



T.C.

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**DİYABET HASTALARINDA KORONER ARTER  
HASTALIKLARININ MİYOKART PERFÜZYON  
SİNTİGRAFİSİ ( GATED SPECT ) İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ VE HbA1C İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Alihan ERDOĞAN  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç.Dr. Emel CEYLAN GÜNAY**

**MERSİN-2013**



T.C.

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI**

**DİYABET HASTALARINDA KORONER ARTER  
HASTALIKLARININ MİYOKART PERFÜZYON  
SİNTİGRAFİSİ ( GATED SPECT ) İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ VE HbA1C İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Alihan ERDOĞAN  
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN  
Doç.Dr. Emel CEYLAN GÜNAY**

**MERSİN-2013**

## TEŞEKKÜR

Tez sürecinin her aŐamasında deneyimleri ile bana yol gösteren, bilgisini, desteğini ve sabrını hiç eksik etmeyen tez hocam Doç. Dr. Emel CEYLAN GÜNAY' a, hem bu tezde hem de nükleer tıp eğitimimde büyük katkısı olan Doç. Dr. Pelin ÖZCAN KARA' ya;

Fikirleri ile bana yol gösteren, yardımlarını esirgemeyen Uzm. Dr. Onur ÖZHAN ve Uzm. Dr. Ümit ÇINKIR' a ;

Her koşulda beni destekleyen, arŐiv taramalarında bana yardımcı olmak için istirahat saatlerini feda eden Dr. Nida SARI' ya;

Verilerin istatistiksel analizinde büyük yardımları olan, hiç bitmeyen sorularıma bıkmadan cevap veren Didem DERİCİ YILDIRIM' a;

BaŐta Rukiye HANÇER UÇAL olmak üzere desteğini ve yardımlarını esirgemeyen tüm nükleer tıp personeline;

Bana sonsuz sabır gösteren, hayatım boyunca beni destekleyen anneme ve babama teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
<b>ÖZET</b>	5
<b>ABSTRACT</b>	6
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	7
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	8
<b>2.1. Diyabet</b>	8
<b>2.1.1. Diyabetin Tanısı</b>	8
2.1.1.1. Açlık Plazma Glukozu	9
2.1.1.2. Oral Glukoz Tolerans Testi	9
2.1.1.3. Hemoglobin A1C	10
2.1.1.4. Diyabetin Yönetiminde HbA1C	11
<b>2.1.2. Diyabetin Sınıflaması</b>	12
2.1.2.1. Tip1 Diyabet	12
2.1.2.2. Tip2 Diyabet	12
2.1.2.3. Gestasyonel Diyabet	13
2.1.2.4. Sekonder Diyabet	13
<b>2.1.3. Diyabetin Klinik Seyri ve Komplikasyonları</b>	13
<b>2.2. Koroner Arter Hastalığı</b>	15
<b>2.2.1. Koroner Arter Hastalıklarında Risk Faktörleri</b>	15
<b>2.2.2. Koroner Arter Hastalıklarında Risk Grupları</b>	16
2.2.2.1. Yüksek Riskli Grup	16
2.2.2.2. Orta Riskli Grup	16
2.2.2.3. Düşük Riskli Grup	16
<b>2.2.3. Koroner Arter Hastalıklarının Tanısında Kullanılan Yöntemler</b>	17
<b>2.2.3.1. Koroner Anjiyografi</b>	17
<b>2.2.3.2. Non-invaziv Yöntemler</b>	17
2.2.3.2.1. İstirahat Elektrokardiyografisi	17
2.2.3.2.2. Egzersiz Stres Testi	18
2.2.3.2.3. Doppler Ekokardiyografi	18

2.2.3.2.4. Karotis Ultrasonografisi	18
2.2.3.2.5. Koroner Arter Kalsiyum Skoru	18
2.3. Miyokart Perfüzyon Sintigrafisi	19
2.3.1. Radyofarmasötikler	20
2.3.1.1. Talyum 201	20
2.3.1.2. Tc 99m İşaretli Miyokart Perfüzyon Ajanları	22
2.3.1.2.1. Tc 99m MIBI	23
2.3.1.2.2. Tc 99m Tetrafosmin	25
2.3.1.2.3. Tc 99m Teboroksim	26
2.3.1.3. Alınan Radyasyon dozları	26
2.3.2. Kardiyak Stres Protokolleri	27
2.3.2.1. Egzersiz Stres Testi	28
2.3.2.2. Farmakolojik Stres Çalışması	29
2.3.2.2.1. Adenozin ve Dipiridamol	29
2.3.2.2.2. Dobutamin	32
2.3.3. Görüntüleme Protokolleri	32
2.3.3.1. Tek Gün Görüntüleme Protokolü	32
2.3.3.2. İki Ayrı Gün Görüntüleme Protokolü	33
2.3.3.3. Dual İzotop İle Yapılan Çalışmalar	33
2.3.4. Görüntülerin Elde Edilmesi	33
2.3.4.1. Planar Görüntüleme	33
2.3.4.2. SPECT Görüntüleme	34
2.3.4.3. Gated SPECT Görüntüleme	34
2.3.5. Görüntülerin Değerlendirilmesi	35
2.3.5.1. Görsel Değerlendirme	35
2.3.5.2. Kantitatif Değerlendirme	36
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	38
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	56
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR	64
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	69
ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ	70
TABLolar DİZİNİ	71

## ÖZET

Diyabet tüm toplumlarda sık görülen bir hastalık olup hastalığın prevalansı ülkemizde de giderek artmaktadır<sup>1,2</sup>. Diyabetik popülasyonun yaklaşık yarısında kardiyovasküler hastalıklar önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Koroner arter hastalığı klasik semptomları vermeden daha sinsi bir şekilde ilerleyebilmektedir. Bu hastalarda rutin kardiyovasküler risk değerlendirilmesinin yeterli olmadığını savunan uygulama klavuzları ve rutin kardiyovasküler risk değerlendirmelerine dayanan kontrollerde asemptomatik iskeminin %40 oranında atlanabildiğini bildiren çalışmalar vardır<sup>3</sup>.

Miyokart perfüzyon sintigrafisi iskemik kalp hastalığının varlığını, lokalizasyonunu ve yaygınlığını değerlendirebilmektedir. Bu çalışmada diyabette önde gelen morbidite ve mortalite nedeni olan ve büyük oranda asemptomatik olma eğiliminde olan koroner arter hastalıklarında miyokart perfüzyon sintigrafisinin klinik ve laboratuvar bulguları ile karşılaştırmalı değerlendirilmesi, diyabetin farklı tanı sürelerine göre bulgulardaki farklılıkların, hemoglobin A1C ile ilişkisinin ve tetkikin klinik yararının araştırılması amaçlanmıştır.

218 diyabetik hastanın perfüzyon görüntüleri, klinik ve laboratuvar bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Yeni koroner arter hastalığı tespit edilen hastaların % 52'sinin asemptomatik olduğu görülmüştür. Yüksek hemoglobin A1C'nin kesim noktası > %8.1 olmak üzere perfüzyon kusuru öngörmede faydalı olduğu görülmüştür. Koroner arter hastalıklarında referans test olan anjiyografi ile miyokart perfüzyon sintigrafisi arasında anlamlı ve iyi derecede bir uyum bulunmuştur.

Sonuç olarak miyokart perfüzyon sintigrafisi gerek semptomatik gerek asemptomatik, diyabetik tanı süreci uzun ya da kısa olsun diyabet hastalarının önde gelen mortalite nedeni olan koroner arter hastalıklarının tanısında faydalı bir tetkik olarak görülmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** diyabet, koroner arter hastalığı, miyokart perfüzyon sintigrafisi, Tc-99m MIBI.

## ABSTRACT

### **The Role of Myocardial Perfusion Scintigraphy in Coronary Heart Disease of Diabetic Patients**

Diabetes mellitus is a chronic illness that is common all over the world in all communities including our country with an increasing prevalence<sup>1,2</sup>. Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality and morbidity in these patients and often with no clinical symptoms. There are guidelines suggesting that the routine cardiovascular risk assessments are inadequate and some authors reported this approach could cause %40 of asymptomatic ischemia remain undiagnosed<sup>3</sup>.

Myocardial perfusion scintigraphy can detect presence of ischemic heart disease and its severity. This study aimed to assess clinical benefits of myocardial perfusion scintigraphy in the coronary heart disease of diabetes mellitus, evaluate comparison and compliance of the scintigraphy with other clinical and laboratory parameters, and clinical impact of scintigraphy in different durations of diabetes mellitus.

We retrospectively evaluated scintigraphic findings, laboratory parameters and clinical data of 218 diabetic patients. Fifty two percent of the newly diagnosed coronary artery disease patients with abnormal perfusion had no clinical symptoms. Glycosylated hemoglobin is found a reliable predictor for abnormal perfusion in diabetic patients at higher levels which are greater than 8,1%. Myocardial perfusion scintigraphy was found in a good correlation with coronary angiography which is the reference test for coronary heart disease.

Myocardial perfusion scintigraphy is a useful technique for the diagnosis of ischemic heart disease which is the leading cause of mortality and morbidity in diabetic patients regardless of the presence or absence of typical symptoms or duration of diabetes.

**Keywords:** diabetes, coronary artery disease, myocardial perfusion scintigraphy, Tc-99m MIBI

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diyabet, insülinin mutlak eksikliği ve/veya etkilerinin azalması sonucu organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince faydalanamadığı, uygunsuz hiperglisemik bir sürecin oluşmasına neden olan kronik ve sürekli tıbbi bakım gerektiren bir metabolizma hastalığıdır<sup>4</sup>. Hastalığın seyri esnasında oluşan komplikasyonların birçoğunun nedeni makrovasküler ve mikrovasküler sistem tutulumudur. Makrovasküler hastalıklar aterosklerozun hızlanmış formudur. İnme, periferik gangren ve koroner arter hastalıklarının etyolojisinde yer alır. Mikrovasküler hastalık bazal memran kalınlaşması ile olur. Diyabetik nefropati ve retinopatiden sorumludur. Kalpte de mikrovasküler tutulum olabilir ve bu durum diyabetik kalp yetmezliğinin etyolojisinde yer alır.

Diyabetik popülasyonun yaklaşık yarısında kardiyovasküler hastalıklar önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Diyabetik hastalarda koroner arter hastalığı (KAH) klasik semptomları vermeden daha sinsi bir şekilde ilerleyebilmektedir. KAH' a bağlı ölümlerdeki azalmaya rağmen diyabetik hastalarda paradoksal şekilde mortalitede belirgin artış olmaktadır. Bu durum tanının gecikmesine ve prognozun kötüleşmesine neden olur<sup>5</sup>. Bu hastalarda rutin kardiyovasküler risk değerlendirmesinin yeterli olmadığını ve daha detaylı değerlendirilmeleri gerektiğini savunan uygulama klavuzları mevcuttur. Rutin kardiyovasküler risk değerlendirmelerine dayanan kontrollerde asemptomatik iskeminin %40 oranında atlanabildiği bildirilmiştir<sup>3</sup>.

Riskli diyabet hastalarında noninvaziv tanı yöntemlerinin kullanılması bu hastaların yüksek oranda tanı almasını sağlamaktadır<sup>6</sup>. Miyokart perfüzyon sintigrafisi (MPS), miyokart iskemisinin değerlendirilmesinde güvenle kullanılabilen, uygulama kılavuzlarına dahil olmuş invaziv olmayan bir tanı yöntemidir. Kullanılan radyasyon dozları kabul edilebilir sınırlar içerisindedir. Görüntülemenin elektrokardiyografi (EKG) eşliğinde yapıldığı Gated MPS ile sol ventrikül duvar hareketleri de perfüzyon görüntüleri ile eş zamanlı olarak değerlendirilebilmektedir<sup>7</sup>. Bu çalışmada Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp A.D.'da 01.01.2009 - 31.07.2012 tarihleri arasında MPS ile tetkik edilen diyabetik hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ile Gated MPS sonuçlarının karşılaştırmalı değerlendirilmesi, hemogloblin A1C (A1C) ile ilişkisi, diyabetin farklı tanı sürelerine göre MPS bulgularındaki farklılıkların ve tetkikin kliniğe katkısının araştırılması amaçlanmıştır.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Diyabet

Diyabet tüm toplumlarda sık görülen bir hastalık olup son 20 yılda hastalığın prevalansı dramatik bir şekilde artmıştır ve artmaya devam etmektedir. Dünyanın değişik coğrafyalarında son 25 yılda diyabet prevalansı iki ila beş kat arasında artış göstermiştir. Ülkemizde diyabet sıklığının son 12 yılda %90 oranında artış gösterdiği ve %13.7'ye ulaştığı bilinmektedir<sup>2</sup>. 2030 yılında tüm dünyada diyabet insidansının kademeli bir şekilde artarak 366 milyona ulaşacağı öngörülmektedir<sup>1</sup>.

Hastalık çoğunlukla vasküler sistemi etkilemektedir. Vasküler sistem tutulumu makrovasküler ve mikrovasküler sistem tutulumu olarak ikiye ayrılmıştır<sup>4</sup>. Makrovasküler ve mikrovasküler tutulum sonucu birçok doku ve organ sisteminde bozukluklar oluşur. Makrovasküler hastalıklar aslında aterosklerozun hızlanmış formudur. Enfarktüs, inme ve periferik gangren insidansının artışına sebep olur. Mikrovasküler hastalık kapiller ve prekapiller arteriyollerin hastalığıdır. Bazal membran kalınlaşması ile oluşur. Diyabetik retinopati ve nefropati mikrovasküler hastalık sonucu oluşur. Kalbi etkilediği durumlarda gösterilebilir boyutlardaki arterlerde lezyon saptanamazken, kardiyomegali ve kalp yetmezliği oluşabilir<sup>4</sup>.

Diyabetik nefropati dünyada ve ülkemizde son dönem böbrek yetmezliği etyolojisinde ilk sırada yer almaktadır. Diyabet tüm alt ekstremitte amputasyonlarının %50'sinden sorumludur. Körlüğe en sık neden olan hastalıklardandır. Diyabetik hastaların yaklaşık yarısında kardiyovasküler hastalıklar önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir. Bilinen KAH olan diyabetik hastalarda 10 yıllık kardiyovasküler mortalite oranı %70'lere kadar çıkmaktadır<sup>8</sup>.

#### 2.1.1. Diyabetin Tanısı

Diyabet, dolaşımdaki glukoz düzeyinin kronik ve dirençli olarak yüksek olması şeklinde tanımlanabilir. Klinik pratikte hastalar susuzluk hissi, kilo kaybı, poliüri ile başvurmaktadır. Diyabetin tanı kriterleri ilk olarak 1970'lerden sonra kabul edilmiş ve günümüze kadar bir takım değişiklikler sonrası en son halini almıştır.

Hastalığın tanısı dört yöntemle konulabilmektedir (Tablo 1). Buna göre açlık durumunda venöz plazmada glukozoksidaz yöntemi ile bakılan açlık plazma glukozunun (APG) 126 mg/dl veya üzerinde olması, diyabet semptomları olan bir hastada herhangi bir zamanda bakılan plazma kan glukoz düzeyinin 200 mg/dl veya üzerinde olması tanı koydurur. Oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saat plazma glukoz değerinin 200 mg/dl veya üzerinde olması ya da A1C değerinin %6.5 veya üzerinde olması aşikar diyabet kabul edilir. Çok ağır diyabetik semptomların olduğu durumlar olmadığı sürece tanının farklı bir günde diğer yöntemlerle de teyit edilmesi önerilmektedir<sup>9</sup>.

Daha önceden tanı kriterlerini tam karşılamadığı için 'sınırdaki diyabet' olarak tanımlanan IFG (impaired fasting glucose; bozulmuş açlık glukozu) ve IGT (impaired glucose tolerance; bozulmuş glukoz toleransı) artık 'prediyabet' olarak kabul görmektedir. Bu gruptaki hastalarda kardiyovasküler açıdan risklidir<sup>9</sup>.

İzole IFG, APG değerinin 100-125 mg/dl ve OGTT 2. saat plazma glukoz değerinin 140mg/dl'nin altında oluşunu, izole IGT ise açlık plazma glukozunun 100 mg/dl'nin altında oluşu ile OGTT 2. saat ölçümünün 140-199 mg/dl oluşunu tanımlar. İki durum birlikte de olabilmektedir.

#### **2.1.1.1. Açlık Plazma Glukozu**

En az 8 saat açlık sonrası venöz plazmada bakılır. Glukoz oksidaz yöntemi kullanılarak mg/dl biriminde ölçülür. Kapiller kan, tam kan veya serumda bakılan glukoz ölçümleri bu değere kıyasla minimal düşük saptanabilmektedir. Kapiller tam kanda ölçüm yapan cihazların venöz plazma glukoz değerine göre kalibre edilmesi önerilmektedir<sup>9</sup>.

#### **2.1.1.2. Oral Glukoz Tolerans Testi**

OGTT açlık plazma glukoz ölçümüne göre daha sensitif ve spesifik olmakla birlikte uygulamanın zorluğu ve aynı kişide günden güne farklılık gösterebilmesi kullanımını sınırlamaktadır.

OGTT'de 2. saat plazma glukoz değeri normal bulunup 1. saat ölçümü 200 mg/dl üzerinde saptanan hastalar da yaygın olarak aşikar diyabet kabul edilmektedir.

**Tablo 1.** Diyabetin tanı kriterleri.

	<b>Aşıkır Diyabet</b>	<b>Bozulmuş açlık glukozu (IFG)</b>	<b>Bozulmuş glukoz toleransı (IGT)</b>	<b>IFG+IGT</b>	<b>Yüksek Diyabet Riski</b>
<b>APG</b> (≥8saat açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	< 100mg/dl	100-125 mg/dl	-
<b>75gr. OGTT</b> <b>2. saat plazma glukozu</b>	≥200mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
<b>Herhangi bir anda ölçülen plazma glukozu</b>	≥200 mg/dl+diyabet semptomları	-	-	-	-
<b>A1C</b>	≥ %6,5	-	-	-	%5,7-6,4

### 2.1.1.3. Hemoglobin A1C

Uluslararası diyabet uzmanlar komitesi A1C için kesim noktasını ölçüm standartlarına uyulması koşulu ile % 6.5 olarak bildirmişlerdir. A1C≥ %6.5 ile birlikte APG'nin ≥ 126 mg/dl olmasını tanı için OGTT' ye alternatif olarak kullanılmasını öneren uzmanlar mevcuttur. A1C değeri %5.7-6.4 arası bulunan hastalar diyabet açısından yüksek riskli kabul edilir<sup>9</sup>.

A1C değerlerinin açlık plazma glukozu ölçümüne ve oral glukoz tolerans testine kıyasla bir çok avantajı vardır. Açlık şartı aranmadığı için uygulanması kolay, gündün güne değişkenliği daha az, stres ve hastalığa bağlı değişkenliği az ve preanalitik stabilitesi yüksektir<sup>9</sup>. Bütün bu avantajlara karşın uygulamanın pahalı oluşu, gelişmekte olan dünyada her yerde yapılamıyor oluşu, bazı hastalarda ortalama glukoz düzeyi ile ilişkisinin tam uyum göstermemesi ve ırk/etnik kökene bağlı farklılıklar gösterebilmesi uygulamanın olumsuz tarafları olarak listelenebilir.

Bazı hemoglobinopatilerde ve anemilerde A1C değerleri gerçek glisemik durumu yansıtmayabilir. Bu gibi durumlarda diyabet tanısı sadece glikoz düzeyleri baz alınarak konulmaktadır.

A1C için  $\geq 6.5\%$  kesim değeri göz önünde bulundurularak yapılacak olan bir genel taramada, açlık plazma glukozunun  $\geq 126$  mg/dl kesim noktasına göre yapılacak olan taramaya kıyasla tanının üçte bir oranında daha az atlanacağı bildirilmiştir<sup>10</sup>.

$\%5.7$  değerindeki A1C'nin Diyabet Önleme Programındaki bireylerle benzer diyabet riski olduğu düşünülmektedir. Bu nedendir ki  $\%5.7-6.4$  arasındaki değerleri diyabet açısından yüksek riskli 'prediyabet' kabul edilmesi önerilmektedir<sup>11</sup>. A1C değeri  $\geq 6\%$  ise hastayı diyabet açısından yüksek riskli kabul ederek takiplerde ihtiyatlı davranmak gereklidir<sup>9</sup>.

Tarama amaçlı A1C, APG, ve 75 gr OGTT 2. saat glukoz değerleri test amaçlı kullanılabilir. Bu sonuçlara göre diyabet açısından riskli bulunanlara kardiyovasküler hastalıklar açısından kontrol ve mümkünse kardiyovasküler açıdan diğer risk faktörlerinin tedavisi önerilmektedir.

#### **2.1.1.4. Diyabetin Yönetiminde A1C**

Yeni tanı diyabette ve takiplerde A1C komplikasyonlar açısından güçlü öngörü değeri olması ve aynı zamanda birkaç aylık glisemi değerini yansıtmaması nedeni ile rutin olarak önerilmektedir<sup>12</sup>.

A1C'nin  $\%7$ 'nin altında tutulmasının mikrovasküler hastalık insidansının azalttığı gösterilmiş olup, tanıdan hemen sonra bu sağlanabilirse uzun dönemde makrovasküler hastalıklarda da azalma sağlanacağı gösterilmiştir<sup>9</sup>.

Yaşam beklentisi daha az olan, hipoglisemi ataklarına sık maruz kalan, eşlik eden KAH, mikrovasküler hastalık gibi vasküler komplikasyonları bulunan hastalarda tercihen  $\%8$ ' in altında tutulması yeterli görülmektedir. Glisemik kontrolün iyi olması mikrovasküler (retinopati ve nefropati) ve nöropatik komplikasyonların oluşumunda belirgin azalma sağlamaktadır<sup>13</sup>.

Uzun dönem tip2 diyabet hastalarında intensif glisemik kontrolün kardiyovasküler hastalıklar açısından ve hatta mikrovasküler hastalığın

başlangıç süresi ya da progresyonu konusunda faydası olduğu gösterilmiştir<sup>9</sup>. A1C ile mikrovasküler hastalık arasında doğrusal bir ilişki vardır<sup>13</sup>.

