

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**TIP 2 DİYABETİK HASTALARIN KORONER ARTER
HASTALIĞI YÖNÜNDEN GATED SPECT MİYOKARD
PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Fatih Çolak

**NÜKLEER TIP ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Mustafa YILDIZ**

ISPARTA - 2013

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitim süresince bilgi ve deneyimleri ile yetişmemde büyük katkıları bulunan Anabilim Dalı Başkanımız ve Tez Danışman hocam Sayın Prof. Dr. Mustafa YILDIZ'a, ihtisas sürem boyunca eğitimimde katkıları olan değerli hocam Sayın Doç.Dr. Sevim Süreyya ÇERÇİ'ye,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyf aldığım ve mutluluk duyduğum mesai arkadaşlarım Dr.Aslıhan İLHAN'a ve Dr.Mehmet ERDOĞAN'a,

Çalışma ortamımızda her zaman bana güler yüz gösteren ve ellerinden gelen yardımı esirgemeyen teknisyen arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve Anabilim Dalımızda görevli tüm personelimize,

Bugünlere gelmemde en büyük payı olan, bana sonsuz güven, destek ve moral veren değerli babam, annem ve kardeşlerime sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatih ÇOLAK

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
RESİMLER DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Diabetes Mellitus (DM)	2
2.1.1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri	2
2.1.2. Diabetes Mellitus Fizyopatolojisi	3
2.1.3. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları	3
2.2. Koroner Arter Hastalığı (KAH)	4
2.2.1. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	5
2.2.1.1. Lipid Risk Faktörleri	6
2.2.1.2. Hipertansiyon (HT)	6
2.2.1.3. Sigara Kullanımı	7
2.2.1.4. Obezite	7
2.2.1.5. Metabolik Sendrom	8
2.2.1.6. Yaş ve Cinsiyet	9
2.2.1.7. Aterojenik Diyet.....	9
2.2.1.8. Ailesel Predispozisyon	9
2.2.1.9. Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein (hs-CRP).....	9
2.3. Diyabet ve Koroner Arter Hastalığı	10
2.4. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Kullanılan Yöntemler	13
2.4.1. Elektrokardiyografi (EKG)	13
2.4.2. Ekokardiyografi (EKO).....	14
2.4.3. İnvasküler Ultrasonografi (İVUS)	14
2.4.4. Çok Kesitli Spiral Bilgisayarlı Tomografi (ÇKBT).....	14
2.4.5. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme	15

2.4.6. Koroner Anjiyografi (KA)	15
2.4.7. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi (MPS)	16
2.4.7.1. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi Endikasyonları (68).....	17
2.4.7.2. MPS’de Kullanılan Radyofarmasötikler	17
2.4.7.3. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinde Uygulanan Stres Testleri	19
2.4.7.4. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi Görüntüleme Teknikleri	21
2.4.8. Miyokard perfüzyonunun Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile değerlendirilmesi.....	24
3. MATERYAL ve METOD	25
4. BULGULAR.....	27
5. TARTIŞMA	40
SONUÇ.....	46
ÖZET.....	47
SUMMARY	48
KAYNAKLAR	49

KISALTMALAR

DM	: Diabetes Mellitus
HT	: Hipertansiyon
HL	: Hiperlipidemi
hsCRP	: High sensitif C-reaktif protein
KA	: Koroner anjiografi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
Mİ	: Miyokard infarktüsü
MPS	: Miyokard perfüzyon sintigrafisi
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
SMİ	: Sessiz miyokard iskemisi
SPECT	: Single photon emission tomography
VKİ	: Vücut kitle indeksi
YAF	: Yavaş akım fenomeni

