruba incelenmiştir. Ayrıca hem hasta hemde kontrol grubumuzu 60 yaş altı - 60 yaş üstü olarak ve hasta grubumuzu ise hipertansif ve normotansif olarak subgruplara ayırarak inceledik. Dört hasta grubumuzda ,kontrol grubunda ve oluşturduğumuz subgruplarda intrarenal Rİ değerinin farklılığını inceledik. Ayrıca yaş, hastalık süresi, hipertansiyon, CCR ve serum kreatinin değeri ile intrarenal Rİ arasındaki ilişkiyi değerlendirdik .

Ortalama intrarenal Rİ değeri diabetik hasta grubumuzda 0.70 ± 0.01 , kontrol grubunda ise 0.62 ± 0.03 bulundu. İki grub arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık. Ayrıca diabetik hasta gruplarının intrarenal Rİ değerleri açısından grub 1 ile grub 4, grub 2 ile grub 4 arasındaki farklılığın istatistiksel olarak da anlamlı olduğunu saptadık. Anormal intrarenal Rİ değeri (>0.70); kontrol grubunda 1/29 (%3), grub 1 de 10/32 (%31), grub 2 de 8/19 (%42) ve grub 4 de 17/17 (% 100) olguda saptadık. DN'nin progresyonu ile intrarenal Rİ değerinde artış olduğunu tespit ettik. İntrarenal Rİ değerini etkileyen en önemli parametrelerin CCR , yaş ve diabet yaşı olduğunu saptadık. Ayrıca serum kreatinin artışı ile intrarenal Rİ artışı arasında da korelasyonun vardı. DN'de hastalığa eşlik eden HT ile intrarenal Rİ artışı arasında korelasyon mevcuttu.Kontrol grubu olgularımızda da hasta yaşı ile intrarenal Rİ arasında yüksek korelasyonun varlığını saptadık.

Sonuç olarak ; intrarenal Rİ artışı RVD'deki artışın bir göstergesidir. Dupleks doppler US ile intrarenal Rİ ölçümleri DN'nin erken evrede tanımlanması açısından gelişmiş laboratuvar testlerine bir üstünlük göstermemektedir. DN'nin ileri evreleri ise RVD artışı ile birliktedir.Hastalığın progresyonunun izlenmesinde dupleks doppler US faydalı noninvaziv bir radyolojik görüntüleme yöntemidir. Ancak artmış RVD sadece diabetik renal hastalığın bir göstergesi olmayıp yaş ve HT gibi diğer faktörlerin kompleks etkileşimi ile olmaktadır.



KAYNAKLAR

1. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH . Diabetic nephropathy: evaluation with renal duplex Doppler US . Radiology 1994; 190: 343-346.
2. Brkljacic B, Mrzljak V, Drinkovic I, Soldo D, Matovinovic MS, Hebrang A. Renal vascular resistance in diabetic nephropathy: duplex Doppler US evaluation. Radiology 1994; 192: 549-554.
3. Nathan MD. Long-term complications of Diabetes Mellitus . N Engl J Med 1993; 328: 1676- 1683 .
4. Glasscock RJ, Brenner BM . Glomerulopathies associated with multisystem disease . In: Harrison's Principles of Internal Medicine 13 th ed. Auckland, Mc Graw Hill Inc. 1994; 1311-1312.
5. Myers BD. Diabetes and the Kidney. In: Wyngaarden BJ, Smith HL, Benneth JC, eds. Cecil Textbook of medicine. 19 th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company 1992; 590- 593.
6. Drury PL, Watkins PJ. Diabetic renal disease and its prevention. Clinical endocrinology 1993; 38: 445- 450.
7. Altuntaş Y. Diabetes Mellitus tanımı, tanısı ve sınıflaması. Edit. Yenigün M. Her yönüyle diabetes mellitus. 2. baskı. İstanbul Nobel tıp kitabevleri 2001; 51- 62.
8. Platt JF. Duplex Doppler evaluation of nativ kidney dysfunction: obstructive and nonobstructive disease. AJR 1992; 158: 1035- 1042 .
9. Perchik JE, Baumgartner BR, Bernardino ME . Renal transplant rejection. Limited value of duplex doppler sonography. Invest Radiology. 1991; 26: 422-426.
10. Kaveggia LP, perrella RR, Grant EG, Tessler FN, Rosenthal JT, Wilkinson A, Danovitch GM. Duplex Doppler Sonography In Renal Allografts: The significance of reversed flow diastole. AJR 1990; 155: 295-298 .
11. Patriquin HB, O'Regan S, Robitaille P, Paltiel H. Hemolytic-üremic syndrom : intrarenal arteriel Doppler patterns as a useful guide to therapy. Radiology 1989; 172: 625-628 .
12. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Acute renal failiure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failiure and acute tubular necrosis. Radiology 1991; 179: 419-42 .