### **2.1.2. Diyabetin Sınıflaması**

Diyabetin sınıflamasında temelde dört klinik tip mevcuttur. Bunlardan üçü (Tip1, Tip2 ve Gestasyonel diyabet) primer diyabet hastalığı iken dördüncü grup sekonder (spesifik) diyabet formlarıdır.

#### **2.1.2.1. Tip1 Diyabet**

Tip 1 diyabet genellikle 30 yaş altında başlar. İnsülinin mutlak eksikliği söz konusudur. Tip1A'da otoimmünite etyolojide rol alır. Aile ve ikizlerde yapılan çalışmalar non-Mendelian kalıtım ile genetik yatkınlığın olduğunu göstermiştir. Genetik yatkınlığı olan kişilerde infeksiyöz ve çevresel etkenler sonucunda otoimmünite tetiklenir. Adacık hücre rezervinin %80-90'ı kaybedildiğinde semptomlar başlar. Tip1B'de otoimmünite dışı sebeplerle yine insülinin mutlak eksikliği vardır. Poliüri, polidipsi, ağız kuruluğu, kilo kaybı vs. klinik bulgular aniden ortaya çıkar, bulgular genelde 3 haftadan kısa sürelidir ve diyabetik ketoasidoz'a yatkındırlar. Hastaların %5-10' unda tanı ketoasidozla konur. Çocuklarda enürezis tabloya eşlik eder. Hiperglisemi ile birlikte hiperozmolariteye bağlı poliüri olurken glukozla birlikte bol sıvı ve elektrolit kaybı da olur. Tip1A'da erken dönemde otoantikör pozitifliği vardır. Pankreasın harabiyeti neticelendiğinde antikorlar kaybolur. Hastalığın aşikar başlangıcı nedeni ile genelde tanıda OGTT gerekmez. Bazen hastalık tedrici olarak yavaş ilerler ve semptomlar siliktir. Bu durumda Tip2 diyabet ile karıştırılabilir.

#### **2.1.2.2. Tip2 Diyabet**

Diyabetik hasta popülasyonunun %90'ından fazlasını tip2 diyabet oluşturur. Genellikle 30 yaş sonrası ortaya çıktığı bilinmekle birlikte son yıllarda obezitenin artışı ile birlikte daha erken yaşlarda görülen vakalar artmıştır. Hastalarda endojen insülin mevcut olmakla birlikte insülin direnci ve yüksek glukoz düzeyleri nedeni ile görece yetersizdir. İnsülin direnci ve insülin sekresyon yetersizliği fizyopatolojiden sorumludur. İnsülin direncinde hormonun hedef hücre etkisinin hücre-reseptör defektine bağlı olarak yetersiz kalması sonucu glukozun özellikle kas ve yağ hücrelerinin içine alınamaması ve hücre içi hipoglisemi söz konusudur. İnsülin sekresyon azalmasında pankreas kan

glukoz düzeyine yeterli yanıt veremez ve ek olarak insülin karşıtı hormonların da etkisi ile hepatik glukoz yapımında aşırı artış oluşur. Tanıdan uzun yıllar önce insülin direnci mevcut iken diyabetin ileriki dönemlerinde insülin sekresyonunda azalma görülür. Genetik yatkınlık oldukça fazladır, HLA genleri ile ilişkisiz olarak yüksek oranda genetik geçiş gösterir ve genetik yatkınlık arttıkça daha erken yaşlarda tanı alır. İkiz eşlerin biri tanı alırsa diğersinin tanı alma ihtimali %100'e yakındır. Hastalar genelde obezdir [Beden Kitle İndeksi (BKİ) >25 kg/m<sup>2</sup>]. Diyabetik ketoasidoza β-hücre rezervinin azaldığı hastalığın ileri dönemlerinde yatkınlık olabilir.

### **2.1.2.3. Gestasyonel Diyabet**

Genetik yatkınlığı olan hastalarda gebeliğe sekonder insülin direnci sonucu oluşur. Sıklıkla doğumla birlikte düzelir ancak diğer gebeliklerde de tekrarlar ve aynı zamanda tip 2 diyabet için de risk faktörüdür. Diyet ve egzersiz ile glisemik kontrol sağlanamayan vakalarda insülin tedavisi başlanmalıdır. Tanısı için Dünya Sağlık Örgütü , APG'nin ≥126 mg/dl olmasını ya da 75 mg OGTT'de 2. saat plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl oluşunu kriter kabul eder. ADA (American Diabete Association; Amerikan Diyabet Derneği) 75 mg ve 100 mg glukoz ile OGTT' de en az iki patolojik değeri tanı için kabul eder ( 75 mg ve 100 mg glukoz ile OGTT için 1.saat ≥180 mg/dl , 2. saat ≥155 mg/dl ve sadece 100 mg glukoz ile OGTT için 3. saat ≥ 140 mg/dl, APG≥ 95 mg/dl ).

### **2.1.2.4. Sekonder Diyabet**

Diğer tiplere nazaran az görülür. Hastaların kliniği diyabet şeklinde olmasına karşın patolojik mekanizma etyolojide yer alan hastalığa sekonderdir. β hücrelerinin fonksiyonlarını ya da insülinin etkisini bozan birtakım genetik defektler, kistik fibrozis, pankreatit, travma/neoplaziye sekonder pankreatektomi gibi pankreasın fonksiyon görememesine sebep olan hastalıklar, ilaç toksisiteleri, cushing, akromegali gibi endokrinopatiler, bazı genetik sendromik hastalıklar sekonder diyabet formlarının etyolojisinde yer alır.

### **2.1.3. Diyabetin Klinik Seyri ve Komplikasyonları**

Hastalık birçok doku ve organ sistemini etkilemekte olup kontrolsüz hastalarda akut hipergliseminin komplikasyonlarına bağlı ölüm olabilirken kronik komplikasyonlar yaşam kalitesinin bozmaktadır.

Hastalığın seyri esnasında oluşan olumsuz etkilerin birçoğunun nedeni vasküler sistem tutulumudur. Sinir, deri ve lens gibi organlarda da etkiler görülür. Vasküler sistem tutulumu makrovasküler ve mikrovasküler sistem tutulumu olarak ikiye ayrılmıştır<sup>4</sup>.

Mikrovasküler hastalıklar kapiller ve prekapiller arteriyolları içerir. Kapiller bazal membran kalınlaşır. Diyabetik retinopati ve nefropatiden sorumludur. Kalpte mikrovasküler hasar koroner anjiyografide koroner arterleri açık tespit edilen hastalarda dahi kalp yetmezliği ve kardiyomegaliden sorumludur.

Makrovasküler hastalıklar aterosklerozun hızlanmış formudur. Diyabet hastalarında koroner ve periferik arteriyel hastalık insidansı artmıştır. Aterosklerozdaki hızlanmanın tam olarak nedeni bilinmemektedir. Pıhtılaşma sistemi, lipid metabolizma anormallikleri, plateletler damar duvar anormalliklerinin, eritrositlerin etkili olduğu kabul edilmektedir<sup>4</sup>.

Tip 2 diyabet hastalarında daha sık olmak üzere diyabetik popülasyonun yaklaşık yarısında kardiyovasküler hastalıklar önde gelen morbidite ve mortalite nedenidir<sup>5</sup>. Çocukluk çağından başlayan artmış kardiyovasküler hastalık riski söz konusudur<sup>4</sup>. Doğurganlık çağındaki kadınların miyokart enfarktüsüne karşı dirençli olması diyabetik kadınlar için geçerli değildir. Diyabetik kadınlarda olmayanlara kıyasla 7.5 kat artmış KAH riski söz konusudur<sup>5</sup>.

Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan diyabetiklerde 10 yıllık mortalite oranı %70'e kadar çıkmaktadır<sup>14</sup>. Makrovasküler hastalıklar tip2 diyabette daha sık görülür ancak tip1 diyabette de miyokart enfarktüsü için eşdeğer yaş grubundaki normal popülasyona kıyasla 3-5 kat artmış risk mevcuttur<sup>4</sup>.

Gösterilebilir damar lezyonunun bulunmadığı diyabetik hastalarda da sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun mikrovasküler tutulumun kalbi etkilemesine sekonder olabileceği bilinmektedir. Patogeneizde öncelikle diyastolik ve takiben sistolik fonksiyon bozukluğu ile diyabetik kardiyomiyopati ve kalp yetmezliği oluşmaktadır<sup>15</sup>.

Diyabetik hastalarda KAH sıklıkla klasik semptomları vermeden daha sinsi bir şekilde ilerlemektedir. Bu durum tanının gecikmesine ve prognozun kötüleşmesine neden olur. Bu hastaların rutin kardiyovasküler risk değerlendirilmesinin yeterli olmadığı ve daha detaylı değerlendirilmeleri gerektiğini savunan uygulama klavuzları olduğu gibi aksi görüşü savunan ve tanıda üstünlük sağlanmadığını savunanlarda vardır. Bu konu her ne kadar

tartışmalı olsa da rutin kardiyovasküler risk değerlendirmelerine dayanan kontrollerde asemptomatik iskeminin % 40 oranında atlanabildiğini bildirilmiştir<sup>3,16</sup>.

Riskli diyabet hastalarında noninvaziv tanı yöntemlerinin kullanılması bu hastaların yüksek oranda tanı almasını sağlamaktadır<sup>6</sup>. MPS' nin normal olması kardiyak olay ihtimalini < %1 olarak öngörür<sup>17</sup>. Yeni ortaya çıkan bir semptom olmadığı müddetçe tetkik 5 yıllık bir takip için normal öngörü sağlar ancak bu süre diyabet gibi bir risk faktörü olan hastalarda daha düşüktür. Örneğin 80 yaşındaki diyabetik bir kadında yıllık kardiyak olay riski %1.4-1.8 arasında olup tetkikten doğan normal öngörü süresi 1-2 yıl olarak düşünülebilir<sup>18</sup>. Normal olmayan MPS sonuçlarında yıllık kardiyak olay riski %6.7-7 arasında olup defektin büyüklüğü ile birlikte bu oran artar<sup>17</sup>.

## **2.2. Koroner Arter Hastalığı**

### **2.2.1. Koroner Arter Hastalığında Risk Faktörleri**

Majör ve bağımsız risk faktörleri şu şekilde sıralanabilir:

- Yaş: Erkekler için 45 ve üstü, kadınlar için 55 ve üstü aynı zamanda kadın cinsiyet için erken menopoz olarak tanımlanmıştır.

- Aile öyküsü: Birinci derece erkek akrabada 55 yaş altında ve yine birinci derecede kadın akrabada 65 yaş ve altında KAH veya ani ölüm öyküsü şeklinde tanımlanmıştır.

- Sigara kullanımı

- Hipertansiyon veya antihipertansif tedavi alıyor olmak

-Dislipidemi: Total kolesterolün yüksek oluşu ( $\geq 200$  mg/dl), LDL kolesterolün yüksekliği ( $\geq 130$ mg/gl) ve/veya HDL kolesterol düşüklüğü (<40 mg/dl)

- Diyabet: Risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır. Diyabetin varlığı bir risk faktörü olmasının yanı sıra koroner kalp hastalığının varlığına eşdeğer bir risk oluşturmaktadır<sup>19</sup>.

Kardiyovasküler komplikasyonlar diyabetik hastalarda mikrovasküler hastalıklara kıyasla daha sık ölüm nedenidir ve hiperglisemi ve yoğun tedavi ile ilişkisi mikrovasküler hastalıkta olduğu kadar net değildir. İntensif tedavi alan



hastalarda kardiyovasküler hastalıkların %42 gibi ciddi oranda azalma ve ölümcül olmayan MI açısından %57 oranında azalma saptanmıştır<sup>9</sup>.

Tip 2 diyabetin erken tanı döneminde uygulanan intensif tedavi ile uzun dönemde kardiyovasküler hastalık riskini ve tüm nedenlere bağlı ölümlerin azaldığına dair veriler<sup>20</sup> olmakla beraber, diyabet tanı süresi daha uzun, bilinen kardiyovasküler hastalığı ve çok sayıda risk faktörleri olan hastaların bulunduğu daha geniş serilerde anlamlı bir risk azalması göstermeyen çalışmalar da mevcuttur<sup>21</sup>.

Bunların dışında obezite, fizikse aktivite azlığı, kötü beslenme, subklinik aterosklerotik hastalık, hiperhomosisteinemi hastanın risk durumunu etkileyen faktörlerdir.

## **2.2.2. Koroner Arter Hastalığında Risk Grupları**

### **2.2.2.1. Yüksek Riskli Grup**

Bu grupta 10 yıllık koroner hastalık oluşma riski oldukça yüksektir(>%20). Yüksek risk kriterleri şunlardır:

- Bilinen koroner kalp hastalığı veya diğer bir damarın aterosklerotik hastalığının bulunması.

- Metabolik sendrom ile birlikte yaşın  $\geq 50$  olması.(Kadın cinsiyette ek olarak total kolesterol / HDL kolesterol oranının  $\geq 5$  olması da gerekir) Bu parametre ülkemize özgüdür. Yurtdışı klavuzlarda yüksek riskli gruba dahil edilmemiştir.

- Diyabet tek başına hastanın yüksek riskli kabul edilmesini sağlar. Diyabette 10 yıllık KAH gelişme riski yüksek olup hastalığın diğer risk faktörlerini beraberinde bulundurması muhtemeldir<sup>22</sup>.

### **2.2.2.2. Orta Riskli Grup**

10 yıllık KAH gelişme riski %10-20 arasındadır. Henüz KAH gelişmemiş iki veya daha fazla risk faktörüne sahip bireyler bu grubu oluşturur. Hiperkolesterolemiye ek olarak iki majör risk faktörü olmalıdır. Yüksek risk grubuna girmeyen metabolik sendrom da bu gruptadır.

### **2.2.2.3. Düşük Riskli Grup**

Beklenen 10 yıllık hastalık olasılığı %10' un altındadır. Risk faktörleri olmayan veya hiperkolesterolemiye ek olarak tek risk faktörü olan hastalar bu

gruba dahil edilir.

### **2.2.3. Koroner Arter Hastalıklarının Tanısında Kullanılan Yöntemler**

#### **2.2.3.1. Koroner Anjiyografi**

Koroner arter hastalıklarının tanısında hastalığın varlığının, derecesinin ve lokalizasyonunun tespitinde ve hastalığın tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Koroner arter darlığının anatomik olarak gösterilmesinde en güvenilir yöntemdir. İnvaziv bir işlem olup mortalite riski taşır. Ancak bu risk deneyimli merkezlerde oldukça düşüktür (%0.1)<sup>23</sup>.

Koroner anjiyografide esasen koroner vasküler yatağın tamamını değerlendirilememektedir. Majör epikardiyal arterler ve 2.-3. dalları izlenebilirken daha küçük damar yapıları değerlendirilemez.

Koroner arter hastalığı açısından semptomatik hastaların ancak %50' si anjiyografi için uygun hastalardır. Koroner anjiyoplasti sonrası hastalarda %30-40 oranında restenoz gelişebilmekte olup semptomların tekrarı şeklinde bulgu verebileceği gibi tamamen asemptomatik ilerleyebilir<sup>23</sup>. Koroner anjiyografi, anatomiye değerlendirerek bölgesel miyokart kan akım rezervini indirek yolla değerlendirir. Lümende %50'den fazla daralmaya yol açan darlıkların perfüzyon bozukluğu yapabileceği kabul edilir.

#### **2.2.3.2. Non-invaziv Yöntemler**

Günümüzde subklinik düzeydeki aterosklerozun ve bunun fizyolojik sonuçlarının gösterilmesi açısından non invaziv testlere çok daha fazla ilgi vardır ve bu uygulamalar desteklenmektedir. Literatürde bu uygulamaların hastaların ayırımında ve sınıflandırılmasında faydalı etkilerinin olduğuna dair elde edilen bilgiler mevcuttur<sup>24</sup>.

##### **2.2.3.2.1. İstirahat Elektrokardiyografisi**

İstirahatte alınan 12 derivasyonlu EKG kayıtları hastaların kardiyovasküler risk değerlendirmesinde prediktif değer taşır. Hipertansiyon ve diyabeti olmayan erişkinlerde kardiyovasküler risk değerlendirmesi için önerilmektedir. Patolojik Q dalgaları , ST değişiklikleri vs. bulgularını tespit etmede faydalı olduğu gibi aritmi gibi iskemi dışındaki bazı hastalıkların tanısında yararlıdır.

### **2.2.3.2.2. Egzersiz Stres Testi**

Pozitif sonuçlanan bir egzersiz stres testinin obstrüktif ve hemodinamik olarak bozukluk oluşturan KAH ve gelecekte oluşabilecek muhtemel kardiyak olaylar açısından yüksek prediktif değeri mevcuttur. Bu durumun aksine negatif sonuçlanan egzersiz stres testinin gelecekte ortaya çıkabilecek olası koroner arter hastalıklarının tahmininde negatif prediktif değeri düşüktür.

EKG değişikliği tespit edilmeden efor kapasitesi kısıtlılığı bulunan hastalarda (<6 Metabolik eşdeğer, METs), bulgu gelecekteki KAH açısından anlamlıdır<sup>25</sup>. ST depresyonuna ek olarak, maksimal kalp hızına ulaşamama ve yetersiz egzersiz toleransının gelecekteki kalp hastalıkları açısından güçlü bir belirteç olduğu görülmüştür<sup>26</sup>.

Stabil bir göğüs ağrısı olan ve öncesine ait bir KAH öyküsü bulunmayan hastalarda düşük sensitivitesi ve spesifitesi nedeni ile önerilmez<sup>27</sup>.

### **2.2.3.2.3. Doppler Ekokardiyografi**

Kardiyak yapının, kapak anatomisinin ve duvar hareketlerinin değerlendirilmesi doppler ekokardiyografi (EKO) ile mümkündür. Sistolik ve diyastolik duvar çapları ölçülebilmektedir. Kalbin farklı sikluslarına ait anatomik ve fonksiyonel veriler elde edilmesini sağlar.

Stres ekokardiyografi iskemik kalp hastalığı tanısında alternatif bir yöntem olarak sunulmuş, stres ile indüklenen duvar hareket ve kalınlaşma bozuklukları değerlendirilmiştir. Hareket artefaktını ekarte etmek için farmakolojik stres tercih edilmiştir; teknik kısıtlılık nedeni ile yaygınlaşmamıştır<sup>24</sup>.

### **2.2.3.2.4. Karotis Ultrasonografisi**

Karotis intima kalınlığını ölçebilecek teknik koşullar ve uzmanlığı bulunan değerlendiricinin varlığında subklinik aterosklerozun değerlendirilebildiği bir tetkiktir. Karotid USG ile yapılacak KAH risk değerlendirilmesinin, konuda tecrübeli uzmanların varlığı halinde sınırlı merkezlerde yapılması önerilmektedir<sup>28</sup>.

### **2.2.3.2.5. Koroner Arter Kalsiyum Skorlama**

KAH tanısında alternatif ve güvenilir bir tanı yöntemidir. Anormal tespit edilen koroner arter kalsiyum skoru KAH açısından konvansiyonel risk

faktörlerinin ötesinde güçlü prediktif bilgi sağlamaktadır. Tetkikin KAH'nın ekarte edilmesi konusunda etkinliği birden çok çalışma ve analizde erkek ve kadın cinsiyet açısından kanıtlanmıştır<sup>24</sup>. Koroner arter kalsiyum skoru için normal değer '0' olup bunun dışındaki bütün değerler anormaldir. Yaş ile birlikte bu skorlar artış gösterir. Özellikle genç hastalarda non kalsifiye plaklar olabilmektedir. Bu nedenle kalsiyum skoru '0' olan bir hastada risk her zaman yine de mevcut olacaktır<sup>24</sup>. Korner anjiyografide olduğu gibi bu tetkikte de koroner arterlerin anatomik yapısı değerlendirilmekte olup fonksiyonel değerlendirme yapılamamaktadır. Anatomik olarak tespit ettiği darlıkların fonksiyonel etkileri konusunda yeterli bilgi yoktur. Tespit edilen darlıkların ciddiyeti hakkında tatmin edici düzeyde veri sağlamamaktadır<sup>29</sup>. Tetkikin negatif prediktif değeri %95-98 arasında bildirilmiştir. Koroner arter kalsiyum skoru >300 tespit edilen hastalar için 10 yıllık MI / kardiyovasküler olay riski %28 bildirilmiştir<sup>24</sup>.

### **2.3. Miyokart Perfüzyon Sintigrafisi**

İntravenöz yoldan verilen radyofarmasötikler aracılığıyla miyokardı besleyen kan akımının dağılımının değerlendirilmesini sağlar. Kan akımı ile orantılı olarak miyokart dokusunda tutulan radyofarmasötik aracılığıyla miyokart imajları elde edilir. İskemik kalp hastalığının varlığını, lokalizasyonunu ve yaygınlığını değerlendirebilmektedir. Planar görüntüler her ne kadar uygulanabilir olsa da günümüz gama kameralarında yaygınlaşan SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography; Tek foton emisyonu bilgisayarlı tomografisi) ve SPECT/BT sistemleri ile birlikte tercih edilmemeye başlanmıştır. SPECT görüntülemeye tomografik görüntüler alınmakta olup aksiyal kısa eksen, horizontal ve vertikal uzun eksenlerde olmak üzere üç farklı eksende kesitsel görüntüler üzerinden değerlendirme yapılabilmektedir. Miyokardiyal iskemi/enfarktta perfüzyon görüntülerinde mutlak kayıp ya da rölatif azalma tespit edilebilir. Perfüzyon görüntüleri kardiyovasküler stres testi sonrasında, istirahat halinde veya duruma göre her iki durumda da değerlendirilerek rölatif miyokardiyal perfüzyon hakkında önemli veriler elde edilir<sup>30</sup>. Elde olunan veriler görsel ve/veya kantitatif olarak değerlendirilir. Miyokardiyal değerlendirmenin iskeminin saptanabilmesi için hücresel düzeyde yapılması şarttır. Kardiyak miyositlerin metabolizması oksidatif süreçlere

bağımlı olduğu için koroner arter obstrüktif hastalıklarına veya anormal koroner vazoreaktiviteye sekonder oluşan iskemide perfüzyon bozukluğunun süresi saniyeler düzeyinde bile olsa kontraktıl fonksiyonda bozulma olacaktır. Çünkü anaerobik glikoliz kardiyak miyositin kontraktıl fonksiyonunu sağlayacak enerjiyi üretemeyecektir. Beslenme bozukluğunun süresinin uzaması halinde geri dönüşümsüz miyokart nekrozu 20-40 dakikalık bir süre içerisinde gelişir ki, bu durumda ilgili bölgede radyofarmasötüğün tutulumunda mutlak kayıp olacaktır. Hücresel düzeyde yapıldığı için miyokart perfüzyon görüntülemeye nükleer görüntüleme yöntemleri önemli bir avantaj oluşturmaktadır. Tetkikin başlıca endikasyonları şunlardır:

- a) Miyokardiyal iskeminin varlığı, yaygınlığı ve şiddetinin değerlendirilmesi.
- b) Anjiyografide tespit edilen stenozun perfüzyona olan etkisinin değerlendirilmesi.
- c) Miyokart canlılığının değerlendirilmesi.
- d) Non-kardiyak cerrahi öncesi risk değerlendirmesi, miyokart infarktüsü sonrası risk-prognoz değerlendirilmesi.
- e) Tedavilerin etkinliğinin değerlendirilmesi.
- f) İskemik-idiyopatik kardiyomiyopati ayırımı.
- g) Akut koroner sendromda ayırıcı tanı.