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Diabetes mellitus tanı kriterleri (ADA 2011).....	2
Tablo 2. Erişkinlerde kan basıncı (KB) sınıflaması	6
Tablo 3. VKİ'ne göre obezite sınıflaması	7
Tablo 4. hsCRP düzeylerine göre kardiyovasküler risk belirlemesi	10
Tablo 5. Grupların cinsiyete göre karşılaştırması.....	28
Tablo 6. Grupların HT tanısı oranlarına göre karşılaştırması.....	29
Tablo 7. Grupların hiperlipidemi tanısı oranlarına göre karşılaştırması	29
Tablo 8. Grupların sigara kullanım oranlarına göre karşılaştırması.....	29
Tablo 9. Grupların KAH aile öyküsü varlığına göre karşılaştırması.....	30
Tablo 10. Grupların vücut kitle indeksine göre karşılaştırması	30
Tablo 11. Grupların HbA1c değerlerine göre karşılaştırması	31
Tablo 12. Grupların hsCRP değerlerine göre karşılaştırması.....	32
Tablo 13. Grupların yaş, diyabet süresi, AKŞ ve lipid profiline göre karşılaştırması	33
Tablo 15. MPS normal olarak değerlendirilen hastaların demografik bilgileri.....	37
Tablo 16. MPS'nde perfüzyon defekti izlenen hastaların demografik bilgileri	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Diyabetin kardiyovasküler komplikasyon gelişim fizyopatolojisi	11
Şekil 2. Ventrikül duvarlarının SPECT kesitlerinde şematik görünümü.	22
Şekil 3. Polar haritada izlenen kalp duvarları ve koroner arter dağılımı	23

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Gated SPECT MPS'nde iskemi görüntüsü.....	35
Resim 2. Gated SPECT MPS'nde infarkt görüntüsü.....	33
Resim 3. Gated SPECT MPS polarmap görüntüsü	36
Resim 4. Gated SPECT MPS 4DM görüntüsü	34

1. GİRİŞ

Diabetes mellitus (DM) insülin eksikliği ya da insülin direncine bağlı oluşan ve hiperglisemi ile kendini belli eden karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozuklukları ile karakterize kronik metabolik bir hastalıktır. DM miyokard hasarını koroner makrovasküler hastalık, otonomik disfonksiyon, diyabetik kardiyomiyopati ve koroner mikrovasküler hastalıklara yol açarak oluşturmaktadır. Koroner arter hastalığı (KAH) riski diyabetik hastalarda normal popülasyona göre daha sıktır, daha erken yaşta görülmektedir ve prognozu daha kötüdür (1). Diyabetik erkeklerde kardiyovasküler mortalite 2-3 kat, diyabetik kadınlarda 3-5 kat artmıştır. Tüm diyabetik hasta ölümlerinin %70-80'inden kardiyovasküler hastalıklar sorumludur ve bu ölümlerin dörtte üçü koroner arter hastalığına bağlıdır (2,3). Bu nedenle 'National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III' (NCEP, ATP III) diyabeti koroner arter hastalığı (KAH) eşdeğeri olarak kabul etmiştir (4). Diyabet ve eşlik eden diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin kardiyovasküler risk artışına katkısı göz önüne alındığında; Tip 2 DM'un oluşumuna neden olan faktörlerin elimine edilmesi, ateroskleroza neden olan diğer risk faktörlerinden hipertansiyon ve hiperlipideminin tedavisi ve sıkı kan şekeri regülasyonu koroner kalp hastalıkları ve diğer aterosklerotik komplikasyonları büyük ölçüde engelleyecektir.

Bu çalışmada koroner arter hastalığı tanısı olmayan Tip 2 diyabetik hastaları KAH varlığı yönünden miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) ile değerlendirmek; yaş, cinsiyet, diyabet süresi, hipertansiyon, lipid profili, sigara kullanımı, aile öyküsü, vücut kitle indeksi (VKİ), HbA1c ve yüksek duyarlı C-reaktif protein (hsCRP) gibi parametrelerle iskemik kalp hastalığı arasındaki ilişkiyi incelemek ve diyabetik hastalardaki KAH'nın tespitinde miyokard perfüzyon sintigrafisinin (MPS) yeri, avantaj ve dezavantajlarını belirlemek amaçlanmıştır. Bu amaçla önceden KAH tanısı olmayan ve miyokard iskemisi araştırılması amacıyla kliniğimize gelen Tip 2 DM'lu hastalara MPS tetkiki uygulanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Diabetes Mellitus (DM)