13. Kim SH, Kim WH, Choi BI, Kim CW. Duplex Doppler US in patients with medical renal disease : resistive index vs. serum creatinine level. *Clinical Radiology* 1992; 45: 85-87.
14. Soldo D, Barkljacic B, Bozikov V, Drinkovic I, Hauser M. Diabetic nephropathy: Comparison of conventional and doplex doppler ultrasonographic findings. *Acta radiologica* 1997; 38: 296-30 .
15. Ishimura E, Nishizowa Y, Kawagishi T, Okunova Y, Kogowa K, Fukumoto S, Maekowa K, Hosoi M, Inaba M, Emoto M, Morii H. Intrarenal hemodynamic abnormalities in diabetic nephropathy measured by duplex Doppler sonography. *Kidney International* 1997; 51: 1920-1927 .
16. Sari A, Dinç H, Zibandeh A, Telatar M, Gümele HR. Value of resistivite index in patients with clinical diabetic nephropathy. *Investigative Radiology* 1999; 34: 718-721
17. Öztürk M, Selçuklu M, Erdoğan N, Durak AC. Diabetik nefropatinin konvansiyonel ve dupleks doppler ultrasonografi ile değerlendirilmesi. *TRD* 1999; 34: 608-616 .
18. Sarıca B, Cumhuriyet M. Fonksiyonel Anatomi. Ankara Metu press 1999 ; 290-294.
19. Gray H, Goss CM. Anatomy of the human body. Philadelphia. Lea & Febiger 1976; 1275-1288.
20. Gökmen E. Üriner sistem radyolojisi. Edit.Kılıçözlü İ. Temel radyoloji-2 İstanbul. Nobel Tıp Kitabevi 1993; 1-5.
21. Ödev K. Üriner sistem radyolojisi. Konya. Atlas Tıp Kitabevi . 1992; 202-203.
22. Yenigün M. Diabetik mikroanjiopat ve diabetik makroanjiopati. Edit.Yenigün M.Her yönüyle diabetes mellitus. 2.baskı.İstanbul Nobel tıp kitabevleri 2001; 315-375.
23. Altıparmak MR, Apaydın S. Diabetik nefropati. Edit.Yenigün M.Her yönüyle diabetes mellitus. 2.baskı.İstanbul Nobel tıp kitabevleri 2001; 383-399.
24. Hostetter TH. Diabetic Nephropathy: Metabolic versus hemodynamic considerations. *Diabetes Care* 1992; 15: 1205-1213.
25. Robbins SL, Kumar V. Basic pathology. 4th ed. Phidelpia, W.B. Saunders company 1987; 113-118.
26. Chavers BM, Bilous RW, Ellis EN, Steffes MU, Maver SM. Glomerular lesions and urinary albumin excretion in type I diabetes without overt proteinuria. *N Engl J Med* 1989; 320: 966-969.