### **2.3.1.Radyofarmasötikler**

İşaretli potasyum ( $K^+$ ) MPS için ilk düşünülen ajandır. Bunun sebebi major hücre içi katyon oluşudur. Hücrenin Sodyum (Na) – Potasyum (K) dengesi enerji bağılı bir sistem sayesinde dengede tutulur(Na/K ATPaz). Potasyum ve analogları olan Sezyum (Cs-129) ve Rubidyum (Rb-82) yüksek enerjileri nedeni SPECT görüntülemeye yer bulamamıştır, ancak Rubidyum (Rb-82) dual foton görüntüleme (Pozitron Emisyon Tomografisi, PET) için kullanımda kendine yer bulmuştur. Bugün rutin olarak MPS için kullanılan radyofarmasötikler Tl-201, ve Tc99m işaretli ajanlardır.

#### **2.3.1.1.Talyum 201**

Talyum IIIA grubundan metalik bir elementtir. Radyonüklid formu siklotron ürünüdür. Siklotronda kararlı talyumdan proton bombardımanı ile

üretir. Hastaya subfarmakolojik dozlarda Talyum klorid formunda verilir. Elektron yakalayarak Hg-201'e dönüşür. 135 keV(%3) ve 167 keV(%10) olmak üzere gama fotonları yayar. Ancak çoğunlukta 69-81 keV aralığında karakteristik X ışını meydana gelmektedir. Fiziksel yarı ömrü 73 saat, biyolojik yarı ömrü 10 gün olup bu özellikleri nedeni ile doz kısıtlaması gerektirmektedir<sup>31</sup>. Enjeksiyondan kısa süre sonra beyin ve yağ dokusu haricinde tüm dokulara dağılır. Tutulabilmesi için hücre canlılığı şarttır. Tutulum mekanizmasında Na/ K ATPaz pompası görev alır. Konsantrasyon gradyentine göre canlı hücreler Na / K ATPaz aracılı olarak kan ve ekstraselüler alandan alınarak gerçekleşir. İntravenöz enjeksiyondan sonra ilk geçişte verilen dozun %60'ı kandan ekstrakte olur ve koroner kapiller yatakta %85' ten fazla oranda miyokart hücreleri tarafından ekstraksiyona uğrar. Ekstraksiyon oranı bölgesel kan akımı ile ilişkilidir ve akım oranlarına göre değişkenlik gösterir. Çok hızlı akımlarda bu oran görece düşerken yavaş akımlarda oran yükselir. Verilen dozun yaklaşık %3' ü miyokartta tutulur ve maksimum tutulum oranına enjeksiyonun 10. dakikasında ulaşır<sup>32</sup>. Talyum bir potasyum analogu gibi davranır. Miyositlere giren TI-201 hücre içindeki potasyum ile denge haline geçer ve yaklaşık 3 saat içerisinde hücreyi terkeder. Vücuttan atılım yolu üriner sistemdir<sup>31</sup>.

Enjeksiyon başlangıcından itibaren 10 dakika içerisinde kanda verilen dozun yalnızca %0.5' i kalır<sup>32</sup>. Maksimal egzersiz anındaki miyokardın perfüzyonu görüntülenmek isteniyorsa enjeksiyonu takiben hastanın efor durumunun en az bir dakika kadar devam ettirilmesi gerekir. Çünkü kan klirensi ile yarılanma hızı 30 saniyedir. Bu şekilde efordaki enjeksiyon sırasındaki TI-201 dağılımı maksimal efor anındaki miyokardın bölgesel perfüzyonunu temsil eder. Erken görüntülerde perfüzyonda azalma veya perfüzyon kaybı, doku iskemisine veya enfarktına bağlı olabilir.

İskemi varlığında, iskeminin görüntülenebilmesi için bu süre oldukça önemlidir. İstirahat halinde TI-201'in kan klirensi yavaşlamıştır ve verilen dozun büyük kısmı dokulara dağılmıştır. Kanda kalan düşük miktardaki radyoaktif madde başlangıçta hipoperfüze olan alanların perfüzyonunun devamını sağlar. Başlangıç anındaki görüntüler sabit kalmaz ve 'redistribisyon' başlar. Bir kaç saat sonra alınan görüntüler başlangıç anından farklıdır. Kan havuzu ve

kardiyak miyositler arasında radyoaktif maddenin dinamik bir değişim süreci başlar İlk enjeksiyonu takiben miyokartta tutulan Talyum'un %50' si 3. saatte ve %63'ü 4. saatte miyokarttan atılır. Bu süreç devam ederken bir taraftan da sistemik dolaşımdan gelen Tl-201 aynı şekilde sistemik kan havuzundan kardiyak miyositlere girmeye devam etmektedir. Talyum'un sergilediği bu kendine has dinamik süreç 'redistribüsyon' olarak adlandırılır<sup>31</sup>.

Stenotik damarın beslediği alandan radyoaktif maddenin atılımı da yavaş olmaktadır. Talyumun bu karakteri iskemi ayırımında kullanımına olanak sağlar. Normal ve iskemik alanlardaki atılım farklılığı erken görüntülemelerde iskemik bölgede izlenen azalmış tutulumun geç görüntülerde değişimini gösterebilir. Bazen anormal miyokart perfüzyonu gösteren alanın gerçek redistribüsyon potansiyeli 3-4 saat sonra alınan görüntülerde bile izlenemeyebilir ve perfüzyon defekti izlenen alanın iskemi-skar ayırımı bu durumda kesin olarak yapılamaz. Bu gibi durumlarda istirahat halinde tekrar Tl-201 enjeksiyonu ile 'reinjeksiyon' protokolleri denenmelidir. Koroner arter lümen çapının %90'ına kadar olan darlıklarda dahi istirahat halindeki miyokarta kan akımı sağlandığından canlı miyokart dokusunda tutulum izlenecektir. İnfarktüs alanlarında radyofarmasötiğin tutulumu olmayacaktır<sup>31</sup>. Böylelikle iskemik, hiberne doku ve skar ayırımı yapılmış olur.

Talyum 201'in görüntüleme konusunda birtakım dezavantajları vardır. Fotonlarının çoğunluğunu içeren 69-83 keV aralığı günümüz gama kamera sistemleri için ideal bir görüntüleme aralığı değildir. Bu enerji aralığında internal saçılımlar daha fazla olmaktadır. Yarı ömrünün uzun oluşu nedeni ile doz azaltılması gerektiğinden sayım istatistiği düşük olacaktır. Tüm bu etkenler bir araya geldiğinde sonuç olarak düşük rezolüsyonlu bir görüntü elde edilmiş olacaktır. Aynı zamanda düşük sayım oranları GATED SPECT görüntülemeyi problemlili hale getirmektedir. Talyum'un en önemli avantajı ise reinjeksiyon görüntüleme ile kardiyak viyabilitenin daha kesin değerlendirilebilmesidir.

### **2.3.1.2. Tc 99m İşaretli Miyokart Perfüzyon Ajanları**

Güncel Gama Kamera sistemleri için Talyum-201'e kıyasla Tc 99m'in görüntülemeye daha uygun fiziksel özellikleri mevcuttur. Tc 99m' in 140 keV' lik

tek enerji pikinin oluşu, yarı ömrünün 6 saat oluşu ve bu sayede TI-201'e kıyasla daha yüksek dozlar verilebilmesi sayesinde görüntü kalitesinde artış ve GATED SPECT görüntüleme için daha uygun sonuçlar verir.

#### **2.3.1.2.1. Tc 99m MIBI**

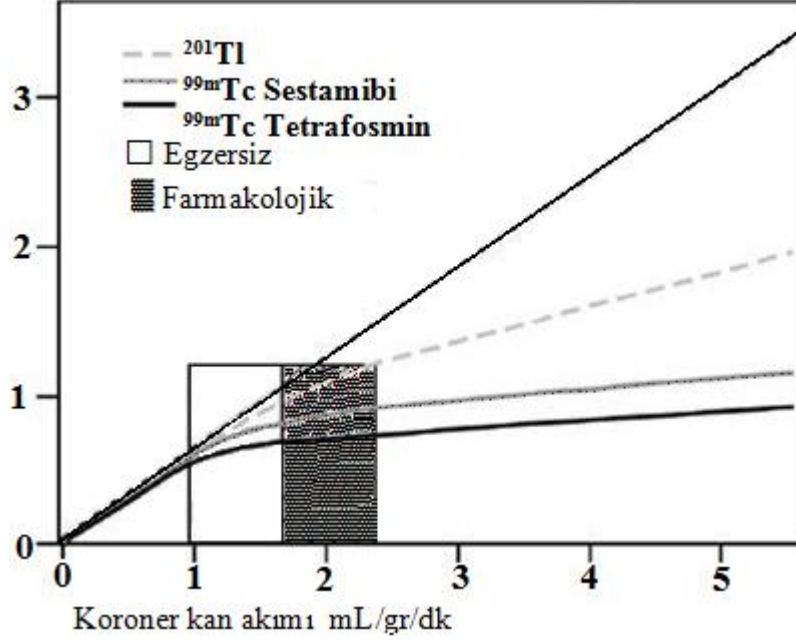
Tc 99m işaretli metoksiizobütil izonitril, diğer adı ile Sestamibi 1990'da FDA (Food Drug Administration; Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi ) tarafından klinik kullanım için onay almıştır. Bugüne kadar Sestamibi dışında Tc 99m t-bütil izonitril (Tc 99m TBI) ve Tc 99m Karboksiizobütil izonitril (CPI) diğer izonitril bileşikleri olarak klinikte kullanılmıştır. Tc 99m TBI yüksek oranda karaciğer ve akciğer tutulumu göstermektedir. Karaciğerde uzun süreli ve yüksek düzeyde tutulum inferior duvar değerlendirilmesinde güçlük çıkarmıştır. Ayrıca akciğer tutulumu daha sonra kalbe geçerek tutulum paterninin bozulmasına ve perfüzyon görüntülerinin değerlendirilmesinde zorluğa sebep oluşturur. Tc 99m CPI ise miyokarttan hızlıca atılıp karaciğerde tutulur.

1980'li yılların sonunda TI-201'e alternatif olarak geliştirilen sestamibi izonitriller içerisinde miyokart perfüzyon görüntülemeye en uygun ajan olmuştur. Diğer izonitrillere kıyasla karaciğer akciğer tutulumu daha düşük düzeydedir ve safra yoluyla hızlı atılım gösterir<sup>33</sup>. Kimyasal adı heksakis 2-metoksiizobütilizonitril'dir. Lipofilik bir katyondur. Heksaksis teknesyum, merkezde 6 adet lipofilik ligandla bağlanmış izonitril karbonlarından oluşur ve tek değerlidir. Tutulum mekanizması TI-201'e kıyasla farklıdır. Na/K ATPaz'dan bağımsız olarak pasif difüzyon ile plazma ve mitokondriyel membranları geçtiği gösterilmiştir<sup>34</sup>. Büyük negatif transmembran potansiyeli sayesinde mitokondri içerisinde sekestre olur. Plazma ve mitokondri membran potansiyeli depolarize olduğunda tutulum azalacağı gibi hiperpolarizasyon ile tutulum oranı artacaktır. Ancak hücre metabolizması değişikliklerine duyarlılığı TI-201' den azdır. Bu yönleri ile talyumdan avantajlı bir miyokart perfüzyon görüntüleme ajanıdır<sup>35</sup>. Miyokartta olan dağılımının akım hızı ile olan ilişkisi talyumda olduğu gibidir (Şekil 1).

Ekstraksiyon oranı akım ile birlikte artmakla beraber yüksek akım hızlarında miyokart perfüzyonunu olduğundan az gösterirken düşük akım hızlarında ekstraksiyon oranları fazla olur<sup>31</sup>. İstirahat halinde normal koroner akım hızı 1 mL/g/dk. iken egzersizle birlikte 2 mL/g/dk.'a çıkabilmektedir.



Farmakolojik ajanlarla bu oran daha da yukarılara çekilebilir. Tutulum oranları akım hızından bağımsız olarak hücre canlılığından ve sarkolemma bütünlüğünden etkilenir. İlk geçiş ekstraksiyonu Talyum'a kıyasla düşük düzeyde olup %60 civarındadır<sup>31</sup>.



**Şekil 1.** Radyofarmasötiklerinin zaman-akım eğrisine göre tutulumları.

Tc 99m MIBI' nin kan klirensi ile yarılanma süresi stres sırasında 1.5 dk, istirahat sırasında 1.9 dk.' dır. Etkin bir ekstraksiyon göstermekte olup lipofilik yapısı sayesinde membranları hızlı bir şekilde geçerken hücre içi proteinlere de bağlanarak ters yöne geçiş engellenmektedir<sup>30</sup>. Başlangıçta kardiyak tutulum belirgin düzeydedir ancak yüksek karaciğer ve akciğer tutulumu nedeni ile iyi değerlendirilemez. Düşük düzeyde reditrübisyon olmakla beraber miyokartdan klirensi uzun süreli olup pratik olarak miyokarta fikse olduğu yani reditrübisyonunun olmadığı kabul edilebilir. Verilen dozun miyokartdaki tutulum oranı 60. dakikada maksimuma ulaşır. Kalpte tutulum oranı Tc 99m MIBI için 60. dakikada stres esnasında %1.4 ve istirahatte %1 düzeyindedir<sup>36</sup>. Kalp/karaciğer tutulum oranının istenilen düzeyde olması adına stres görüntüleme ideal olarak 30. dakikada ve istirahat görüntüleme 60. dakikada yapılır.

Tc-99m MIBI' nin kalbe fikse olması önemli bir klinik avantajı da beraberinde getirir. Acil servise akut koroner sendrom nedeni ile gelen hastaya revaskülarizasyon veya trombolitik tedavi başlanmadan yapılan Tc99 m MIBI enjeksiyonunu takiben hasta işleme alınıp revaskülarizasyon veya trombolitik tedavisini tamamladıktan sonra alınan geç görüntüler yine semptomatik andaki miyokart perfüzyonunu yansıttığı için takiplerde bu ilk görüntü ile karşılaştırmalı olarak yapılan değerlendirmeler önemli klinik avantaj sağlar.

Tc-99m MIBI'nin vücuttan atılımı büyük oranda hepatobiliyer sistemdir. Safra kesesi ilk anda yüksek doz almakla beraber kontraksiyonunun provake edilmesi ile hızla atılım gerçekleşir. Kritik hedef organ kolondur ve 30 mCi için yaklaşık 5.4 rad alır (5.4cGy/1110MBq)<sup>31</sup>.

Tc-99m MIBI miyokart perfüzyon ajanı olarak üretilmesine karşın aynı zamanda p-glikoproteini (Pgp) için substrat vazifesi de görmektedir. Pgp insanda multidrug rezistans geninin (MDR1) ürünüdür. Multidrug rezistans geni eksprese eden hücreler sitotoksik ajanları bu vesile ile hücre dışına atarak bu ajanlara rezistans geliştirirler. Sonuç olarak Tc 99m MIBI tümörlerde çoklu ilaç direncini göstermek için kullanılabilir bir ajandır<sup>34</sup>.

Tc 99m MIBI'nin normal tutulum alanları arasında kas dokusu, böbrekler, mesane, hipofiz, koroid pleksuslar, tiroid bezi, tükrük bezleri, bağırsaklar, dalak, meme ve gonadlar sayılabilir.

#### **2.3.1.2.2. Tc-99m Tetrafosmin**

FDA tarafından Tc 99m MIBI' yi takiben 1996'da miyokart perfüzyon ajanı olarak kullanılmak üzere onay almıştır. Difosfin kimyasal ailesinin bu konuda en başarılı bulunan üyesidir. Kimyasal adı 6,9-bis(2-etoksietil)-3,12-dioksa-6,9difosfo-tetradekan'dır. Tc 99m MIBI' ye benzer şekilde bu da lipofilik katyonik bir ajandır<sup>31</sup>. Kalp dışında böbrek, kas dokusu, karaciğer ve dalakta da tutulur. Minimal düzeyde redistribüsyonu mevcuttur. Kandan klirensi hızlıdır, akciğer tutulumu göstermez. Hepatobiliyer ve renal yoldan vücuttan atılır. Karaciğerden klirensi nispeten hızlıdır. Dokudaki tutulum mekanizması Tc99m MIBI ile benzerdir. İlk geçiş ekstraksiyonu sestamibi'den minimal düşük düzeydedir(%50)<sup>36</sup>. Kalp/karaciğer, ve kalp/akciğer tutulum oranları zamanla

artar. Kalp / karaciğer oranları sestamibi'den daha yüksek olup daha erken görüntüleme avantajı sunar.

Kalpte tutulum oranı Tc 99m tetrafosmin için 60. dakikada stres esnasında %1.1 ve istirahatte %1.2 düzeyindedir<sup>36</sup>. Tc 99m MIBI'ye benzer şekilde p glikoproteini (Pgp) substratı olduğu için bu ajan da multidrug rezistans geni (MDR1) araştırılması için kullanılabilir. Tc 99m MIBI'nin miyokarta fikse oluşuna benzer şekilde fikse olduğu için akut koroner sendromda müdahale sonrası görüntü alabilme avantajı tetrafosmin için de mevcuttur.

#### **2.3.1.2.3. Tc-99m Teboroksım**

Tc99m teboroksım, nötral lipofilik radyofarmasötiktir. BATO (Boronic Acid adducts of Technetium dioxime) adıyla da bilinen bir kimyasal ailenin üyesidir. 1990'da FDA onayı almıştır. Genel klinik kullanımda çok yer bulamamıştır. Ekstraksiyon oranı TI-201'den daha yüksektir. Kan klirensi ile yarılanma ömrü 1 dakikadan azdır. Miyokarttan klirensi çok hızlı olup yarı ömrü 5-10 dakikadır. Tutulumu kan akım hızı ile orantılıdır fakat yüksek akımlarda ekstraksiyon oranı çok düşüktür. Miyokart klirensinin çok yüksek oluşu en büyük dezavantajdır. 2. dakikada kardiyak vizüalizasyon çok iyidir. Efor odasından 1-2 dakika içerisinde hastanın görüntülemeye alınabileceği üç başlı bir kamera sisteminin olması gerekir. Çalışmanın kısa sürede bitmesi ve iskemik doku ayırımı açısından kantitatif atılım analizi yapılabilmesi avantajlarıdır. Vücuttan atılımı hepatobilyer sistem ile olur<sup>31</sup>.

#### **2.3.1.3. Alınan Radyasyon Dozları**

Tetkik için verilen aktivite miktarına, kullanılan radyofarmasötiğe ve uygulanan protokollere göre radyasyon dozları değişkenlik göstermektedir. Görüntülemenin kalitesini arttırmak adına doz arttırıldığı takdirde radyasyon dozları artacağı gibi radyasyon dozunu düşürmek için düşük aktivite verilen hastalarda da görüntü kalitesinden ödün verilir. Ancak her iki durumda da MPS için kullanılan dozlar kabul edilebilir sınırlar içerisinde ( Tablo 2).

### 2.3.2. Kardiyak Stres Protokolleri

Stres çalışmasına karar vermeden önce hasta kardiyorespiratuvar muayene ve vital bulgularının da bulunduğu bir fizik muayeneden geçmeli ve hastaya işlem hakkında sözlü ve yazılı bilgi verilerek hastanın bilgilendirilmiş onamı alınmalıdır. Muayenede dikkat edilecek özellikli noktalar genel olarak tetkikin endikasyonu, kullanılan ilaçların ve daha önceden kardiyak görüntüleme-tedavilerin öyküsünü, hastanın mevcut şikayetini ve risk faktörlerini içermelidir. Akut iskemi, aritmi veya ileti bozukluklarının değerlendirilmesi açısından 12 derivasyonlu EKG kaydı incelenmelidir. Hastaya stres uygulanıp uygulanmayacağı, ve uygulanacaksa hangi protokolün uygulanacağına karar verilir. Diyabetik hastalar diyet ve insulin kullanımı açısından vaka bazında değerlendirilmelidir. Stresin uygulanacağı odada bir hekim, bir yardımcı personel ve acil yaşam destek ekipmanları bulunmalıdır.

**Tablo 2:** Avrupa nükleer tıp derneği uygulama klavuzuna göre birim aktivite başına alınan dozlar.

	Erişkinler için verilen birim aktivite başına adsorbe edilen doz değerleri ( mGy/MBq )			Çalışma başına alınan doz değerleri ( mGy/tetkik)		
	Tc 99m kompleksleri		<sup>201</sup> Tl Klorid	Tc 99m kompleksleri		<sup>201</sup> Tl Klorid
Sestamibi	Terafosmin	Sestamibi		Tetrafosmin		
Kemik	0,01	0,01	0,34	10	10	27
Safra kesesi	0,04(0,03)	0,04(0,03)	0,07	40	30	6
İnce barsak	0,01	0,01	0,14	10	10	11
Kolon	0,02	0,02	0,23	20	20	18
Böbrek	0,04(0,03)	0,01	0,48	30	10	38
Mesane	0,01	0,02(0,03)	0,04	10	20	3
Kalp	0,006(0,007)	0,004(0,005)	0,20	6	5	16
Over	0,009(0,008)	0,008	0,73	9	8	58
Testis	0,004	0,002(0,003)	0,45	40	30	36
Efektif doz	0,0082 (mSv/MBq)	0,0073 (mSv/MBq)	0,22 (mSv/MBq)	8,1 mSv	7,2 mSv	17,6 mSv

### 2.3.2.1.Egzersiz Stres Testi

Kardiyak stres oluşturmak için rutin olarak eforlu EKG uzun zamandır kullanılmaktadır. Fiziksel egzersiz kardiyak iş yükünü artırır. Böylece kalbin oksijen ihtiyacı da arttırılmış olur. Normal koroner arterler genişleyerek bu ihtiyacı karşılar. Stenoz varsa stenoz zemininde koronerler genişleyemeyeceğinden akım rezervi kısıtlı kalır ve iskemi indüklenmiş olur. Pozitif bulgular, EKG' ye hücre membran iyon akımının bozulması sonucu ST segment depresyonu şeklinde yansır. Hastanın splanknik kan akımını azaltmak adına test öncesi en az 4 saat aç olması gerekmektedir. Stres testi esnasında hastanın sürekli monitörizasyonu gerekir.