DM insulinin mutlak veya göreceli eksikliği ya da insulin direnci nedeniyle oluşan, hiperglisemi ile kendini belli eden karbonhidrat, yağ ve protein metabolizma bozuklukları ile karakterize, etyolojisinde birden fazla faktörün rol oynadığı kronik metabolik bir hastalıktır (5). Tip 1 diyabette mutlak insulin eksikliği vardır. Hastaların %90'ında otoimmün (Tip 1A), %10 kadarında nonotoimmün (Tip 1B) β hücre yıkımı söz konusudur. Tip 2 diyabette ise başlangıçta, sıklıkla obezite ile ilişkili veya ilişkisiz olarak insulin direnci bulunmaktadır. Diyabetli hastaların %5-10'unu Tip 1, %90-95'ini Tip 2 diyabetik hastalar oluşturmaktadır (6,7).

2.1.1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

American Diabetes Association (ADA) 2011 klavuzunda diyabet tanı kriterleri şu şekilde özetlenmiştir (tablo 1).

Tablo 1. Diabetes mellitus tanı kriterleri (ADA 2011)

	Aşık DM	İzole BAG	İzole BGT	BAG + BGT
Açlık Plazma Glukozu (≥ 8 st açlıkta)	≥ 126 mg/dl	100-125 mg/dl	< 100 mg/dl	100-125 mg/dl
OGTT 2.st Plazma glukozu (75mg glukoz)	≥ 200 mg/dl	< 140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl
Rastgele Plazma Glukozu	≥ 200 mg/dl + Diyabet semptomları	-	-	-
HbA1c	$\geq \% 6.5$ (≥ 48 mmol/mol)	-	-	-

BAG: Bozulmuş açlık glukozu, BGT: Bozulmuş glukoz toleransı, OGTT: Oral glukoz tolerans testi

2.1.2. Diabetes Mellitus Fizyopatolojisi

Tip 2 DM aşağıdaki sıra ile gelişen üç patofizyolojik fenomen ile karakterizedir.

1. İnsülin duyarlılığında azalma ve insülin direnci
2. Göreceli insülin yetersizliği ile birlikte pankreas beta hücrelerinin fonksiyon bozukluğu
3. Karaciğerde glikoz üretiminde artış

İnsülin direnci henüz bilinmeyen genetik defektlerle birlikte, çevresel etmenlerin etkisi ile gelişir. Çevresel etmenlerden en önemlileri de obezite ve fiziksel inaktivedir. Hücre-reseptör defektine bağlı olarak organizmanın ürettiği insülinin kullanımında ortaya çıkan sorunlar nedeniyle glukoz hücre içine absorbe edilip enerji olarak kullanılamaz. Periferik dokularda insülinin etkisi yetersizdir ve bu dokularda glukoz tutulumu azalmıştır. Pankreas, artan kan glukoz düzeyine yanıt olarak yeteri kadar insülin salgılayamaz. İnsülin salınımının azalması ile glukoneogenez hızlanarak, glikojenoliz üzerindeki baskı azalmaktadır. Sonuç net etki, karaciğerden glukoz salınımının artmasıdır. Hepatik glukoz yapımı artışında insülin sekresyon defekti ve sabaha karşı daha aktif olan kontr-insülinler sistem hormonları (kortizol, büyüme hormonu ve adrenalin) sorumludur. Bu patofizyolojik bozukluklar dizisi sonrasında hiperglisemi gelişmektedir.

Genellikle insülin direnci tip 2 diyabetin öncesinden başlayarak uzun yıllar tabloya hakim olmakta, insülin sekresyonunda ciddi azalma ise diyabetin ileri dönemlerinde veya araya giren hastalıklar sırasında ön plana çıkmaktadır.