27. Altuntaş Y. Diabetes mellitusun laboratuvar tanısı, izleme testleri ve metodları.
Edit. Yenigün M. Her yönüyle diabetes mellitus. 2. baskı. İstanbul Nobel tıp kitabevleri
2001 ; 63-67.
28. Marzano MA, Pompili M, Rapaccini GL, Covino M, Cotroneo P, Manto A, Todaro L,
Ghirlando G, Gasbarrini G. Early renal involvement in diabetes mellitus: Comparison
of renal doppler US and radioisotope evaluation of glomerular hyperfiltration.
Radiology 1998; 209: 813-817.
29. Oyar O. Radyolojide temel fizik kavramlar. İstanbul. Nobel tıp kitabevleri. 1998; 232-
244.
30. Tuncel E. Klinik Radyoloji .Bursa. Güneş & Nobel tıp kitabevleri. 1994; 83-87
31. Scoutt LM, Taylor KJW. The kidney. Edit. Taylor KJW, Burns PN, Wells PNT. Clinical
applications of doppler ultrasound. New York. Raven press. 2th ed. 1995; 155-178.
32. Özbek SS. Nativ renal renkli doppler ultrasonografi. 17. Türk radyoloji kongresi. Renkli
doppler ultrasonografi. İstanbul. 2000; 37-46.
33. Scoutt LM, Zawin ML, Taylor KJW. Doppler US: part II. Clinical applications.
Radiology 1990; 174: 309-319.
34. Mastorakou I, Lindsell M, Piepoli M, Adamopoulos S, Ledingham JGG. Pulsatility
and resistance indices in intrarenal arteries of normal adults. Abdominal Imaging 1994;
19: 369-373.
35. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH. Distinction between obstructive and non obstructive
pyelocaliectasis with duplex doppler sonography. AJR 1989; 153: 997-999.
36. Pozniak MA, Kelcz F, Stratta RJ, Terry DO. Extraneous factors affecting resistive
index. Investigative Radiology 1988; 23: 899-904.
37. Mostbeck GH, Gössinger HD, Mallek R, Siostrzonek P, Schneider B, Tscholakoff D.
Effect of heart rate on doppler measurement of resistive index in renal arteries.
Radiology 1990; 175: 511-513.
38. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH, Dipietro MA. Duplex doppler ultrasound of the
kidney: Differentiation of obstructive from non-obstructive dilatation. Radiology 1989;
171: 515-517.
39. Mostbeck GH, Kain R, Mallek R, Derfler K, Walter R, Havelec L, Tscholakoff D.
Duplex doppler sonography in renal parenchymal disease: histopathologic correlation. J
Ultrasound Med 1991; 10: 189-194 .

40. Platt JF, Rubin JM, Ellis JH, Dipietro MA, Sedman AB. Intrarenal arteriel Doppler sonography in patients with nonobstructive renal disease: correlation of resistive index with biopsy findings. AJR 1990; 154:1223-1227 .
41. Kim SH, Kim SM, Lee HK, Kim S, Lee JS, Han MC. Diabetic nephropathy duplex Doppler ultrasound findings. Diabetes res Clin Pract 1992; 18: 75-81.
42. Taylor KJW, Burns PN, Woodcock JP, Wells PNT. Blood flow in deep abdominal and pelvic vessels: Ultrasonic pulsed Doppler analysis. Radiology 1991;154:487-493.
43. Yura T, Yuasa S, Sumikura T, takahashi N et al. Doppler sonographic measurement of phasic renal artery flow velocity in patients with chronic glomerulonephritis. J Ultrasound Med 1993; 4: 215-219.
44. Tublin ME, Dodd GD, Verdile VP. Acut renal colic: Diagnosis with duplex Doppler US. Radiology 1994; 193: 697-701.
45. Schwerek WB, Restrepo IK, Stellwoog M, Klose KJ, Schade-Brittinger C. Renal arterj stenosis: Grading with image-directed doppler US evaluation of renal resistive index . Radiology 1994; 190: 785-790.
46. Stavros AT, Parker SH, Vakes WF, Chantelois AE, Burke BJ, Meyers DR, Schenck JJ. Segmental stenosis of renal artery: Patterns recognition of tardus and parvus abnormalities with duplex sonography. Radiology 1992; 184:487-492.
47. Bude RO, Rubin JM, Platt JF, Fechner KP, Adler RS. Pulsus Tardus: Its cause and potential limitations in detection of arteriel stenosis. Radiology 1994;190: 779-784.
48. Mogensen CE. The diabetic kidney: From hyperfiltration and microalbuminuria to end stage renal failure. Med Clin North Am 1988; 72: 1465-1488.
49. Mogensen CE : Prediction of clinical diabetic nephropathy in IDDM patients. Alternatives to microalbuminuria. Diabetes 1990; 39: 761-767.
50. Maher JF. Diabetic nephropathy: early detection, prevention and management. Am.Fam.Phys. 1992; 45: 1661-1668.
51. Becker JA. Evaluation of renal function. Radiology 1991; 179: 337-338.
52. Mogensen CE. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. Kidney International. 1987; 31: 673-689.