Efor, bisiklet ergometrede veya yürüme bandında uygulanabilir. Test hastanın yaşına göre hedeflenen kalp hızına veya %85'ine ulaşıldığında veya hasta semptom tariflediğinde durdurulur. Tıbbi kontrendikasyon yoksa egzersize yanıt olarak kalp hızı ve kan basıncını etkileyebilecek kalsiyum kanal blokörleri,  $\beta$  blokörler gibi ilaçlar yarı ömürlerine göre 24-48 saat öncesinden kesilmelidir. Stres esnasında enjeksiyon yapılacağı için açık bir damar yolu ile efora girilmelidir. Test için mutlak kontrendikasyonlar şöyle sıralanabilir:

- 1) Yeni angina atağı (48 saat>), unstabil angina veya konjestif kalp yetmezliği
- 2) Son 2-4 gün içerisinde geçirilmiş miyokart enfarktüsü
- 3) Kontrolsüz hipertansiyon (Sistolik>220 mmHg, diyastolik>120mmHg )
- 4) Ciddi pulmoner hipertansiyon
- 5) Tedavi edilmemiş hayati tehdit oluşturan taşiaritmiler ve bradiaritmiler
- 6) Dekompanse konjestif kalp yetmezliği
- 7) İleri derecede AV blok (Pacemaker olmadan)
- 8) Akut miyokartit / perikardit

Rölatif kontrendikasyonlar ise;

- 1) Ciddi mitral / aort darlığı
- 2) Ciddi obstrüktif kardiyomiyopati
- 3) Ciddi sistemik hastalık

Ortopedik rahatsızlıklar, periferik vasküler hastalıklar, pulmoner hastalıklar, nörolojik hastalıklar, efor kapasitesinin yetersiz olduğu vb. Durumlar hasta bazında değerlendirilerek karar verilmelidir.

Efor testinin sonlandırılma endikasyonları;

- 1) Hasta isteği
- 2) Yorgunluk, bitkinlik, nefes darlığı
- 3) Baş dönmesi, presenkop
- 4) Ataksi
- 5) Klodikasyon
- 6) Ventriküler taşikardi
- 7) Atriyal taşikardi ve fibrilasyon
- 8) Yeni oluşan 2. veya 3. derece blok
- 9) >3 mm ST depresyonu
- 10) Bazal tansiyondan daha düşük kan basıncı değerlerinin elde edilmesi
- 11) Sistolik >240mmHg, diyastolik >120 mmHg kan basıncı değerleri

şeklinde sıralanabilir<sup>7</sup>.

Egzersiz testi için standart veya modifiye BRUCE yürüyüş protokolü uygulanır. Hasta maksimal egzersize, hedef kalp hızının en az %85'ine veya maksimum toleransına ulaştığında radyofarmasötik enjeksiyonu yapılır.

### **2.3.2.2. Farmakolojik Stres Çalışması**

Amputasyon gibi fiziksel kısıtlılıklar, nörolojik hastalıklar, artrit hastalıklar vb. nedenlerle dinamik efor yapması kısıtlı olan hastalarda koroner hiperemi oluşturan ya da kardiyak iş yükünü arttıran ajanlarla farmakolojik stres uygulanabilir. Adenozin, dipridamol ve dobutamin bu amaçla kullanılan farmasötiklerdir.

#### **2.3.2.2.1. Adenozin ve Dipridamol**

Adenozin ve dipridamolün her ikisi de potent koroner vazodilatatörlerdir. Normal koronerlerde kan akımını belirgin arttıracak düzeyde vazodilatasyon yapabilirler. Adenozin normalde koroner arter epitelinden salgılanır ve A<sub>2</sub> reseptörleri üzerinden hücre içi siklik AMP düzeyini arttırarak vazodilatasyon oluşur. Dipridamol adenozin deaminaz'ı inhibe ederek ve adenozinin geri alımını engelleyerek indirek yolla endojenöz adenozin konsantrasyonunu arttırır.

Belirgin darlığı olan koroner arterler yeteri kadar dilate olamayacağı için bu damarların beslediği alanlarda rölatif hipoperfüzyon izlenecektir. Stres ile indüklenmiş iskemiye benzer bir görüntü oluşacaktır. Farmakolojik stres, egzersiz stres testinde olduğu gibi iskemi testi değil koroner akım rezervinin gösterilmesi şeklinde düşünülebilir. Nadiren koroner çalma sendromu ile gerçek iskemi de oluşabilmektedir<sup>31</sup>.

Koroner hiperemiyi bozabilecek kafeinli içecekler ve metilksantin içeren ilaçlar tetkikten 24 saat önce kesilmelidir<sup>7</sup>. Uzun yarı ömürlü metilksantin preparatlarında yarı ömür gözönünde bulundurulmalıdır. Subdiyafragmatik radyoaktif madde tutulumunu ve vazodilatatörlerle ilişkili semptomları azaltmak için hastalara yapabiliyorsa düşük düzeyde egzersiz yaptırılması da önerilmektedir.

Adenozinin yarı ömrü oldukça kısadır(<10sn). Bu özelliği yan etkileri dipiridamole kıyasla daha çok görülmesine rağmen kontrolünü kolaylaştırmaktadır. Hiperemik cevap daha yavaş geliştiği için dipiridamolün yan etki sıklığı daha azdır.

Genel yan etkiler yüzde kızarıklık ve ısı artışı, baş ağrısı, dispne bulantı, halsizlik, ağızda kötü tat hissi şeklinde sıralanabilir (Tablo 3). Antidot enjeksiyonuna gerek yoktur. Sadece infüzyonu durdurulması yeterli olur<sup>37</sup>. Dipiridamol verilen hastalarda radyofarmasötik enjeksiyonunu takiben semptomlar için aminofilin veya kafeinli bir içecek verilebilir.

**Tablo 3:** Farmakolojik stres ajanlarının yan etkileri.

Yan etki	Adenozin	Dipiridamol
Yüzde kızarıklık ve yanma	37%	3%
Dispne	35	3
Göğüs ağrısı	25	20
Gastrointestinal semptomlar	15	6
Baş ağrısı	14	12
Baş dönmesi, sersemlik	9	12
A-V blok	8	2
ST-T değişiklikleri	6	8
Aritmi	3	5
Hipotansiyon	2	5
Bronkospazm	0,1	0,15
Miyokart enfarktüsü	0,0001	0,05
Ölüm	0	0,5

Farmakolojik stres çalışmasında mutlak ve görece kontrendikasyonlar egzersiz stres testine ek olarak şu şekildedir<sup>7</sup>:

Mutlak kontrendikasyonlar:

- 1) Bronkospazm ile giden pulmoner hastalıklar
- 2) Sistemik hipotansiyon veya ciddi ortostatik hipotansiyon
- 3) Ciddi mitral darlık
- 4) 2.-3. derece A-V blok, hasta sinüs sendromu
- 5) Son 48 saat içerisinde MI, unstabil angina

Görece kontrendikasyonlar:

- 1) Ciddi sinüs bradikardisi (<40 atım/dk)
- 2) Ciddi obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati
- 3) Ciddi aort stenozu

Dipiridamol 0.56 mg/kg dozda 4 dakika içerisinde infüzyonla verilir. İnfüzyon başlangıcından itibaren 6-7. dakikada radyofarmasötik enjeksiyonu yapılır. Dipiridamol infüzyonunu takiben 14. dakikadan itibaren hasta görüntülemeye alınabilir. Yan etkilerin ortaya çıkması halinde 50-75 mg yavaş infüzyon şeklinde aminofilin i.v. yolla verilebilir<sup>37</sup>.



Adenozin 0.14 mg/kg/dk dozda 4-6 dk'da verilir. İnfüzyonun başlangıcından itibaren 3. dakikada radyofarmasötik enjeksiyonu yapılır. Adenozin infüzyonu tamamlandıktan 3 dakika sonra hasta görüntülemeye alınabilir. Yan etki halinde antidot vermeye gerek yoktur. İnfüzyonun sonlandırılması yeterli olacaktır.

#### **2.3.2.2.2. Dobutamin**

$\beta$  adrenerjik etkisi ile pozitif kronotropik ve inotropik etkiler oluşturur. Miyokartın iş yükünü ve oksijen ihtiyacını artırır. Kronotropik etkisini azaltabilecek  $\beta$  blokörler yarı ömürlerine göre tetkikten 24-48 saat önce kesilmelidir. Egzersiz ile yapılan stres testinde olan kontrendikasyonlar benzer şekilde dobutamin için geçerlidir. Egzersiz yapamayan ve ciddi akciğer hastalığı nedeni ile dipiridamol veya adenozin uygulanamayan hastalarda güvenli kullanılabilir.

İnfüzyonu 5  $\mu$ g/kg/dk. dozda başlar 3 dakikalık infüzyonu takiben 10  $\mu$ g/kg/dk dozda 3 dk daha devam edilir. Her 10 dakikada bir doz artırılarak 40  $\mu$ g/kg/dk doza kadar çıkılabilir. Tolere edilebilecek maksimum doz verildikten sonra en az 1 dk daha infüzyon devam ettirilmelidir.

Kan basıncında ve kalp hızında artış izlenir. Hipertansiyon (180/100 mmHg), atriyal flutter/fibrilasyon, anstabil angina, sol ventrikül çıkış obstrüksiyonu, supraventriküler taşikardi, son 5-6 gün içerisinde MI öyküsü varsa kontrendikedir.

#### **2.3.3. Görüntüleme Protokolleri**

Stres perfüzyon görüntüleme için birden çok protokol uygulanabilir. Protokollerin seçiminde radyofarmasötiğin cinsi, hastanın yapısal durumu, kliniğin şartları etkili olabilmektedir. Talyumun redistribüsyon özelliği nedeni ile tek enjeksiyon ile aynı günde hem stress hem de istirahat görüntülerinin alınabileceği kabul edilmiştir. Tc99m MIBI ve Tc99m Tetrafosmin için redistribüsyon özellikleri olmadığından iki ayrı enjeksiyon şarttır. Stres ve istirahat görüntüleri aynı günde ya da farklı günlerde alınabilir.

##### **2.3.3.1. Tek Gün Görüntüleme Protokolü**

Stres ve istirahat görüntüleri aynı günde alınır. İlk çalışma için hastaya düşük doz uygulanır (8-10 mCi,266-370 MBq) ve ikinci görüntüleme için ilk

çekim dozunun birkaç katı doz uygulanmalıdır(25-30 mCi,925-110MBq). Daha yaygın olan kullanım şekli önce istirahat görüntülerinin alındığı şeklidir. Çünkü düşük dozla alınan görüntülerde TI-201'de olduğu gibi atenüasyon etkilerine daha açıktır. İkinci görüntüleme ile arasında zaman bırakmak gereklidir. Bu sayede hem biyolojik klirens hem de bozunma ile zemin aktivite azalmış olacaktır.

### **2.3.3.2. İki Ayrı Gün Görüntüleme Protokolü**

Özellikle obez hastalarda olmak üzere atenüasyon etkisinin düşük doz çalışmada belirgin olacağı düşünülen hastalarda bu etkiyi minimize etmek için tercih edilir.

### **2.3.3.3. Dual İzotop ile Yapılan Çalışmalar**

Bu protokolde TI-201(69-83keV) ve Tc 99m(140 keV)'in farklı enerji piklerinin oluşundan yararlanılır. Rest TI-201 ve Tc99m MIBI ya da Tc99m tetrafosmin ile stres görüntülemesinin aynı anda yapılabilmesi avantaj oluşturmaktadır. Tc 99m' in yüksek enerjili fotonları talyumun görüntü penceresinde "downscatter" yaparak görüntü kalitesini bozar. Bu nedenle talyum rest görüntüleri önden alınmalıdır. Tc 99m ile görüntü alırken talyumun yüksek enerjili fotonlarının sayısı az olduğundan talyumun "upscatter" etkisi minimal kalacaktır.

Bu protokolün iki avantajı Tc 99m tek gün protokollerinde olduğu gibi iki çalışma arasında beklemek gerekmez ve aynı zamanda TI-201 viyabilite ile ilgili değerli bilgiler verir.

### **2.3.4.Görüntülerin Elde Edilmesi**

#### **2.3.4.1. Planar Görüntüleme**

Gama kamera teknolojisindeki gelişmeler ile birlikte kullanımı sınırlanmıştır. Miyokart perfüzyon görüntüleme için artık çoğunlukla SPECT görüntüleme kullanılmaktadır. Planar görüntülemenin kullanımı sadece SPECT görüntülemeyi tolere edemeyecek derecede kapalı alan korkusu olan ya da SPECT görüntüleme yatağının ağırlık sınırlarını aşacak derecede obez olduğu için masaya yatamayan hastalarla sınırlı olabilir.

#### **2.3.4.2. SPECT Görüntüleme**

Görüntüler 360 veya tercihen 180 derecelik yörüngelerde alınabilir. Kollar görüntüleme alanından uzaklaştırılmalıdır. Rutinde hasta supin pozisyonda yatırılır ancak gerek duyulduğunda pron görüntüleme de yapılabilir. Akciğer tutulumunun değerlendirilebilmesi için ek anterior planar görüntü de alınabilir. Tc 99m kompleksleri için %20 pencere aralığında 140 keV enerji piki tercih edilir. Tl-201 için ise yine %20 pencere aralığında 72 keV ve 167 keV olmak üzere iki enerji piki tercih edilir. Paralel delikli , düşük enerjili ve yüksek rezolüsyonlu kolimatör kullanılır. Tl-201 kullanıldığı durumlarda paralel delikli, düşük enerjili genel amaçlı kolimatör tercih edilebilir. 45 derece sağ ön oblikten 45 derece sol arka obliğe doğru 180 derecelik yörüngede 64 görüntü alınır. Her projeksiyon için 25 sn ve 64X64 matrikste görüntüler elde edilir. Özellikle Tl-201 için olmak üzere görüntü başına alınan süre 40sn/projeksiyona kadar uzatılabilir.

#### **2.3.4.3. Gated SPECT Görüntüleme**

Miyokart perfüzyon görüntüleri EKG ile senkronize edilerek fonksiyonel değerlendirme perfüzyon dadasına ek olarak yapılabilir. Miyokartın üç boyutlu, sinematik kontraktıl görüntüsünün elde edilmesini sağlar. EKG' deki R-R aralıkları tetik noktası olarak alınırken, aritmik atımlar filtrelenerek elenir. Genellikle bir kardiyak siklus 8-16 eşit aralığa bölünerek veriler depolanır. Miyokartın sistolü ile birlikte duvardaki doku yoğunluğu artar ve bu artış, artmış sayım ile orantılıdır. Kardiyak aktivite sabit kaldığı için kısmi volüm etkisi ile nesne büyüklüğündeki yani duvar kalınlığındaki artış sayım yoğunluğunda artış şeklinde görüntülenecektir. Diyastolden sistole doğru duvar sayımlarında izlenen bu artış o bölgedeki canlı duvar dokusunun varlığını göstermektedir. Kantitatif programlar ile daha objektif sonuçlar elde edilir. Otomatize programlar yardımı ile ilgi alanları çizilerek ejeksiyon fraksiyonu (EF), duvar kalınlaşma analizleri yapılır<sup>31</sup>.

İskemik miyokartta iskeminin derecesine göre azalmış olmakla beraber bir miktar duvar hareketi izlenirken hiberne miyokartta hiç kalınlaşma artışı olmayacaktır. İnfarkt alanından ayırım açısından duvar kalınlığı değerlendirildiğinde infarkt alanında duvar kalınlığı oldukça azalmışken hiberne miyokartın duvar kalınlığı daha normale yakın izlenir<sup>38</sup>. EKG ile korele alınan

SPECT görüntülerinin değerlendirildiği GATED SPECT canlı dokunun tanınmasında ve kardiyak diğer fonksiyonların tespitinde oldukça değerli bilgiler verir. Stres sonrası alınan görüntülerde tespit edilen fonksiyonel bozukluğun istirahatte izlenmemesi ciddi koroner arter hastalıklarının tespitinde sensitiviteyi artırır. Sol ventrikülün fonksiyonel bozukluğunun bağımsız prognostik değeri vardır<sup>27</sup>.

### **2.3.5. Görüntülerin Değerlendirilmesi**

#### **2.3.5.1. Görsel Değerlendirme**

Kesitsel görüntüler ve kantitatif hesaplamalar hakkında yorum yapılmadan önce yanlış yoruma sebep olabilecek unsurlar açısından ön değerlendirme yapılır. Görüntüler sinematik formatta izlenir. Hasta hareketi, atenüasyon yapacak etkenler, radyofarmasötüğün ekstrevasyonu, görüntü işleme ile ilgili problemler vs. artefakt oluşturabilecek diğer unsurlar gözden geçirilir. İki pikselden fazla boyutta hasta hareketi görüntülemeye olumsuz etkiler oluşturur<sup>39</sup>. Hasta hareketini değerlendirmede sinogram görüntülerinden de yararlanılır. Bu görüntüler her projeksiyonun görüntüsü vertikal eksenle istifleterek elde edilir ve sapma gösteren projeksiyonlar tespit edilir<sup>40</sup>. Kesitler kısa eksen, horizontal uzun eksen ve vertikal uzun eksen olmak üzere üç düzlemde incelenir. Stres ve istirahat görüntülerinde aynı bölgenin perfüzyonunu temsil edecek kesitler üzerinden değerlendirme yapılır. Gri veya renkli skala kullanılabilir. Sintigrafik görüntüler canlı miyokart dokusunun bölgesel perfüzyonunun haritasıdır. Normal miyokart dokusu homojen radyoaktif madde dağılımı gösterir. Kısa eksen görüntülerinde sol ventrikül kesintisiz bir halka şeklinde izlenir. Bazal kesitlerde septumun incelendiği görülür. Lateral duvar tutulumu inferior ve anterior duvarlara kıyasla minimal fazla izlenebilir. Her iki uzun eksen kalp atnalı şeklinde izlenir. Apikal kesimler normal miyokartta görece incelmeye izlenebilmektedir. Normal miyokartta stres ve istirahatte genel olarak benzer perfüzyon bulguları izlenir. Ancak stres çalışmasında kalp/zemin oranı yükselmiştir. Egzersiz stres testinde splanknik kan akımı kas dokusuna yöneleceğinden karaciğerde aktivite düzeyi daha az olacaktır. Karaciğerde izlenen tutulum düzeyi yeterli egzersizin yapıldığını kontrol için bir belirteç olarak kullanılabilir<sup>31</sup>. Perfüzyonu azalmış veya kaybolmuş miyokart duvarları o bölgeyi besleyen koroner arterin hastalığını işaret eder. Stres görüntülerinde

izlenen perfüzyon defektinin istirahat görüntülerinde izlenmemesi iskemiye, benzer şekilde izlenmesi sabit perfüzyon kusurunu düşündürür. Ayrıca sol ventrikül boyutları da görsel olarak değerlendirilir. Stres çalışmasında dilatasyon varlığı iskemik kalp hastalığı ve kardiyak olaylar açısından bağımsız bir belirteçtir<sup>37</sup>. Sağ ventrikül tutulumu ve akciğer tutulumunda normale kıyasla artış yine görsel olarak değerlendirilir. Normalde sağ ventrikül kas kitlesinin azlığı nedeni ile fazla tutulum göstermezken artmış tutulum göstermesi sağ ventrikül hipertrofisine sekonder olabilir. Akciğer tutulumu konjestif kalp yetmezliğine ya da akciğerin primer hastalıklarına sekonder olabilmektedir<sup>31</sup>.

### **2.3.5.2. Kantitatif Değerlendirme**

Perfüzyon görüntülerinin görsel olarak değerlendirilmesine ek olarak miyokartın rölatif perfüzyonunun kantitatif olarak değerlendirildiği programlar mevcuttur. Görsel değerlendirmeye ek olarak yapılan bu kantitatif analizler yararlı ve prognostik değeri olan bilgiler sağlar ve böylece tetkikin güvenilirliği artırılmış olur. Bu amaç için kullanılan kimi programlar tam otomatize çalışırken bazılarında apeks, bazal, kısa eksen gibi seçimleri kullanıcıya bırakan versiyonlar da vardır. Ancak kullanıcının bu seçimleri yaptığı programlarda kullanıcı bağımlı değişik sonuçlar alınabilmektedir. Kantitatif analizler her zaman görsel değerlendirmeye ek olarak yapılmalıdır. Görsel değerlendirme ile birlikte değerlendirilmediği takdirde bir çok artefakt gözden kaçabilmektedir<sup>37</sup>.

Kantitatif tekniklerde genellikle normal bölgesel perfüzyon dağılımını temsil eden görüntülerin referans alındığı bir veritabanı kullanılır. Genelde bu işlemler polar haritalar oluşturularak uygulanır. Polar haritalar SPECT görüntülerinden elde olunan kısa eksen görüntülerinden türetilir. Santralde apikal kesimlerin periferinde ise bazal kesimlerin temsil edildiği iki boyutlu 'bull's eye' görüntüsü üzerinden rölatif perfüzyon değerlendirilmesi yapılır. Yeni uygulamalarda bu işlem üç boyutlu olarak da yapılabilmektedir. Böylece ventrikül şekli ve hacmi de değerlendirilerek perfüzyon görüntülerinin diğer görüntüleme yöntemleri ile uyumu artırılmış olur. Dijital olarak stres polar haritasından istirahat haritası çıkarılarak strese bağlı oluşan perfüzyon defektlerinin varlığı, lokalizasyonu ve şiddeti kolaylıkla tespit edilir<sup>37</sup>.