2.1.3. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları

DM'un seyri sırasında akut veya kronik komplikasyonlar görülebilir. Bu komplikasyonlar diabetik hastalarda en önemli mortalite ve morbidite nedenleridir.

1) Akut Komplikasyonlar

- a. Diyabetik ketoasidoz
- b. Hiperosmolar nonketotik koma
- c. Laktik asidoz

d. Hipoglisemi

2) Kronik Komplikasyonlar

a. Mikrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik nefropati
- Diyabetik nöropati
- Diyabetik retinopati

b. Makrovasküler komplikasyonlar

- Diyabetik kalp hastalığı
- Periferik arter hastalığı
- Serebrovasküler hastalık

Mikrovasküler komplikasyonlar tip 1 diyabetikler için ana problemi oluştururken, tip 2 diyabetikler için iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik arter hastalığı gibi makrovasküler komplikasyonlar morbidite ve mortalitenin ana sebebidir (8).

2.2. Koroner Arter Hastalığı (KAH)

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Yapılan çalışmalar KVH'dan ölüm oranının 1990 ve 2020 yılları arasında, %28'9'dan %36.3'e yükseleceğini göstermektedir (9).

KAH kalp kasının, çeşitli sebeplere bağlı olarak beslenememesi sonucu ortaya çıkan bir hastalıktır. En sık rastlanan sebep, kalbi besleyen koroner damarların, damar sertliği olarak bilinen ateroskleroz nedeniyle tıkanma veya daralmasıdır.

Ateroskleroz belli bir genetik altyapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalıktır. Ateroskleroz batı dünyasında ölümlerin en sık nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü, aterosklerozun yakın gelecekte tüm dünyada ölümlerin birinci sebebi olacağını bildirmektedir (10).

2.2.1. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalıklarının önlenmesi (primer koruma), belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) açısından son derece önemlidir.

Koroner arter hastalığı risk faktörleri ilk defa Framingham Kalp çalışması ile 1948 yılında ortaya çıkartılmıştır. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) Yetişkin Tedavi Panelinde (ATP III), KAH risk faktörlerini şu şekilde sınıflandırmıştır (11).

1) **Lipid risk faktörleri** (Yüksek total kolesterol, LDL-kolesterol, Trigiliserid, HDL düşüklüğü, Aterojenik dislipidemi)

2) **Nonlipid risk faktörleri**

A) Modifiye edilebilen risk faktörleri

- Hipertansiyon
- Sigara kullanımı
- Diabetes mellitus
- Fazla kiloluluk/Obezite
- Fiziksel inaktivite
- Aterojenik diyet
- Trombojenik / hemostatik durum

B) Modifiye edilemeyen risk faktörleri

- Yaş
- Erkek cinsiyet
- Ailede erken KAH öyküsü

Koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörleri

- Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55)
- Ailede erken KAH öyküsü
- Sigara kullanımı
- Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mm Hg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
- Düşük HDL kolesterol (HDL < 40 mg/dl)

- Yüksek LDL kolesterol (LDL \geq 130 mg/dl)

Koroner arter hastalığı için yeni risk faktörleri

- C-reaktif protein
- Fibrinojen
- Homosistein
- Lipoprotein (a)
- Küçük LDL partikülleri

2.2.1.1. Lipid Risk Faktörleri

Yüksek TG, LDL kolesterol düzeyleri ile düşük HDL kolesterol düzeyleri kombinasyonu aterojenik dislipidemi olarak tanımlanır ve KKH patogenezinde yardımcı bir faktör olarak artan bir öneme sahiptir (12). Tip 2 diyabetli hastalar çoğunlukla dislipidemiktir ve bu durum hızlanmış koroner ateroskleroza önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır. Diyabetik dislipideminin karakteristik özellikleri serum TG düzeyi yüksekliği, HDL kolesterol düzeyi düşüklüğü ve küçük, yoğun LDL-kolesterol partiküllerinde artıştır. Diyabetteki lipid profili iskemik kalp hastalıklarıyla yakın ilişkilidir. Özellikle küçük yoğun LDL'nin iskemik kalp hastalığının prediktörü olduğu yapılan prospektif çalışmalarla ortaya konmuştur (13).