Kantitatif değerlendirme için miyokart segmentlere ayrılır. Değişik programlarda farklı sayıda segmentler olabilmektedir. Her segment için program veritabanı ile karşılaştırma yaparak perfüzyon defektinin ciddiyetine göre skorlama yapar. Normal perfüze olan segmente '0' , hafif azalmış perfüzyona '1', orta derecede azalmış perfüzyona '2' belirgin azalmış perfüzyona '3' ,perfüzyon kaybı izlenen alana '4' olmak üzere 5 kademedeki (0'dan 4'e) skorlama yaparak SSS (Summed stress score; total stres skoru), SRS (Summed rest score; total istirahat skoru) ve SDS (Summed difference score; total değişim skoru) hesaplanır. Bütün bu skorların prognostik değeri vardır<sup>37</sup>. Perfüzyon defektleri anatomik lokalizasyonu, genişliği ve ciddiyeti ile değerlendirilir<sup>7</sup> (Tablo 4 ).

**Tablo 4:** Perfüzyon defektlerinin skorlaması-sınıflaması.

Defekt büyüklüğü	Küçük	Orta	Büyük
Bölgesel değerlendirme(Görsel)	Bir damar bölgesinin yarısından az	Yalnızca bir damar bölgesi	Birden çok damar bölgesi
TSS	4-8	9-13	>13
Polar haritalar (Sol ventrikül alanı)	<%10	%10-20	>%20

Düşük risk normal perfüzyon veya küçük defekti içerir. Orta derecede risk orta derecede defekte ek olarak sol ventrikül dilatasyonunu ve/veya artmış akciğer tutulumunu temsil eder. Yüksek risk büyük perfüzyon defektlerini veya orta derecedeki defekte ek olarak sol ventrikül dilatasyonunu ve/veya artmış akciğer tutulumunu ifade eder<sup>7</sup>.

Hastanın elde edilen polar haritasının veritabanındaki ile düzgün integre olamaması halinde yanlış sonuçlar alınabilmektedir. Ayrıca farklı sistemlerde veya popülasyonlarda ve farklı protokollerde elde edilmiş olan veritabanı sonuçlarda hataya sebep olabilir. Ancak her halükarda bu uygulamalar rutin değerlendirmenin standart bir parçası haline gelmiştir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada 01.01.2009 ve 31.07.2012 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Nükleer Tıp Anabilim Dalı'na miyokart perfüzyon sintigrafisi için kardiyojji uzmanı tarafından değerlendirilip gerekli endikasyon görülerek yönlendirilen ve Tc 99m MIBI ile GATED SPECT miyokart perfüzyon sintigrafisi uygulanan diyabetik hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Diyabet tanısı açısından ADA' nın 2012 'de yayımlanan "Standarts of Medical Care in Diabetes" uygulama klavuzu baz alındı. Buna göre açlık plazma glukoz düzeyi  $\geq 126$  mg/dl olan hastalar, 75 gr OGTT sonucunda 2. saat plazma glukoz değeri  $\geq 200$  mg/dl olan hastalar ve ek olarak A1C düzeyi  $\geq$  % 6.5 olan hastalar aşikar diyabet olarak kabul edildi. Aşikar diyabet semptomlarının olmadığı hastalarda tanının en az iki değeri farklı günlerde teyit edilmiş olması şartı gözönünde bulunduruldu. Prediyabet kategorisine uyan hastalar da çalışmaya dahil edildi. Bu grup hastalarda açlık plazma glukozu 100-126 mg/dl arasındayken OGTT 2. saat değeri  $< 140$  mg/dl olan, veya açlık plazma glukozu  $< 100$  mg/dl iken OGTT 2. saat değeri 140-199 mg/dl olan hastalar ve aynı anda açlık plazma glukozu 100-126 mg/dl ve 2. saat OGTT değeri 140-199 mg/dl olan hastalar yer aldı. Diyabetin tanı kriterlerini karşılamayan hastalar değerlendirme dışı bırakıldı.

Hastaların muayene bulguları, laboratuvar kayıtları ve sintigrafik görüntüleri incelendi ve kayıtlarına ulaşılamayan hastalar değerlendirme dışında bırakıldı. Aşikar diyabet ve prediyabet olarak tanı kriterlerini karşılayan, laboratuvar ve muayene kayıtlarına, sintigrafik görüntülerine ve GATED SPECT datalarına ulaşılabilen hastalar dahil edilme kriterlerini karşılayarak çalışmaya alındı. Çalışmaya 106' sı erkek ve 112' si kadın olmak üzere 218 hasta çalışmaya dahil edildi.

Bu çalışma için Mersin Üniversitesi Etik Kurulu'na başvurularak etik kurul onayı alındı (2012/302). Çalışma ile ilgili klinikler tarafından rutinde yollanan hastaların retrospektif değerlendirilmesi yoluyla yapıldığından bilgilendirilmiş gönüllü onam formuna ihtiyaç duyulmadı.

SPECT görüntüleri E.cam Signiture Series Çift dedektörlü Gama Kamera (Siemens, Illinois, USA ) kullanılarak elde edildi.

SPECT görüntülerinin kantitatif değerlendirmesi için 20 segment skorlamalı Cedars-Sinai Quantitative Perfusion SPECT (QPS 2006) programı kullanıldı.

GATED SPECT görüntülerinin kantitatif değerlendirilmesi için 20 segment skorlamalı Cedars-Sinai Quantitative GATED SPECT (QGS 2006) programı kullanıldı.

### **Egzersiz stres testi ( Treadmill )**

Hastaların tamamı tetkik öncesi genel tıbbi durum açısından kontrol edildi. Maksimal egzersize ulaşmasına engel teşkil edebilecek  $\beta$ -blokör tarzı ilaçlar veya radyofarmasötüğün dağılımını etkileyebilecek medikasyonları kontrendikasyon olmadığı müddetçe yarı ömürlerine göre tetkik öncesinde kesildi. Mevcut medikal kayıtları incelendi. İskemi provakasyonu açısından uygun görülen hastalara egzersiz stres testi (treadmill, koşu bandı) uygulandı. Uygulama sırasında BRUCE protokolü uygulandı. 2.7 km/sa hız ve %10 eğim ile stres testine başlandı. Hız ve eğim kademeli olarak üçer dakikalık aralarla artırıldı. Bu süre zarfında hasta 12 derivasyonlu EKG monitörizasyonu altında, bir hekim ve yardımcı personelin gözetiminde değerlendirildi. Göğüs ağrısı açısından belli aralıklarla sorgulandı. EKG ve kan basıncı kayıt altına alındı. Testin sonlandırılması için hedeflenen kalp hızına (220-hasta yaşı) veya maksimal hasta toleransına ulaşması beklendi. Maksimal egzersizde radyofarmasötik enjeksiyonu ardından 1-2 dk. egzersize devam edildi. Testin erken sonlandırılmasına neden olabilecek durumlar hasta bazında değerlendirildi.

### **Farmakolojik stres testi (Dipiridamol)**

Egzersiz stres testinin yapılamayacağı hastalar test öncesi değerlendirmede tespit edildi. Dipiridamol uygulaması için kontrendikasyon olup olmadığı veya etkileşebilecek metilksantin, teofilin vb. madde kullanımları tetkik öncesinde sorgulandı. 0.14 mg/kg/dk dozda 4 dakika içerisinde (maksimum doz 0.56 mg/kg) 12 derivasyonlu EKG monitörizasyonunda ve kan basıncı test öncesinden itibaren olmak üzere kayıt altına alındı. Dipiridamol enjeksiyonunu takiben 3 dakika içerisinde radyofarmasötik enjeksiyonu yapıldı.



## **İstirahat görüntüleme**

Tek gün protokolü uygulanan hastalara ilk görüntülemeden en az 3 saat sonra 25-27 mCi, ayrı gün protokolü uygulanan hastalara 20 mCi Tc99m MIBI enjeksiyonu istirahat halinde yapıldı. Enjeksiyonun 1. saatinde hasta görüntülemeye alındı.

## **Radyofarmasötik hazırlanması**

Miyokart perfüzyon görüntüleme ajanı olarak Tc99m MIBI kullanıldı. Liyofilize, steril apirojen kite (MON. MIBI, Eczacıbaşı, MONROL ve MTcK-7 POLATOM) maksimum 500 mCi dozda ve 2-5 ml hacimde Tc 99m perteknetat kurşun zırlı enjektör ile steril koşullarda eklendi. Enjektör kitten çekilmeden önce verilen hacim kadar hava şişeden çekilerek atmosferik basınç sağlandı. Kurşun zırh arkasında liyofilize material çözelti içerisinde tamamen çözünmesi için 5-10 kere alt-üst edilerek çalkalandı. Flakon kurşun zırhtan çıkarılarak kaynar su içerisinde dik konumda 10 dakika süre ile kaynatıldı. Sonrasında kurşun zırh içerisine alınarak 15 dk soğuması için bekletildi. Nükleer Tıp uzmanının hasta bazında ve uygulanacak protokole uygun olarak belirlediği radyofarmasötik miktarı, doz kalibratörü ile ölçülerek hasta dozu hazırlandı.

## **Sintigrafik görüntülerin elde edilmesi**

Tek gün protokolü, ya da iki ayrı gün protokolü uygulanacak hastalar Nükleer Tıp uzmanının kararı ile kliniğin ve hastanın durumu göz önünde bulundurularak belirlendi. Tek gün protokolü uygulanacak hastalara ilk çekim dozu 8-10 mCi, ikinci çekim dozu 25-27 mCi olacak şekilde belirlendi. Ayrı gün protokolü uygulanacak hastalara her iki çekim için 20 mCi doz ayarlandı. İlk çekim olarak stres görüntüleme tercih edildi. Gerek duyulmayan hastalara istirahat görüntüleri radyasyon dozunu azaltmak adına alınmadı. Hastaların tamamına uygun damaryolu açılması sağlandı.

SPECT görüntüleri çift dedektörlü Siemens E.cam (Signature series) gama kamera ile elde edildi. Yüksek rezolüsyonlu, paralel delikli ve düşük enerjili kolimatör kullanıldı. 140 keV enerji piki ve %20 pencere aralığı kullanıldı. Hastalar supin pozisyonda görüntülendi. Dedektör konfigürasyonu 90 derecede iken birinci dedektör sağ anterior oblik pozisyonda, ikinci dedektör sol anterior oblik pozisyonda görüntülemeye başlanarak saat yönünün tersine 180 derecelik

yörüngede görüntü kayıtları alındı. 64X64 matriks,1.45 oranında zoom ve 6.6 mm piksel boyutu kullanıldı. Her frame için 30 sn görüntü kaydı alındı. Görüntülemenin sonunda hasta hareketi açısından kontroller yapıldı.

GATED SPECT görüntüleri için hastaya ekstremitte derivasyonlarına ait EKG probrarı yerleştirildi. R-R aralıklarının en net değerlendirildiği derivasyon seçildi. Hastanın kalp atım hızının ortalama değeri belirlendikten sonra %20 pencere aralığı dışında kalan atımlar otomatize program ile filtrelendi. Her kalp siklus'u 8 kapıda değerlendirildi. Kantitatif analiz için otomatize program (Cedars-Sinai Quantitative GATED SPECT 2006) kullanıldı. Endokardiyal ve epikardiyal ilgi alanları kullanılarak EF, duvar hareketleri ve kalınlaşması değerlendirildi.

### **Görsel Değerlendirme**

SPECT görüntüleri 3 planda (aksiyel kısa eksen,vertikal ve horizontal uzun eksen) rekonstrüksiyon yapılarak iki ayrı gözlemci tarafından değerlendirildi. Perfüzyon defekti izlenen hastalar istirahat görüntüleri ile birlikte değerlendirildi. Perfüzyonu düzelen alanlar miyokart iskemisi, sabit defekt izlenen alanlar ise sabit perfüzyon defekti lehine yorumlandı.

### **Kantitatif değerlendirme**

Otomatize program (Cedars-Sinai Quantitative Perfusion SPECT 2006) kullanılarak perfüzyon görüntüleri kantitatif olarak skorlandı. Skorlama sisteminde 20 segment kullanıldı. Toplam stres skoru (SSS) ve toplam istirahat skoru (SRS) değerlendirildi. Aynı zamanda GATED SPECT görüntüleri de otomatize program (Cedars-Sinai Quantitative GATED SPECT 2006) kullanılarak değerlendirildi. Perfüzyon defektlerinin sol ventrikül alanına olan oranı kantitatif olarak değerlendirilerek iskemi-sabit perfüzyon defektlerinin ciddiyeti değerlendirildi.

Kantitatif GATED SPECT değerlendirme ile sol ventrikülün stress ve istirahat sonrası üç boyutlu hareketi ve duvar kalınlaşması değerlendirildi. Hastalarda sistol sonu hacim, diyastol sonu hacim ve EF değerlendirmeleri kantitatif olarak yapıldı. Ayrıca sol ventrikül dilatasyonu açısından hacim ölçümleri değerlendirildi.

## **İstatistik**

Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Dağılım varsayımı sağlanmadığından sürekli değişkenler medyan[min.-maks.] şeklinde özetlenmiştir. Kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde cinsinden özetlenmiştir. Çapraz tabloların analizinde Ki kare testinden yararlanılmış olup, anlamlı sonuçlar için ikili oran karşılaştırmaları yapılmıştır. İki'den fazla grup karşılaştırmasında dağılım varsayımı sağlanmadığından Kruskal Wallis testinden yararlanılmıştır. Gruplar arasındaki farklılığın kaynağını bulmak için post hoc testlerden dunn testi uygulanmıştır. İki sürekli ölçüm arasındaki ilişki için Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. İki yöntem arasındaki uyum için kappa istatistiğinden yararlanılmıştır. Analizler SPSS v.11.5 ve MedCalc v.12.3.0 programları ile yapılmıştır.  $p < 0,05$  istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

## 4. BULGULAR

### Demografik özellikler

Çalışma kapsamına giren 218 hastanın 106'sı (%48.6) erkek 112'si (%51.4) kadındı. Hastaların yaş ortalaması  $58.40 \pm 10.81$  bulundu. Toplam 218 hastanın 11'i (%5) prediyabet, 16'sı (%7.3) tip I, 191'i (%87,7) tip II olmak üzere 207 hasta (%93.9) aşikar diyabet tanısı almıştı. Altmış dokuz hastada (%31.7) bilinen KAH ve bu hastaların 13'ünde (%18.8) koroner arter lümeninde %60 ve altında olmak üzere darlıklar mevcuttu. Yüz kırk dokuz hastanın (%68.3) bilinen koroner patolojisi yoktu. Yirmi (%9.2) hastanın periferik arter hastalığı öyküsü vardı. Hastaların 116'sı (%53) göğüs ağrısı açısından semptomatik, 102'si (%47) asemptomatikti.

**Tablo 5.** Demografik bilgiler.

Demografik Bilgiler		Sayı(%)
Cinsiyet	Erkek	106 (48,6)
	Kadın	112 (51,4)
Diyabet tipi	I	16 (7,3)
	II	191 (87,6)
	PreDM	11 (5,0)
Diyabet tanı süresi (yıl)	0-5	90 (41,3)
	5-10	59 (27,1)
	10+	69 (31,7)
Bilinen KAH	(+)	69 (31,7)
	(-)	149 (68,3)
SVO-periferik arter hastalığı	(+)	20 (9,2)
	(-)	198 (90,8)
Aile Öyküsü (KAH)	(+)	70 (33)
	(-)	142 (67)
Hipertansiyon(HT)	(+)	159 (72,9)
	(-)	59(27,1)
Hiperkolesterolemi(HK)	(+)	106 (49,3)
	(-)	109 (50,7)
Sigara kullanımı	(+)	81 (37,5)
	(-)	135 (62,5)

Toplam 218 hastanın 81'inde (%37.5) sigara kullanım öyküsü, 70'inde (%33) aile öyküsü, 159'unda (%72.9) hipertansiyon mevcuttu. Dislipidemi açısından değerlendirildiğinde 106 (%49.3) hastada hiperkolesterolemi mevcuttu (Tablo 5).

Hastalar diyabet açısından tanı sürelerine göre şu şekilde gruplandırıldı:

0-5 yıl arası = Grup 1

5-10 yıl arası = Grup 2

≥10 yıl = Grup 3

Grup 1'de 90 (%41.3), grup 2'de 59 (%27.1) ve grup 3'de 69 (%31.7) hasta mevcuttu.

Açlık plazma glukozu düzeyleri ve A1C değeri açısından tanı sürelerine göre gruplar arasında anlamlı farklılık vardı ( $p < 0.05$ ). Tanı süresi 5 yıldan uzun olan hastaların açlık plazma glukozu ve A1C değerleri, 5 yıldan az tanısı olan hastalara kıyasla anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Grup 2 ve grup 3 arasında açlık plazma glukozu ve A1C değerleri açısından anlamlı farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ) (Tablo 6).

**Tablo 6.** Diyabet gruplarında A1C ve APG düzeyleri,

	MPS	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
		Medyan[Min.-Max.] Ort.±Std. Sapma	Medyan[Min.-Max.] Ort.±Std. Sapma	Medyan[Min.-Max.] Ort.±Std. Sapma	
A1C	Normal	6,80 [4,70-11,90] 7,13±1,27	7,90[5,10-11,10] 8,18±1,50	8,15[5,60-13,80] 8,57±1,86	<0,001
	Anormal	7,00[5,70-8,70] 7,07±0,89	8,20[6,20-11,90] 8,47±1,66	8,50[5,9-13,20] 9,01±2,28	0,034
APG	Normal	135,00 [83,00-278,00] 142,96±42,29	170,00[97,00-385,00] 192,02±76,21	177,00[70,00-860,00] 204,79±127,41	<0,001
	Anormal	124,50[86,70-218,00] 132,64±37,71	201,00[88,00-286,00] 197,00±64,07	203,00[77,00-664,00] 236,79±138,76	0,008

Bilinen koroner arter hastalığı varlığı açısından gruplar arasında fark yoktu (Grup1 ve 2'de 21'er hasta, Grup 3'de 27 hasta). Her üç hasta grubunda da periferik arter hastalığı açısından ve diyabet dışı kardiyak risk faktörleri olan paket yıl olarak sigara kullanımı, hipertansiyon (HT), hiperkolesterolemi (HK) ve

aile öyküsü açısından normal ve anormal sintigrafik bulguları olan hastalar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0.05$ ).

### **Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi**

MPS görüntüleri değerlendirildiğinde, 174 hastada (%79.8) normal, 44 (%20.2) hastada anormal bulgular mevcuttu. Anormal bulgular izlenen 44 hastanın 20'sinde (%45.4) miyokart iskemisi, 17'sinde (%38.6) sabit perfüzyon kaybı ve 7'sinde (%16) sabit perfüzyon kaybı ile birlikte iskemi saptandı.

Koroner anjiyografi yapılmış olan 102 hastanın sonuçlarına göre hastaları pozitif ve negatif kabul ederek iki grup halinde değerlendirdiğimizde, MPS sonuçları ile koroner anjiyografi sonuçları arasında anlamlı ve iyi derecede bir uyum izlendi. (Kappa=0,820,  $p<0,001$ ).

MPS'de anormal perfüzyon bulgusu (iskemi ve/veya sabit perfüzyon kaybı) izlenen hastaların %52'si semptomatik, % 48'i asemptomatik idi. İskemik hastalar ayrıca değerlendirildiğinde % 65'i asemptomatik bulundu. MPS sonucu normal olan ve olmayan hastalar istatistiksel olarak karşılaştırıldığında semptomatik olma açısından anlamlı farklılık saptanmadı ( $p=0.129$ ).

MPS normal ve anormal olan hastaları ayırmada A1C değeri başarılı bulundu (eğri altında kalan alan=0,690,  $p<0,0001$ ). A1C için kesim noktası  $>8.1$  saptandı. 8.1'den büyük değerler anormal MPS'yi işaret etmekte idi.

Her 3 diyabet grubunda da perfüzyon görüntülerinin kantitatif olarak skorlanması ile elde edilen SSS ve SRS değerleri açısından MPS sonuçlarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulundu. Normal MPS hastalarında SSS değerleri iskemi ve/veya sabit perfüzyon kaybı izlenen hastalara kıyasla anlamlı derecede düşük saptandı ( $p<0,05$ ). Her 3 grupta da SRS değerleri sabit perfüzyon kaybı izlenen hastalarda diğer hastalara kıyasla yüksek izlendi ( $p<0.05$ ) (Tablo 7).

Stres miyokart perfüzyon Gated SPECT sonuçlarına göre değerlendirildiğinde her üç diyabet grubunda da EF değerleri açısından MPS sonuçlarına göre anlamlı farklılık tespit edildi. Grup 1,2 ve 3'de MPS sonuçları anormal olarak değerlendirilen hastaların EF değerleri, MPS'de normal bulgular izlenen hastalara kıyasla anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.001$ ) ( Tablo 8).