2.2.1.2. Hipertansiyon (HT)

Günümüzde sistolik kan basıncının 140 mmHg, diyastolik kan basıncının da 90 mmHg veya üzerinde olması ya da kişinin antihipertansif ilaç kullanıyor olması hipertansiyon olarak tanımlanır. Erişkinlerde kan basıncı sınıflaması tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Erişkinlerde kan basıncı (KB) sınıflaması

	Sistolik KB mmHg	Diyastolik KB mmHg
Normal	<120	ve <80
Prehipertansiyon	120-139	veya 80-90
Evre 1 hipertansiyon	140-159	veya 90-99
Evre 2 hipertansiyon	\geq 160	veya \geq 100

Hipertansif hastalar KAH gelişimi açısından daha büyük bir riske sahiptir (14,15). HT kadın ve erkekte akut miyokard infarktüsü riskini 2-3 kat artırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme reinfarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 oranında artırmaktadır (16). Bu nedenle HT'un kontrol altında tutulması KAH ve diğer komplikasyonlar açısından oldukça önemlidir.

2.2.1.3 Sigara Kullanımı

Sigara kullanımı ve koroner kalp hastalıkları arasındaki ilişki ilk olarak Amerika'da 1940 yılında Mayo klinik tarafından gösterilmiştir (17). Sigara kullanımına bağlı ölümlerin yaklaşık yarısı KAH'lardan olmaktadır. Sigaranın bırakılması koroner kalp hastalığı riskini belirgin olarak azaltmaktadır ve sigaranın bırakılmasından sonra 1 yıl içinde MI riski yarıya yakın azalırken, 3-4 yıl içinde hiç sigara içmemiş kişilere benzer oranda olmaktadır (18).

2.2.1.4. Obezite

Obezite vücutta aşırı miktarda yağ birikimi ve depolanması durumu olarak tanımlanmaktadır. Tüm dünyada prevalansı gittikçe artan ve birçok ülkede epidemik boyutlara ulaşan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Obezitenin klinik olarak tanımlanabilmesi için vücut kitle indeksi (VKİ) en sık kullanılan parametredir. VKİ kilogram olarak hesaplanan vücut ağırlığının metre olarak hesaplanan boyun karesine oranlanması (kg/m^2) ile elde edilir. VKİ'ne göre obezite sınıflaması tablo 3'te gösterilmiştir.

Tablo 3. VKİ'ne göre obezite sınıflaması

Sınıflama	Vücut kitle indeksi (kg/m^2)
Zayıf	<18.5
Normal kilolu	18.5-24.9
Kilo fazlalığı veya preobez	25-29.9
Evre I obez	30-34.9
Evre II obez	35-39.9
Evre III obez (morbid obez)	>40

Obezite sıklıkla insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, artmış LDL kolesterol ve protrombotik faktörler ve sol ventrikül hipertrofisi ile birliktelik gösterir. Obeziteyle, HT ve kalp hastalığı riski artmaktadır. Dolaşan kan hacminin artması, artmış vazokonstrüksiyon ve kalp atım hacmindeki artış obezitede HT gelişiminde rol oynamaktadır. Serbest yağ asitlerinin vazokonstrüksiyonu arttırdığı ve nitrik okside bağlı damar gevşemesini azalttığı, yine artmış sempatik aktivitenin bu duruma katkıda bulunduğu belirtilmektedir. Hiperinsülinemiye bağlı olarak böbrek sodyum artması da obez kişilerde kan basıncının yükselmesine yol açmaktadır. Kilolu kişilerde HT varlığında ventrikül duvar kalınlığı, kalp boşluklarının hacmi ve bunun sonucunda kalp yetmezliği riski artmaktadır (19-21). Sonuç olarak obezite KKH için önemli bir risk faktörü ve tüm sebeplere bağlı ölümlerde artışa neden olan ciddi bir hastalıktır (22).