**Tablo 7.** MPS’de SSS ve SRS değerleri,

	Grup	Normal Medyan[Min.-Max.] Ort.±Std. Sapma	İskemik Medyan[Min.-Max.] Ort.±Std. Sapma	İskemi+Sabit perf kaybı Medyan[Min.-Max.] Ort.±Std. Sapma	Sabit perfüzyon kaybı Medyan[Min.-Max.] Ort.±Std. Sapma
SSS	1	2,00[0,00-17,00] 2,95±3,04	4,00[3,00-9,00] 4,80±2,49	7,50[7,00-8,00] 7,50±0,71	9,00[5,00-22,00] 11,80±7,05
	2	2,00[0,00-7,00] 2,35±1,97	5,50[2,00-13,00] 6,50±3,94	18,50[14,00-23,00] 18,50±6,36	20,50[9,00-27,00] 18,67±7,97
	3	1,00[0,00-14,00] 2,16±2,59	9,00[1,00-30,00] 11,11±8,51	24,00[16,00-38,00] 26,00±11,13	11,00[4,00-32,00] 13,67±9,89
SRS	1	2,00[0,00-17,00] 3,05±4,09	3,00[0,00-6,00] 3,00±2,58	6,50[6,00-7,00] 6,50±0,71	8,00[2,00-19,00] 9,60±6,35
	2	1,00[0,00-2,00] 1,00±1,00	1,50[0,00-9,00] 2,67±3,44	12,50[8,00-17,00] 12,50±6,36	14,00[5,00-20,00] 12,67±5,78
	3	1,00[0,00-8,00] 1,85±2,51	4,00[0,00-10,00] 4,55±3,84	12,00[7,00-25,00] 14,67±9,29	8,50[2,00-28,00] 11,83±9,09

**Tablo 8.** Stres Gated MPS ve EKO ile elde edilen EF değerleri,

	Grup	Normal Medyan[Min.-Max.] Ort.±Std. Sapma	İskemik Medyan[Min.-Max.] Ort.±Std. Sapma	İskemi+Sabit perf kaybı Medyan [Min.-Max.] Ort.±Std. Sapma	Sabit perfüzyon kaybı Medyan [Min.-Max.] Ort.±Std. Sapma
EKO EF	1	60,00[42,00-73,00] 59,83±6,86	55,00[45,00-65,00] 54,60±8,26	52,50[45,00-60,00] 52,50±10,61	52,50[40,00-62,00] 51,75±9,25
	2	65,00[35,00-72,00] 61,46±8,45	60,00[45,00-70,00] 58,40±9,23	45,50[45,00-46,00] 45,50±0,71	40,00[0,00-65,00] 37,50±23,18
	3	60,00[40,00-74,00] 61,13±6,25	55,00[20,00-63,00] 47,25±17,86	65,00[60,00-65,00] 63,00±2,89	45,00[30,00-60,00] 45,00±12,75
S gated EF	1	63,00[40,00-84,00] 62,91±8,30	49,50[25,00-53,00] 44,25±13,00	39,50[38,00-41,00] 39,50±2,12	52,00[43,00-57,00] 50,40±6,15
	2	63,00[39,00-79,00] 62,65±8,39	60,00[32,00-64,00] 55,60±13,34	45,00[42,00-48,00] 45,00±4,24	41,00[25,00-52,00] 39,00±11,57
	3	61,00[39,00-83,00] 61,69±8,55	54,00[23,00-76,00] 51,89±15,33	49,50[40,00-59,00] 49,50±13,43	39,00[22,00-57,00] 36,00±14,35

MPS'de iskemi ve/veya sabit perfüzyon kaybı izlenen hastaların EKO ile ölçülen EF değerleri miyokart perfüzyonu normal olan hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük izlendi ( $p<0.004$ ) (Tablo 8).

Her 3 diyabet grubunda da MPS sonuçlarına göre duvar hareket bozukluğu skoru (DHS) ve duvar kalınlaşma bozukluğu skoru (DKS) değerleri açısından MPS normal olan ve olmayan hastalar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır; MPS'i normal olan hastalarda DHS ve DKS değerleri, normal olmayan hastalardan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p<0.001$ ) (Tablo 9).

EKO ile hesaplanan EF değerleri ve stres ile istirahat Gated MPS'de hesaplanan perfüzyon ve hareket bozukluğuna ait parametrelerde (EF, SSS, SRS, DHS, DKS) Grup 1,2 ve 3 hastaları arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p>0.05$ ) (Tablo 9).

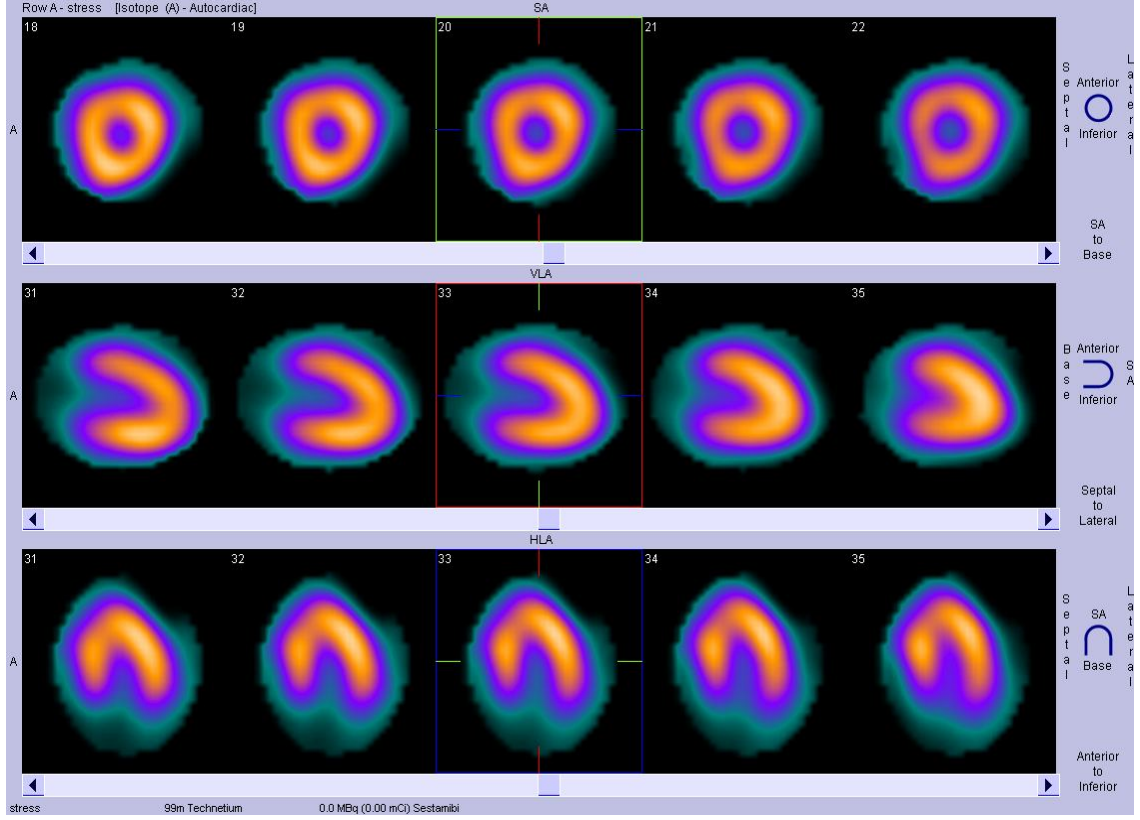
Görsel olarak gated SPECT görüntüleri üzerinden hareket bozukluğu değerlendirilmesi yapıldığında kantitatif değerlendirme ile görsel değerlendirme arasında iyi derecede uyum vardı (kappa: 0.723,  $p<0.001$ ).

Her üç diyabet grubunda da hastaların EKO ile ölçülen EF değerleri ile Gated SPECT ile elde edilen EF değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $p<0.001$ ,  $r_1$  0.488,  $r_2$ :0.401,  $r_3$ :0.727).

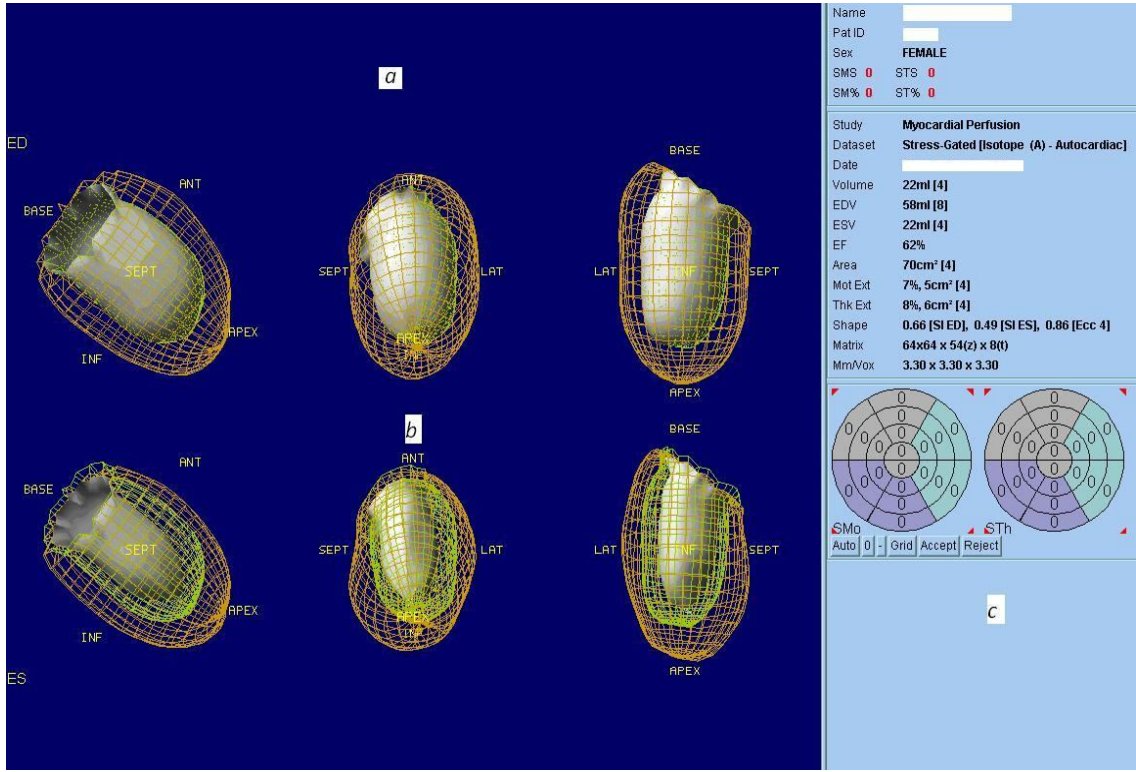


**Tablo 9.** Tanı süresine göre diyabet gruplarında MPS normal ve anormal izlenen hastaların verileri,

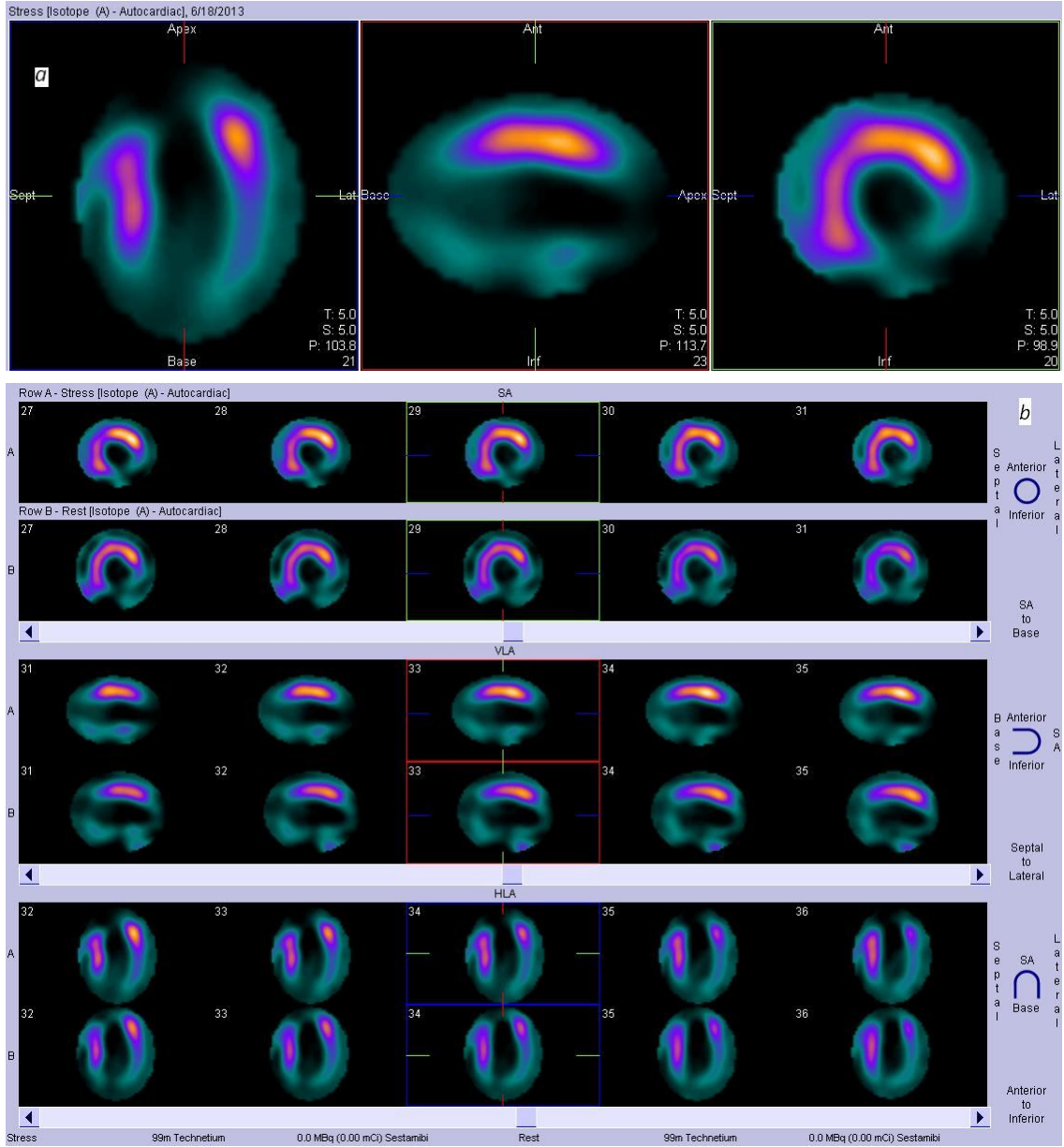
MPS	Parametre	Grup 1	Grup2	Grup3
		Medyan[Min.-Max.] Ort.±Std. Sapma	Medyan[Min.-Max.] Ort.±Std. Sapma	Medyan[Min.-Max.] Ort.±Std. Sapma
Normal	StresEF	63,00[40,00-84,00] 62,91±8,30	63,00[39,00-79,00] 62,65±8,38	61,00[39,00-83,00] 61,69±8,55
Anormal		48,00[25,00-57,00] 46,18±9,25	48,00[25,00-64,00] 46,30±13,40	48,50[22,00-76,00] 46,62±15,73
Normal	Stres DHS	2,00[0,00-26,00] 3,62±5,55	1,00[0,00-30,00] 3,97±6,16	1,00[0,00-25,00] 4,40±6,12
Anormal		15,00[2,00-49,00] 16,72±12,27	16,00[0,00-46,00] 17,84±14,35	12,00[0,00-54,00] 17,25±14,73
Normal	Stres DKS	,00[0,00-15,00] 2,35±3,30	0,00[0,00-20,00] 2,39±3,97	0,00[0,00-19,00] 2,53±4,08
Anormal		10,00[0,00-33,00] 12,09±9,41	7,00[0,00-32,00] 11,61±10,96	11,00[0,00-35,00] 13,37±11,96
Normal	İstirahat EF	62,50 [47,00-73,00] 61,25±7,28	36,00[36,00-36,00] 36,00	55,00[41,00-73,00] 56,00±10,04
Anormal		48,00[23,00-54,00] 44,00±11,28	48,00[27,00-72,00] 46,81±13,81	48,00[21,00-74,00] 47,61±19,04
Normal	İstirahat DHS	2,00 [0,00-31,00] 5,66±9,48	40,00[40,00-40,00] 40,00	4,00[0,00-24,00] 7,33±8,76
Anormal		15,00[0,00-50,00] 17,42±16,83	19,00[0,00-44,00] 18,45±13,00	8,00[0,00-58,00] 20,30±21,54
Normal	İstirahat DKS	,00 [0,00-16,00] 2,66±4,67	22,00[22,00-22,00] 22,00	2,00[0,00-19,00] 5,11±6,71
Anormal		9,00[0,00-34,00] 12,85±11,37	8,00[0,00-31,00] 11,72±11,02	10,00[0,00-38,00] 14,46±14,59
Normal	SSS	2,00 [0,00-17,00] 2,94±3,00	2,00[0,00-7,00] 2,35±1,96	1,00[0,00-14,00] 2,15±2,59
Anormal		7,00[3,00-22,00] 8,16±5,62	11,00[2,00-27,00] 13,42±8,50	12,00[1,00-38,00] 14,44±10,34
Normal	SRS	2,00 [0,00-17,00] 3,05±4,09	1,00[0,00-2,00] 1,00±1,00	1,00[0,00-8,00] 1,84±2,51
Anormal		6,00[0,00-19,00] 6,63±5,27	7,50[0,00-20,00] 8,35±6,83	7,50[0,00-28,00] 8,66±7,76
Normal	EKO EF	60,00 [42,00-73,00] 59,83±6,86	65,00[35,00-72,00] 61,45±8,45	60,00[40,00-74,00] 61,12±6,25
Anormal		55,00[40,00-65,00] 53,18±8,13	46,00[20,00-70,00] 46,76±18,76	57,50[20,00-65,00] 49,56±15,52
Normal	LDL	118,00 [37,00-205,00] 114,07±38,97	116,00[44,00-184,00] 118,09±35,39	117,00[71,00-198,00] 111,70±42,33
Anormal		123,00[74,00-216,00] 122,36±47,95	126,50[50,00-210,00] 125,60±54,50	94,50[44,00-189,00] 97,96±35,22
Normal	HDL	43,00 [27,00-80,00] 44,93±10,96	41,00[20,00-87,00] 43,86±12,30	45,05[24,00-98,00] 47,57±15,59
Anormal		41,00[22,00-71,00] 44,27±15,74	32,50[22,00-51,00] 34,96±8,39	40,50[28,00-104,00] 46,51±19,99
Normal	TG	62,50 [47,00-73,00] 214,09±162,22	187,00[24,00-374,00] 189,37±88,39	141,00[33,00-483,00] 172,99±107,65
Anormal		188,00[52,00-288,00] 177±65,12	190,00[76,00-428,00] 203,14±94,51	129,00[81,00-1218,00] 227,44±263,94



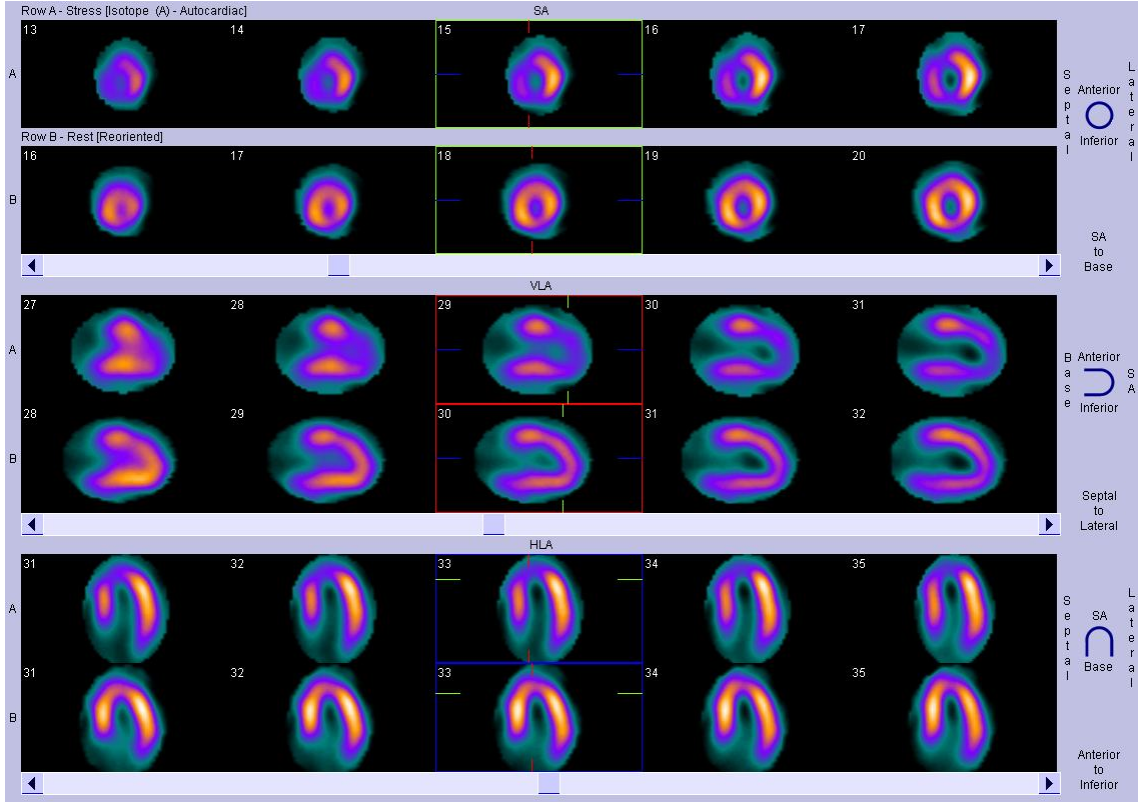
**Resim 1.** 46 yaşında 3 yıldır tip 2 diyabet tanısı ile izlenen ve göğüs ağrısı tarifleyen kadın hastaya ait MPS görüntüsü. MPS görüntüleri rekonstrükte edildikten sonra kesitler üzerinden görsel olarak değerlendirildi. Bu hastada her üç eksende beşer kesit izlenmektedir. Sol ventrikül vertikal ve horizontal uzun eksenlerde 'atnalı' şeklinde izlenirken kısa ekseninde 'sirküler' yapıda izlenmektedir. Radyoaktif maddenin dağılımı homojen izlenmektedir. Hastanın görüntüleri normal olarak değerlendirilmiştir.



**Resim 2.** 63 yaşında, 2 yıl önce diyabet tanısı almış olan ve atipik göğüs ağrısı tarifleyen kadın hastaya ait normal Gated MPS bulgularının kantitatif değerlendirmesi. Üst sıradaki (a) görüntüler diyastol sonunu, alt sıradaki (b) görüntüler sistol sonunu temsil etmektedir. Sistol sonunda ventrikül içerisinde izlenen yeşil çizimler değerlendirmede kolaylık sağlanması için diyastol sonundaki kavite sınırını temsil etmektedir. Bütün duvarların sistol sonunda normal hareket ettiği görülmektedir. Sağdaki sütunda, üstte kantitatif analiz sonuçları izlenmektedir. Bu hastada ejeksiyon fraksiyonu %62 hesaplanmıştır. Altta (c) 20 segmentli skorum sisteminde hareket (sol) ya da kalınlaşma (sağ) skoru olmadığı izlenmektedir.