2.2.1.5. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya DM, dislipidemi, HT ve KAH gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. Metabolik sendrom olan kişilerde KAH riski 2-3 kat artmaktadır (23). Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği metabolik sendrom tanı kriterleri aşağıdaki gibidir (24).

Aşağıdakilerden en az biri:

- Diabetes mellitus veya
- Bozulmuş glukoz toleransı veya
- İnsülin direnci

ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
- Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)

2.2.1.6. Yaş ve Cinsiyet

KAH insidansı ve prevalansı yaş ile artar, böylece yaş en önemli risk faktörü olarak düşünülebilir (25). Aterosklerozun erken lezyonlarının çocukluk çağında ortaya çıkmasına rağmen klinik olarak aşikar hastalığın görülmesi ileri yaşlarda artar. Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri KAH için güçlü bir risk faktörüdür (26).

2.2.1.7. Aterojenik Diyet

Diyet KVH riskinin önemli bir belirleyicisidir. Epidemiyolojik veriler kolesterolden ve hayvansal yağlardan zengin diyet tüketen toplumlarda koroner kalp hastalığı oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir (27). Diyetin ateroskleroz ve KVH'nın gelişmesi üzerindeki etkisi, kısmen, diyetdeki yağların plazma LDL kolesterol düzeyi üzerindeki etkileri aracılığıyla gerçekleşir. Yapılan araştırmalarda kolesteroldeki %1 düşüşün hastalık riskini %2 düşürdüğü hesaplanmıştır (28).

2.2.1.8. Ailesel Predispozisyon

Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece bir yakında erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken koroner arter hastalığı gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3- 1,6 kat artırmaktadır (29).

2.2.1.9. Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein (hs-CRP)

İnflamasyonun aterosklerotik hastalık patogenezindeki rolü anlaşıldıktan sonra, dolaşımdaki inflamasyon belirteçlerinin tayin edilmesinin KVH'ların erken tanısında fayda sağlayacağı belirtilmiştir (30). Bu amaçla C-reaktif protein (CRP) aterosklerotik damar hastalığı riskinin belirlenmesinde diğer risk faktörleriyle birlikte kullanılmaya başlanmış, ayrıca aterosklerotik damar hastalığı prognozunun saptanmasında uygulama alanı bulmuştur (31,32). CRP inflamasyonun nonspesifik bir göstergesidir. İnflamasyon, enfeksiyon, malignensi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durum serum CRP düzeylerinde artışa yol açar. CRP yıllarca doku hasarı ve inflamasyonun teşhisinde kullanılmasına rağmen, son yıllarda ateroskleroz ve akut