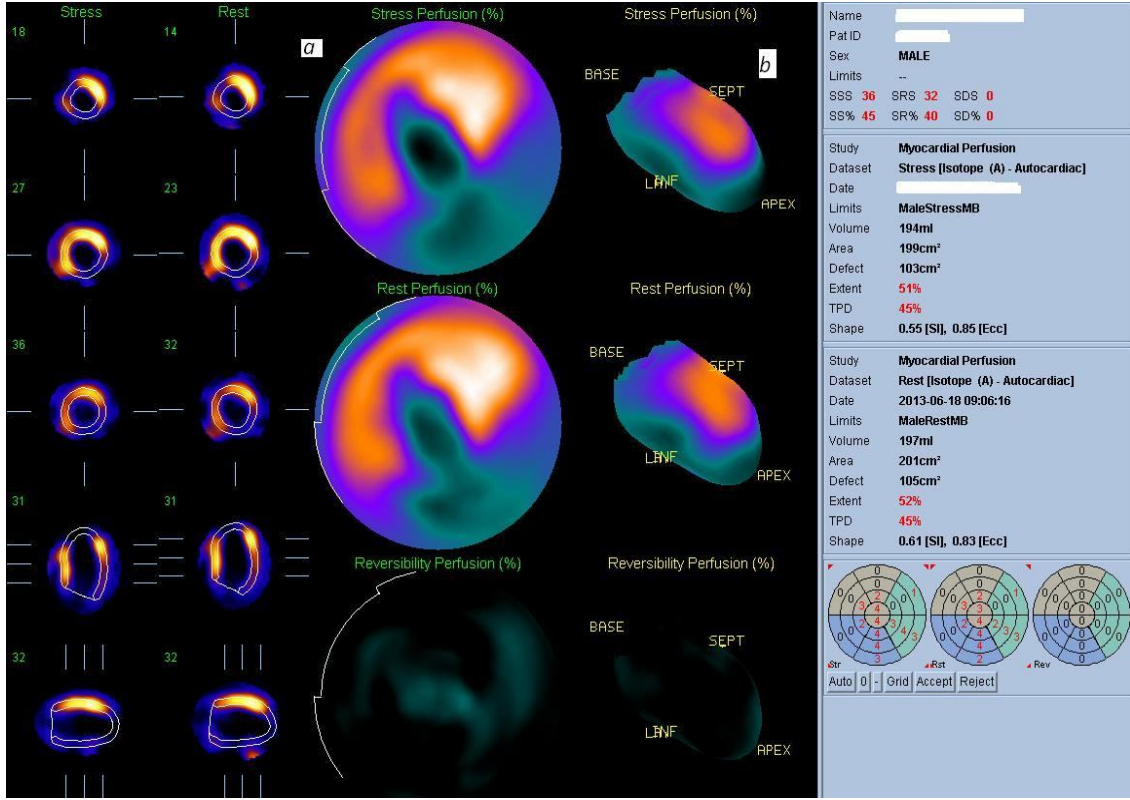


**Resim 3.** Bilinen MI öyküsü olmayan, egzersiz EKG' de efor kapasitesinde kısıtlılık olması nedeniyle yönlendirilen 73 yaşında, 7 yıldır diyabet tanısı olan asemptomatik erkek hastanın MPS görüntüleri. Stres (a) çalışmasına ait kesitte her üç ekseninde inferolateral bölgede ve apekte geniş perfüzyon defekti izleniyor. Stres ve istirahat çalışmaları (b) karşılaştırıldığında istirahat çalışmasında anlamlı değişiklik izlenmediği görülüyor. Koroner anjiyografide multidamar hastalık tespit edilen hastanın asemptomatikti.

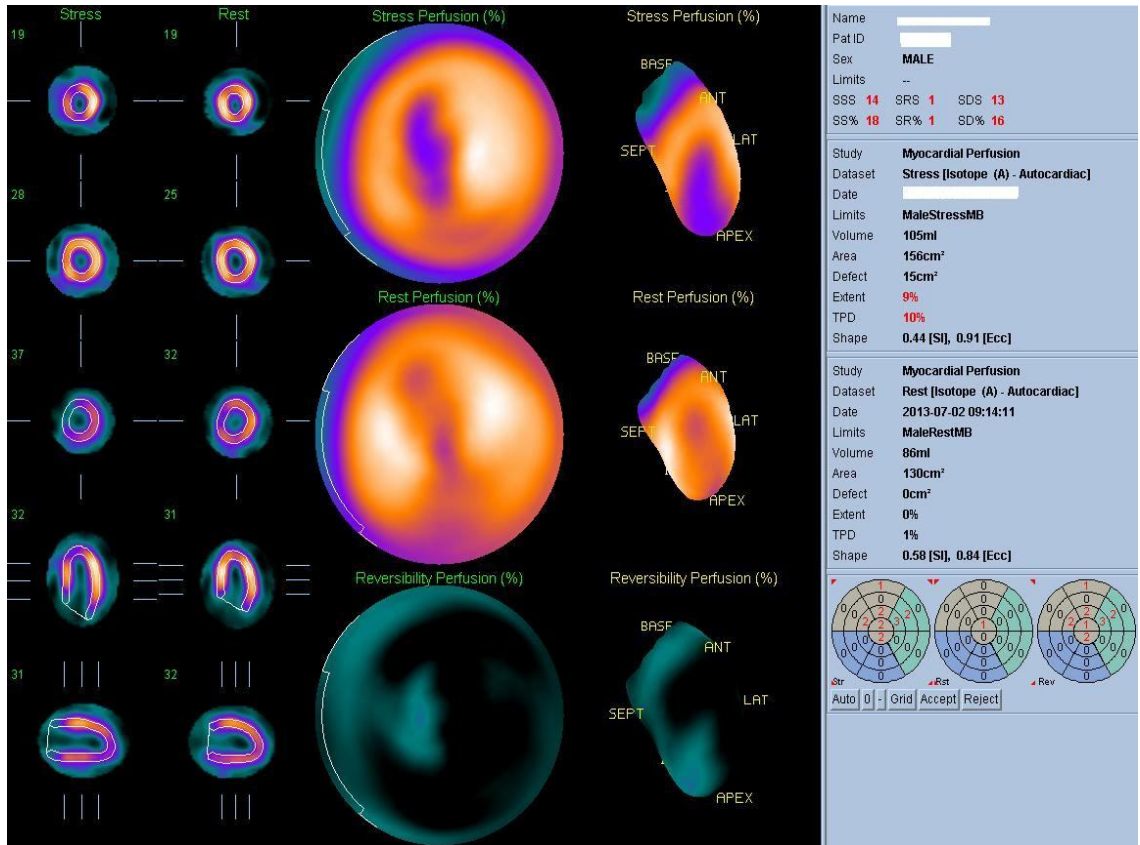


**Resim 4.** Atipik göğüs ağrısı ve efor kısıtlılığı ile gelen 59 yaşında erkek hastanın MPS görüntüsü. 26 yıllık diyabet tanısı olan hastanın daha önceden koroner anjiyografi tetkiki yoktu. Stres görüntülerinde apekte ve anteroseptal bölgede apikalden midventriküle uzanan alanlarda belirgin perfüzyon azlığı dikkati çekmektedir. İstirahat görüntülerinde sol ventrikülün perfüzyonu normale yakın izlenmiştir. Stres görüntülerinde sol ventrikül kavitesinin daha dilate görünümde olması dikkat çekmektedir. Anjiyografide LAD lezyonu saptanmıştır.

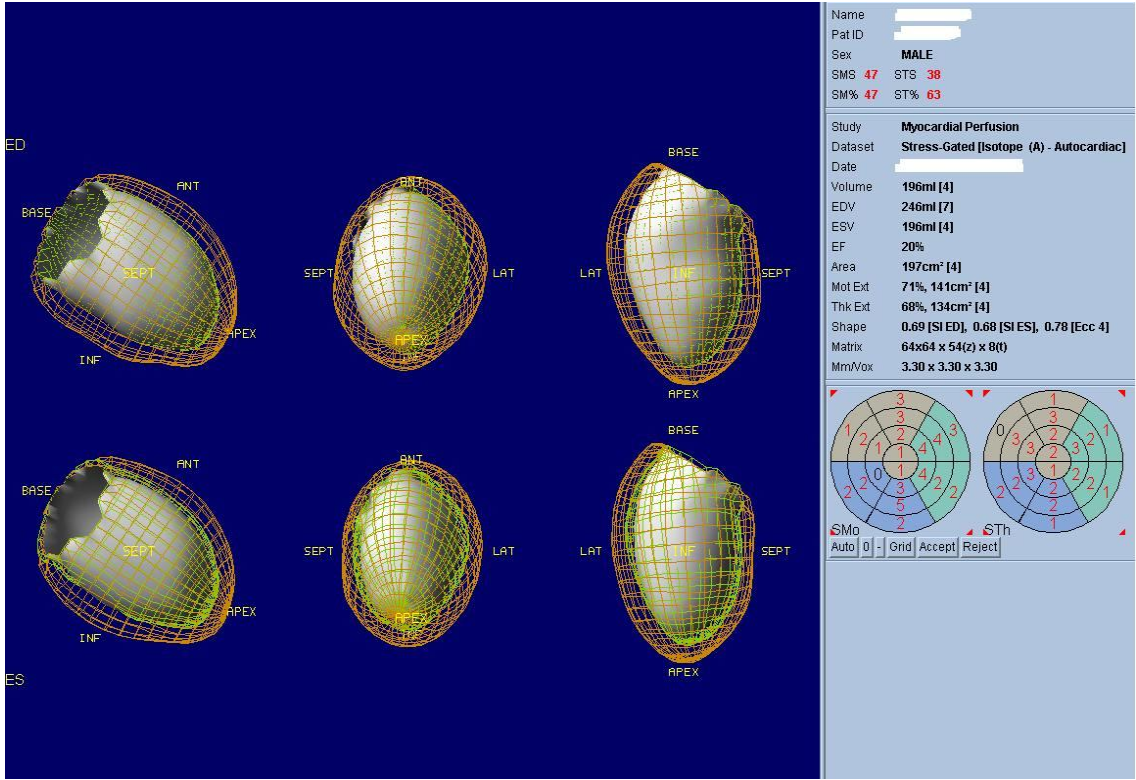




**Resim 5.** 3 yıl önce MI öyküsü mevcut olan, 18 yıldır tip 2 diyabet tanısı ile izlenen 61 yaşındaki erkek hastanın perfüzyon görüntülerinin kantitatif analizi. Değişik zamanlarda birden fazla revaskülarizasyon işlemi geçiren hastanın LAD ve RCA lezyonları vardı. Efor kısıtlılığı nedeniyle MPS için yönlendirilen hastanın perfüzyon görüntülerinde daha önceki MI öyküsü ile uyumlu olarak apekte ve inferior duvar – inferolateral bölgede sabit perfüzyon defekti şeklinde izlenmekteydi. Yeni lezyon izlenmedi. Kantitatif analiz sonuçları için 'Bull's-eye' (a) görüntüleri ve üç boyutlu perfüzyon görüntüleri (b) değerlendirildi. 20 segmentli skorlamada ilgili alanlarda stres çalışmasında toplam stres skoru (SSS) 36, istirahat skoru (SRS) 32 hesaplandı.



**Resim 6.** 20 yıllık diyabet tanısı bulunan 69 yaşındaki erkek hastanın MPS sonuçlarının kantitatif değerlendirmesi. Apeks ve anterolateral bölgenin midventriküler kesimlerinde stres skoru 14 iken istirahat görüntülerinde 1 olarak hesaplandı. Hastanın MPS görüntüleri de bu bölgede iskemi düşündürmekteydi. Kantitatif hesaplamalar görsel olarak yapılan değerlendirmeyi destekleyerek tetkikin gücüne katkı sağlamaktadır.



**Resim 7.** 51 yaşında erkek hastanın Gated MPS sonuçlarının kantitatif analizi. 12 yıldır diyabet tanısı olan hastada MPS' de perfüzyon defekti izlenmemektedir. Ancak sol ventrikül kavitesinin dilate olduğu dikkati çekti. Kantitatif hesaplamada da sistol sonu hacim 196 ml hesaplandı. Diyastol sonu hacim 246 ml, EF ise %20 hesaplandı. Hastanın bilinen koroner arter hastalığı yoktu MPS'de perfüzyon defekti yoktu. Bulgunun diyabetik kalp yetmezliğine bağlı olduğu düşünüldü. Gated MPS bu hastada iskemik kalp yetmezliğini ekarte ederek faydalı olmuştur.



## 5. TARTIŞMA

Diyabetin kronik komplikasyonları en sık vasküler sistemi etkilenmekte olup makrovasküler ve mikrovasküler olarak sınıflanmaktadır. Dünya genelinde hastalığın %90' ını tip 2 diyabet oluşturmaktadır<sup>14</sup>. Her iki diyabet tipinde de benzer komplikasyonlar görülmesine karşın tip 2 diyabette makrovasküler hastalıklar, tip 1 diyabette ise mikrovasküler hastalığa bağlı gelişen böbrek yetmezliği başlıca mortalite sebebidir<sup>4</sup>. Makrovasküler komplikasyonlar aterosklerozun hızlanmış formu olup periferik arter hastalıkları, inme ve koroner arter hastalıklarına sebep olur ancak genel popülasyona benzer şekilde hızlanmış ateroskleroza tam olarak neyin sebep olduğu bilinmez. Mikrovasküler hastalık kapiller ve prekapiller arteriyollerin hastalığı olup bazal membran kalınlaşması ile retinopati ve nefropatiye yol açabilmektedir. Kalpte mikrovasküler tutulum neticesinde gösterilebilir koroner darlık olmadan da diyabetik kalp yetmezliği oluşabilir<sup>4</sup>.

Diyabet, koroner arter hastalıkları açısından bağımsız ve önemli bir risk faktörüdür. Diyabetin kardiyovasküler risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır. Tek başına hastanın yüksek riskli sayılmasına neden olur. Diğer major risk faktörleri hipertansiyon, sigara kullanımı, dislipidemi ve aile öyküsüdür. Bizim hastalarımızda normal ve anormal sintigrafik bulguları olan hastalar arasında diyabet dışı risk faktörleri açısından anlamlı farklılık yoktu ve gruplar benzer özellik taşıymaktaydı.

Diyabet hastalarında bilinen KAH olmasa dahi kardiyak ölüm riskinin, KAH olduğu bilinen non-diyabetiklerle benzer olduğu bildirilmiştir<sup>14</sup>. Sadece diyabet varlığı hastanın KAH açısından yüksek riskli sayılmasına neden olmaktadır<sup>21</sup>. Hatta diyabetin varlığının hasta açısından KAH varlığına eşdeğer bir risk taşıdığı kabul edilmektedir. Bunun nedeni diyabetik hastaların birden çok risk faktörünü birarada barındırabilmesi ve 10 yıllık takipte KAH gelişme riskinin oldukça yüksek olmasıdır<sup>21</sup>. Yeni tanı almış diyabet hastalarında sıkı glisemik kontrol ile mikrovasküler hastalıkların geciktirelebildiği ve hatta önlenilebildiği bilinmektedir<sup>9</sup>. Ayrıca diyabette esas mortalite sebebi olan koroner arter hastalıklarının glisemik düzey ve sıkı glisemik kontrol ile ilişkisi net olmamakla beraber UKPDS çalışmasında yeni tanı almış diyabette sıkı kontrol ve tedavi ile

kardiyak olay insidansının %16 oranında azaldığına dair kanıtlar mevcuttur<sup>19-20</sup>. Ancak tip 2 diyabette uzun presemptomatik bir dönem olduğu bilinmektedir ve hastalar sıklıkla senelerce hastalığından habersiz yaşayarak kronik komplikasyonların ortaya çıkması ile tanı alır<sup>9</sup>. Bizim hasta grubumuzun büyük bir çoğunluğunu tip 2 diyabet hastaları oluşturmaktaydı. Tip1 diyabet sayısı 16 (%7.3), prediyabet sayısı 11 (%5) idi. Prediyabet hastaların tamamında bir veya daha fazla majör risk faktörü mevcuttu. Çalışmamızda hastalarımız tanı alma sürelerine göre değerlendirilerek 3 gruba (Grup1: 0-5 yıl, Grup2: 5-10yıl, Grup 3  $\geq$ 10 yıl) ayrılmıştı. Bilinen KAH varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Normalde 10 yılı aşkın süredir tanısı olan hastalarda makrovasküler hastalığın daha fazla olması beklenirken bizim gruplarımız arasında fark olmaması, elimizde kesin veri olmamakla beraber muhtemelen 1-10 yıl arasında tanı alan hastaların tanı öncesinde tedavisiz geçirdiği uzun presemptomatik dönemde hiperglisemik sürece uzun süre maruz kalınmasına sekonder olabilir.

Diyabetik hastalarda diyabeti olmayanlara kıyasla 2-4 kat artmış kardiyovasküler hastalık riski mevcuttur. KAH sıklıkla asemptomatik olabilmektedir. Bunun sonucu olarak da sıklıkla daha ilerlemiş halde tanı almaktadır. Bu sebeple akut koroner sendromlu diyabetiklerin uzun dönem prognozu benzer klinikle gelen diyabeti olmayanlara kıyasla daha kötüdür<sup>1</sup>.

Diyabetik hastalardaki sessiz iskeminin tanısı ciddi bir problem oluşturmaktadır. ADA ve Amerikan kardiyoloji koleji konsensus geliştirme konferansı 1998' de diyabetik hastaların semptomu olsun ya da olmasın tamamının eforlu EKG veya hasta efor yapamıyorsa MPS ile değerlendirilmesini, aynı zamanda eforlu EKG'de pozitif bulguları olan hastaların da MPS ile değerlendirilmesini önermiştir. 2012'de ADA asemptomatik hastaların risk faktörleri açısından tedavi aldıkları müddetçe KAH açısından rutin tarama önermemiştir. Bunun gerekçesi olarak uzun dönem sonuçların değişmemesi öne sürülmüştür. Zaten KAH açısından riskli hastaların intensif medikal tedavi alacağı ve revaskülarizasyon sonuçları ile uzun dönemde farklılık olmadığı, bu nedenle KAH açısından görüntüleme yöntemlerinin rutin kullanımının özellikle maliyet-etkinliği sorgulanmıştır. Sadece tipik ya da atipik semptomları olan hastalara veya istirahat EKG' sinde patolojik

bulgusu olanlara tarama testlerinin yapılması, yeni tanı alan ve belirgin koroner semptomu olmayan hastalarda risk faktörlerine göre değerlendirme ve takip önerilmiştir. Takibe alınan bu tür hastalarda sessiz iskeminin tanısının atlanabileceği bilinmektedir<sup>41</sup>. Her beş diyabet hastasının birinde veya daha fazlasında perfüzyon defektleri gösterildiği bildirilmektedir. Bizim hastalarımızın %40' ında tipik angina ve %13' ünde atipik semptomlar mevcuttu. İskemi ve /veya sabit perfüzyon kaybı izlenen hastaların %52'si ise asemptomatik hastalardan oluşmaktaydı. Sabit perfüzyon kaybı-MI hastaları dışında sadece iskemik hastalar gözönünde bulundurulduğunda bu oran % 65' e ulaştı. MPS normal olan hastalar ile perfüzyon defekti izlenen hastalar arasında semptomatik olma durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Her ne kadar semptomatik olmayan veya EKG' de patoloji olmayan hastalara KAH taraması önerilmese de bizim çalışmamızda literatürdeki birçok çalışma gibi diyabette semptomların güvenilirliğinin düşük olduğunu göstermiştir. Sosyokültürel durumun ülkemizde intensif medikal tedavi alabilecek hasta sayısını kısıtlamaktadır. Ülkemizde tetkik giderlerinin daha düşük olduğu da gözönünde bulundurulduğunda özellikle diğer risk faktörlerinin varlığında asemptomatik de olsa hastaların KAH açısından MPS ile taranmaları makul görülebilir.

Bilinen KAH olan diyabetiklerde 10 yıllık mortalite %70' lere kadar çıkabilmektedir<sup>14</sup>. Dünya sağlık örgütünün verilerine göre hastalığın yönetiminde kaydedilen bütün ilerlemelere rağmen tip 2 diyabette kardiyovasküler hastalıklar %75' in üzerinde mortaliteden sorumludur<sup>1</sup>. Koroner hastalıkların bu aşamalara gelmeden tanınması morbidite ve mortalite açısından önemlidir. Endotelial disfonksiyonun da asemptomatik hastalarda perfüzyon defektlerinin izlenmesine sebep olabildiği bilinmektedir. Bir çalışmada asemptomatik diyabetik hastalarda MPS' de izlenen perfüzyon defektlerinin epikardiyal arterlerde gösterilebilir diffüz aterosklerozdan daha fazla endotelial disfonksiyona bağlı olabildiği, bu durumun damar hastalığının erken dönemini temsil ettiği bildirilmiştir<sup>42</sup>.

Stres EKG değerlendirmesi kolay ulaşılabilirliği görece yüksek ve maliyetinin düşük olması nedeni ile KAH araştırmasında tanıda ön sırada düşünülmesi gereken bir işlemdir. Ancak duyarlılığı MPS kadar iyi değildir. Sensitivitesi %60, spesifitesi %80 olarak bildirilmiştir<sup>44</sup>. Ayrıca istirahat EKG'de

patolojik bulguları olan hastalarda değerlendirme güçleşmektedir. Tetkikin uygulanabilmesi için hastanın fiziksel kısıtlılıklarının olmaması gereklidir. Fiziksel kısıtlılıklar olması halinde tetkik uygulanamayabilir.

Miyokart perfüzyon sintigrafisi için yapılan SPECT görüntüleme iskeminin tespiti için gerek semptomatik gerek asemptomatik hastalarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır<sup>14</sup>. İlk zamanlarda TI-201 ile yapılan planar görüntülemelerin olduğu dönemden itibaren perfüzyon sintigrafisinin prognostik değeri bilinmektedir. Hipoperfüzyonun ciddiyeti ve genişliği hastanın prognozu açısından önemli bir belirteçtir<sup>45</sup>. Günümüzde SPECT görüntüleme planar görüntülemenin yerini almıştır<sup>46</sup>. EKG GATED görüntüleme ve kantitatif analizlerle birlikte tetkikin güvenilirliği artış göstermiştir<sup>47</sup>. Gimelli A. ve ark. iskemik kalp hastalıklarında kardiyak olaysız sürecin değerlendirilmesi açısından MPS' nin en değerli belirteç olduğunu belirtmişlerdir<sup>45</sup>. Çalışmamızın sonuçları değerlendirilirken, koroner arter hastalıklarının varlığı ve lokalizasyonunu göstermede referans olarak koroner anjiyografi veya normal MPS raporlanan hastalarda 1 yıllık kardiyak olaysız takip dikkate alınmıştır. Bu şekilde MPS' nin etkinliğini göstermek adına anjiyografi ile yapılan karşılaştırmada anlamlı ve iyi derecede uyum izlenmiştir.

Diyabetik hastalarda %25' ten %62' ye kadar değişen oranlarda anormal MPS bulguları tespit edilebildiği ve anormal MPS tespit edilen diyabetik hastalarda yıllık kardiyak olay insidansının %3.6-%9.0 arasında olabildiği bildirilmiştir<sup>1,14</sup>. Hasta grubumuzda anormal MPS oranı (%20.2) literatürde bildirilen değerlere yakın olmakla beraber beklenenden görece düşük izlenmesi diyabetik hastalarda klinisyenlerin tekiki daha ziyade anjiyografik veya cerrahi revaskülarizasyon işlemlerinden sonra kontrol amaçlı kullanmasına bağlanmıştır.

Diyabette iyi glisemik kontrol ile mikrovasküler komplikasyonların belirgin azaldığı gösterilmiştir. Ancak kardiyovasküler hastalıklar daha sık ölüm nedenidir. Kardiyovasküler hastalıkların glisemik durum ile ilişkisi mikrovasküler hastalıklar kadar net değildir ancak intensif glisemik kontrol olan hastalarda kardiyovasküler hastalıklarda %42, ölümcül olmayan MI 'da ise %57 gibi ciddi bir azalma bildirilmiştir<sup>48</sup>.

Glisemik düzeyin kontrolünde A1C güçlü öngörü değerine sahiptir. APG' ye kıyasla hasta uyumu daha yüksek düzeydedir. APG gibi günden güne değişiklik göstermez. Hastalık ve stres durumlarından etkilenmez<sup>9</sup>. Asemptomatik diyabetik hastaların kardiyovasküler risk değerlendirmesinde A1C değerlendirilmesinin makul bir yaklaşım olacağı bildirilmiştir<sup>49</sup>. A1C birkaç aylık ortalama glisemik düzeyi yansıtır<sup>12</sup>. Diyabeti olmayan erişkinlerin dahil edildiği toplum bazlı bir çalışmada bazal A1C değerinin daha sonradan gelişecek diyabet ve kardiyovasküler hastalık açısından açlık glukoz düzeyine göre daha güçlü bir belirteç olduğu bulunmuştur<sup>9</sup>. Diyabetin kronik komplikasyonları açısından güçlü öngörü değeri vardır<sup>50</sup>.

Diyabet şüphesi olan gruplarda tarama amaçlı A1C, APG, ve 75 gr OGTT 2. saat glukoz değerleri test amaçlı kullanılabilir. Bu sonuçlara göre diyabet açısından riskli bulunanlara kardiyovasküler hastalıklar açısından kontrol ve mümkünse kardiyovasküler açıdan diğer risk faktörlerinin tedavisi önerilmektedir<sup>9</sup>.

Tanıdan hemen sonra iyi glisemik kontrol ile A1C' nin %7' nin altında tutulması halinde mikrovasküler komplikasyonların geciktirilebileceği, hatta önlenilebileceği ve uzun dönemde makrovasküler hastalıklarda azalma olabileceği gösterilmiştir. Yeni tanı almış, komplikasyonu olmayan yaşam beklentisi çok olan seçilmiş hastalarda kardiyovasküler hastalıkları önlemek adına A1C' nin %6' nın altında tutulabileceği klavuzlarda önerilmektedir<sup>51</sup>. Yaşam beklentisi az olan, kardiyovasküler komplikasyonların mevcut olduğu, hipoglisemik atakları çok olan hastalarda tercihen %8' in altında tutulması önerilmektedir. Siyah ve beyaz ırktan diyabeti olmayan erişkinlerin dahil edildiği toplum bazlı bir çalışmada bazal A1C değeri daha sonradan gelişecek diyabet ve kardiyovasküler hastalık açısından açlık glukoz düzeyine göre daha güçlü bir belirteç olarak bulunmuştur<sup>52</sup>. Nosheen F. ve ark. 457 diyabetik ve 556 kontrol hastası ile yaptıkları çalışmada A1C' nin koroner arter hastalığı ve perfüzyon defektlerinin büyüklüğü ve sol ventrikül disfonksiyonu açısından güvenilir bir belirteç olarak değerlendirmişlerdir<sup>1</sup>. Hastalığın tanı süresi ve APG' ye kıyasla KAH açısından daha güvenilir bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir. A1C için %7.3 üstü değerlerin iskemik kalp hastalığı açısından artmış insidans ile belirgin ilişki gösterdiğini tespit etmişlerdir<sup>1</sup>. Bizim hastalarımızda %8.1 üzeri değerler,

%8.1 ve altı değerlere kıyasla perfüzyon defektlerinin insidansında artış ile ilişkili bulundu ve benzer şekilde perfüzyon defektlerini, neticede iskemik kalp hastalıklarını öngörmek adına A1C değeri başarılı bulunmuştur. Bizim çalışmamızda A1C değerleri açısından gerek normal MPS hastalarında gerekse perfüzyon defekti izlenen hastalarda tanı süresine göre gruplar arasında da anlamlı farklılık bulunmuştur. Tanı süresi 5 yıl üzerinde olan hastaların A1C değerleri anlamlı düzeyde yüksek izlendi. APG değerleri açısından da sonuçlar beklenildiği üzere benzerdi. Bu sonuçlar tanı süresi arttıkça hastanın tedavi uyumunun azaldığını işaret edebilir. A1C birkaç aylık ortalama glisemik değerleri yansıttığı için diyabet komplikasyonları açısından güçlü öngörü değeri vardır. Azalmış glisemik kontrol ve diyabetin bozulmuş metabolik sürecine daha uzun süre maruz kalındığından KAH olasılığının artacağı öngörülebilir. İntensif glisemik kontrol ve risk faktörlerinin tedavisi ile diyabet hastalarının kronik vasküler komplikasyonlarının azaldığı bilinmektedir<sup>9</sup>. Dolayısıyla bu hastalarda miyokart perfüzyon sintigrafisi non-invaziv bir tanı yöntemi olarak tanı sürecine katkıda bulunacaktır.

Diyabette uzun dönemde gösterilebilir koroner patoloji olmadan da kalpte fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkabilmektedir. Bunun nedeni koroner anjiyografide major epikardiyal damarlar ve bunların 2.-3. dalları görüntülenebilmesi ve kalbin mikrovasküler tutulumudur. Sonuçta diyabetik kalp yetmezliği gelişebilmektedir<sup>4</sup>. Ayrıca gösterilebilir koroner darlık olmadan da izlenebilen miyokart iskemisinin etyolojisinde endotelial disfonksiyon da suçlanmaktadır<sup>42</sup>.

EKO pratikte kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesinde rutin kullanılan bir yöntemdir. Segmenter duvar hareketleri, sistolik-diyastolik fonksiyon, kapak patolojileri değerlendirilebilmektedir. Aktif ya da rezidüel iskemik hastalık olmadığı müddetçe EKO' da yüksek sensitivite ve spesifitede koroner kalp hastalığı bulgusu yoktur. Stres EKO alternatif bir yöntem olmakla birlikte uygulama için konuda uzman personel gereksinimi nedeniyle yaygınlık kazanamamıştır<sup>49</sup>. MPS' de EKG ile eşliğinde alınan görüntülerden elde edilen Gated SPECT verileri kardiyak fonksiyonel değerlendirme için değerli bilgiler sağlar. EF, sistol ve diyastol sonu hacim ve üç boyutlu olarak duvar hareketleri değerlendirilebilmektedir. EF değerleri açısından bizim hastalarımızda EKO ve

Gated-SPECT ile hesaplanan EF değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde ilişki tespit edildi.

Gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında her üç grupta anormal MPS izlenen hastalarda EF değerleri normal MPS grubunda göre anlamlı derecede düşüktü ve bu sonuç beklenen yöneydi. Gated SPECT görüntüleri sadece perfüzyon görüntülerine kıyasla bölgesel ve global miyokart fonksiyonlarını değerlendirerek önemli ek bilgiler sağlamaktadır. Perfüzyon defekti izlenen alanlardaki viyabilitenin veya atenüasyon artefaktlarının göstergesi olarak bu alanlarda duvar kalınlaşması izlenebilir. Aynı zamanda normal perfüzyon izlenen dokuda fonksiyonel kaybın izlenmesi bu alandaki 'stunning' göstergesi olarak değerlendirilebilmektedir. Bavelaar-Croon C. ve ark. duvar kalınlaşmasının EF ile ilişkisinin perfüzyon ile EF arasındakinden daha kuvvetli olduğunu bildirmiştir<sup>38</sup>. Bizim çalışmamızda Gated SPECT görüntülerden elde edilen duvar hareketleri ve kalınlığının kantitatif değerlendirme sonuçları olan DHS ve DKS, normal perfüzyon gösteren hastalarda her üç grupta da beklendiği üzere daha düşük izlendi ve literatür bilgileri ile uyumluydu.

Gated SPECT görüntülerinin görsel olarak hareket bozukluğunun varlığı açısından değerlendirmesi ile kantitatif değerlendirme sonuçları kıyaslandığında iyi derecede uyum izlendi. Gruplar arasında hareket bozukluğunun varlığı açısından anlamlı fark izlenmedi.

Kantitatif perfüzyon skorlaması ile elde edilen SSS değerleri her üç grupta normal MPS hastalarında düşük, SRS değerleri ise sabit perfüzyon kaybı izlenen hastalarda diğer hastalara kıyasla yüksek izlendi. Bu sonuçlar görsel değerlendirme ile uyumlu ve sonuçları destekler nitelikte olup, kantitatif skorlamanın tanısal doğruluğa katkısı gösterilmiştir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Diyabetin tanı süresinden bağımsız olarak, MPS'i normal ve anormal olan hastaları ayırmada A1C değeri başarılı bulunmuş olup, kesim noktası %8.1 saptanmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre HbA1C değeri 8.1'in üzerinde olan diyabet hastalarının koroner arter hastalıkları açısından MPS ile değerlendirilmesi önerilir.
2. Diyabet hastalarında sessiz iskemi oranı yüksek bulunmuş olup, asemptomatik hastalarda da A1C düzeyinin gözönünde bulundurulması önerilir.
3. MPS sonuçları ile koroner anjiyografi sonuçları arasında anlamlı ve iyi derecede bir uyum izlenmiştir.
4. Bu çalışmada Gated-MPS'de hesaplanan perfüzyon ve hareket bozukluğuna ait kantitatif değerler görsel bulgularla ve literatür bilgileriyle uyumlu görülmüş ve objektif değerlendirmeyi mümkün kılmıştır.



## KAYNAKLAR

1. Nosheen F, Maseeh Z, Muhammad I, et al. Impact of glycosylated hemoglobin (HBA1C) on the extent of perfusion abnormalities and left ventricular dysfunction using gated myocardial perfusion imaging and clinical outcomes in diabetic patients. Nucl Med Comm 2013; 34:489-94.
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. Eur J Epidemiol 2013; 28: 169-80.
3. Gazzaruso C, Coppola A, Montalcini T, et al. Erectile dysfunction can improve the effectiveness of the current guidelines for the screening for asymptomatic coronary artery disease in diabetes. Endocrine 2011; 40:273-79.
4. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Temel ve Klinik Endokrinoloji. 8. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2009:661-748.
5. Smanio PEP, Carvalho AC, Tebexreni AS, et al. Coronary artery disease in asymptomatic type-2 diabetic women. A comparative study between exercise test, cardiopulmonary exercise test, and dipyridamole myocardial perfusion scintigraphy in the identification of ischemia. Arq Bras Cardiol 2007;89:263-69.
6. Hernandez C, Candell-Riera J, Ciudin A, et al. Prevalence and risk factors accounting for true silent myocardial ischemia: a pilot case-control study comparing type 2 diabetic with non-diabetic control subjects. Cardiovascular Diabetology 2011; 10:9.
7. Akıncıoğlu Ç, Atasever T, Caner B, ve ark. Nükleer kardiyoloji uygulama klavuzu. 2001; 10(Suppl):41-56.
8. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med 1998;339:229-34.
9. American diabetes association. Standards of medical care in diabetes-2012. Diabetes Care 2012; 35(Suppl):11-63.

10. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988-2006. *Diabetes Care* 2010; 33:562–568
11. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012; 35(Suppl 1):64-71
12. Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem* 2002; 48:436–472.
13. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977–986.
14. Scholte AJ. Cardiac risk assesment in asymptomatic diabetes: combining [corrected] different imaging modalities are surrogate markers? *J Nucl Cardiol* 2011; 18:393-5.
15. Falcao-Pires I, Leite-Moreira AF. Diabetic cardiomyopathy: understanding the molecular and cellular basis to progress in diagnosis and treatment. *Heart Fail Rev* 2012; 17:325-44.
16. Lievre MM, Moulin P, Thivolet c, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes: results of a randomized trial and meta-analysis assessing the effectiveness of systematic screening. *Trials* 2011; 26:12-23.
17. Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using singlephoton emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:57–62.
18. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, Cohen I, Shaw LJ, Germano G, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans: What is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1329–40.
19. <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11/4e423.htm?wwbnum=1604>. Erişim tarihi:30.05.2013
20. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854–865.

21. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419–430.
22. [http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11/8\\_tbl2.htm](http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11/8_tbl2.htm) . Erişim tarihi: 30.05.2013
23. <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k06/566e1.htm?wbunm=1305> . Erişim tarihi: 30.05.2013
24. Anderson TJ, Gregoire J, Hegele RA, et al. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Canad J Cardiol* 2013; 29:151-66.
25. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346:793-801.
26. Balady GJ, Larson MG, Vasan RS, Leip EP, O'Donnell CJ, Levy D. Usefulness of exercise testing in the prediction of coronary disease risk among asymptomatic persons as a function of the Framingham Risk Score. *Circulation* 2004;110:1920-5.
27. Pakkal M, Raj V, McCann G. Non-invasive imaging in coronary artery disease including anatomical and functional evaluation of ischaemia and viability assessment. *Br J Radiol* 2011; 84:280-95.
28. Den Ruijter HM, Peters SA, Anderson TJ, et al. Common carotid intima-media thickness measurements in cardiovascular risk prediction: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 308:796-803.
29. Azavedo JC, Ferreira DS, Vieira FC, et al. Correlation between Myocardial Scintigraphy and CT Angiography in the Evaluation of Coronary Disease . *Arq Bras Cardiol* 2013; 100:238-45.
30. Sabotka PA, Gibson RE, Burns HD, et al. Clinical applications of cardiovascular nuclear medicine. In: Robert E. Henkin, Mark A. Boles, Carry L. Dellehay. *Nuclear medicine*. USA: Mosby-year Book, 1996:611-798.
31. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH. *The Requisites Nucleae Medicine* 3th ed. Philadelphia: Elsevier, 2006:450-507.
32. Palmer EL, Scott JA, Strauss HW. Cardiovascular imaging. In: Bralow L. *Practical Nuclear Medicine*. Philadelphia: W. B Saunders company 1992:78-96.

33. Udelson JE, Leppo JA. Single Photon Myocardial Perfusion Imaging and Exercise Radionuclide Angiography in the Detection of Coronary Artery Disease. In: Murray IPC, Ell PJ. Nuclear Medicine In Clinical Diagnosis and Treatment. USA: h.William Strauss, 1994:1129-56.
34. Piwnica-Worms DP, Kronauge JF, LeFurgey A, et al. Mitochondrial localization and characterization of <sup>99</sup>Tc-SESTAMIBI in heart cells by electron probe X-ray microanalysis and <sup>99</sup>Tc-NMR spectroscopy. Magn Reson Imaging 1994; 12:641-52.
35. Maublant JC, Moins N, Gachon P, et al. Uptake of technetium-99m-tetroborate in cultured myocardial cells: comparison with Thallium-201 and <sup>99m</sup>Tc sestamibi J Nucl Med 1993; 34:255-59.
36. Schiepers C. Diagnostic Nuclear Medicine. 2th ed. New York: Springer, 2006:248-49.
37. Hesse B, Tagil K, Cuocolo A, et al. EANM/ESC procedural guidelines for myocardial perfusion imaging in nuclear cardiology. Eur J Nucl Med Mol Imag 2005; 32:855-97.
38. Bavelaar-Croon CDL, Atsma DE, Van der Wall EE, et al. The additive value of gated SPET myocardial perfusion imaging in patients with known and suspected coronary artery disease. Nucl Med Comm 2001; 22:45-55.
39. Dalia IY, DiFlippo PF, Steed JE, Cerqueira MD. Optimal SPECT processing and display: making bad studies look good to get the right answer. J Nucl Cardiol 2006; 13:85-66.
40. DePuey GE. Artifacts in SPECT myocardial imaging. In: DePuey GE, Garcia EV, Berman DS (eds). Cardiac SPECT imaging. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 201;213-62.
41. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. Diabetes Care 2004;27: 1954–1961.
42. Pagatsa G, Koltai MZ, Koseghy A, et al. Influence of diabetic state on coronary vasoregulation in myocardial hypoxia. Biomed Biochem Acta 1988; 47:279-84.

43. Peix A, Cabrera LO, Herez F, et al. Interrelationship between myocardial perfusion imaging coronary calcium score and endothelial function in asymptomatic diabetics and controls. *J Nucl Cardiol* 2011; 18:398-406.
44. Skorton DJ, Marcus ML, Schelbert H, et al. Goals of Cardiac Imaging. In: Marcus ML, Schelbert H, Skorton DJ, et al. *Cardiac Imaging*. Philadelphia: W.B Saunders company, 199:1-7.
45. Gimelli A, Rossi G, Landi P, et al. Stress/Rest Myocardial Perfusion Abnormalities by Gated SPECT: Still the Best Predictor of Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease. *J Nucl Med* 2009; 50:546-53.
46. Kiat H, Berman DS, Maddahi J. Comparison of planar and tomographic exercise thallium-201 imaging methods for the evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1989 ;13:613–616.
47. Berman DS, Kang X, Van Train KF, et al. Comparative prognostic value of automatic quantitative analysis versus semiquantitative visual analysis of exercise myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1987–1995.
48. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/ EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643–2653.
49. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al. 2010 ACCF/AHA Guideline for Assessment of Cardiovascular Risk in Asymptomatic Adults. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:20-103.
50. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes(UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321: 405–412
51. Tsang MW. The management of type2 diabetic patients with hypoglycaemic agents. *ISRN Endocrin* 2012; 2012:478120.
52. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010; 362:800–811.

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- A1C : Hemoglobin A1C
- ADA : American Diabetes Association  
( Amerikan Diyabet Derneği )
- APG : Açlık plazma glukozu
- EF : Ejeksiyon fraksiyonu
- EKG : Elektrokardiyografi
- EKO : Ekokardiyografi
- FDA : Food Drug Administration  
( Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi )
- HT : Hipertansiyon
- HK : Hiperkolesterolemi
- IFG : Impaired fasting glucose  
( Bozulmuş açlık glukozu )
- IGT : Impaired glucose tolerance  
( Bozulmuş glukoz toleransı )
- KAH : Koroner arter hastalığı
- MDR1 : Multidrug rezistans geni
- MPS : Miyokart perfüzyon sintigrafisi
- OGTT : Oral glukoz tolerans testi
- Pgp : P glikoproteini
- SDS : Summed difference score  
( Toplam değişim skoru )
- SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography  
( Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi )
- SRS : Summed rest score  
( Toplam istirahat skoru )
- SSS : Summed stress score  
( Toplam stres skoru )

## ŞEKİLLER VE RESİMLER DİZİNİ

Şekiller	Sayfa No
<b>Şekil 1</b> (Radyofarmasötiklerinin zaman-akım eğrisine göre tutulumları)	24
<b>Resimler</b>	
<b>Resim 1.</b> (46 yaşında, 3 yıldır diyabeti olan semptomatik kadın hastanın normal MPS görüntüsü)	49
<b>Resim 2.</b> (63 yaşındaki kadın hastanın normal Gated MPS sonuçlarının kantitatif analiz görüntüleri)	50
<b>Resim 3.</b> (Bilinen kardiyak öyküsü olmayan 73 yaşındaki erkek hastanın geniş perfüzyon defektleri izlenen stres ve istirahat MPS görüntüsü)	51
<b>Resim 4.</b> (59 yaşında ve 26 yıldır bilinen diyabeti olan erkek hastanın apeks ve anteroseptal iskemi izlenen MPS görüntüleri)	52
<b>Resim 5.</b> (Bilinen MI öyküsü olan ve MPS' de sabit perfüzyon defekti izlenen hastanın perfüzyon görüntülerinin kantitatif analizi)	53
<b>Resim 6.</b> (69 yaşında bilinen kardiyak patolojisi olmayan erkek hastanın iskemi tespit edilen MPS sonuçlarının kantitatif analizi)	54
<b>Resim 7.</b> (Perfüzyon bozukluğu olmadan kalp yetmezliği gelişen 51 yaşındaki diyabetik hastanın Gated MPS sonuçlarının kantitatif analizi)	55

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 1</b> ( Diyabetin tanı kriterleri )	10
<b>Tablo 2</b> ( Avrupa nükleer tıp derneğinin uygulama klavuzuna göre birim aktivite başına alınan dozlar)	27
<b>Tablo 3</b> ( Farmakolojik stres ajanlarının yan etkileri)	31
<b>Tablo 4</b> ( perfüzyon defektlerinin skorlaması-sınıflaması)	37
<b>Tablo 5</b> ( Demografik veriler )	43
<b>Tablo 6</b> ( Diyabet gruplarında A1C ve APG düzeyleri )	44
<b>Tablo 7</b> ( MPS' de SRS ve SSS değerleri )	46
<b>Tablo 8</b> ( Stres Gated MPS ve EKO ile elde edilen EF değerleri )	46
<b>Tablo 9</b> ( Tanı süresine göre diyabet gruplarında MPS normal ve anormal izlenen hastaların verileri )	48