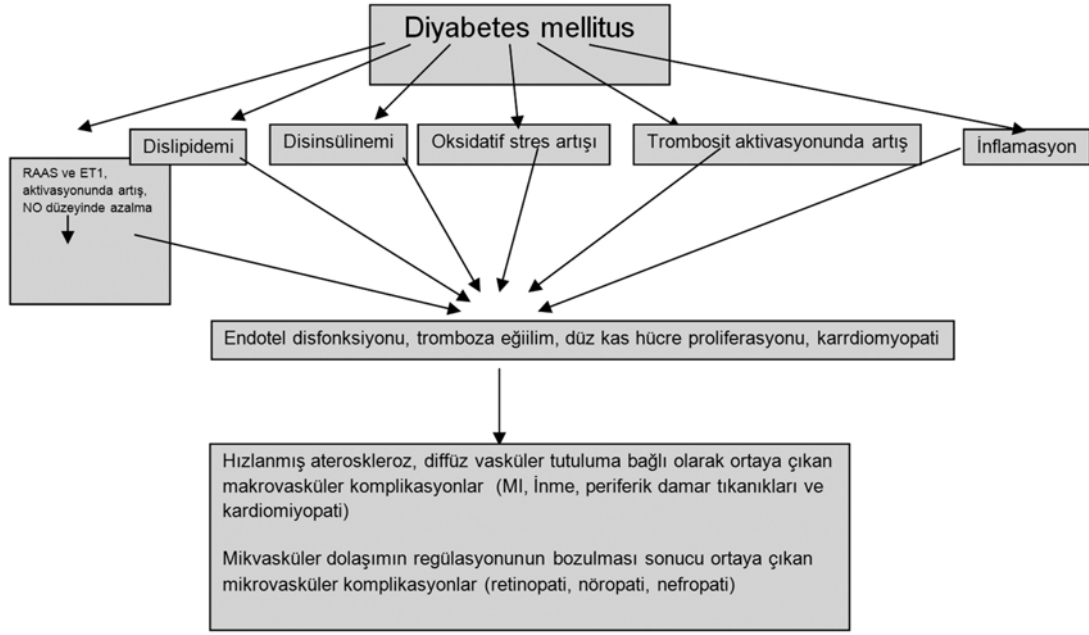
koroner sendromların gelişiminde inflamasyonun rolünün daha iyi anlaşılması ile birlikte KVH riskinin belirlenmesinde de kullanılmaya başlanmıştır. Fakat bu alanda CRP'nin kullanılabilmesi için daha hassas olan yüksek duyarlı CRP (high sensitivity-CRP, hsCRP) ölçüm metodları geliştirilmiştir. 2003 yılında Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından, hsCRP ölçümünün inflamasyonun sensitif bir göstergesi olduğu ve kardiyovasküler risk değerlendirmesinde diğer kanıtlanmış risk faktörlerine ilave edilebileceği açıklanmıştır. Amerikan Kalp Cemiyetinin (AHA) hs-CRP düzeylerine göre kardiyovasküler risk belirlemesi tablo 4'te gösterilmiştir (33).

Tablo 4. hsCRP düzeylerine göre kardiyovasküler risk belirlemesi

hs-CRP düzeyi	Kardiyovasküler risk
<1 mg/L	Düşük risk
1-3 mg/L	Orta risk
>3 mg/L	Yüksek risk

2.3. Diyabet ve Koroner Arter Hastalığı

DM kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde en önemli risk faktörleri arasındadır (34). Diyabetik hastalarda kardiyovasküler olaylara neden olan fizyopatolojik bağlantılar son derece karmaşık bir yapıya sahiptir ve tam olarak anlaşılammıştır. Bununla birlikte diyabetik hastalarda oluşan endotel disfonksiyonu ve hızlanmış aterosklerozun kardiyovasküler komplikasyonların oluşumunda anahtar rol oynadığı düşünülmektedir (35,36). Diyabetik hastalarda kardiyovasküler komplikasyon gelişim fizyopatolojisi şekil 1'de gösterilmiştir (37).



Şekil 1. Diyabetin kardiyovasküler komplikasyon gelişim fizyopatolojisi

Diyabetik hastalarda makrovasküler komplikasyon gelişiminde hızlanmış ateroskleroz en önemli etkidir (38). Diyabet ve bozulmuş glukoz toleransına genelde metabolik sendrom komponenti olarak veya olmadan sıklıkla eşlik eden hiperlipidemi, hipertansiyon ve obezite gibi diğer kardiyovasküler risk faktörleri diyabetteki hızlanmış ateroskleroz ve kardiyovasküler risk artışına katkıda bulunmaktadır. DM’da hiperglisemi ve ilişkili pek çok faktör kardiyovasküler risk artışından sorumludur.

Kan şekeri glukoz toleransının bozulduğu erken evrelerden başlayarak kardiyovasküler risk artışına yol açmaya başlar (39). United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) çalışmasında Tip 2 DM hastalarında HbA1c’de %1.0 azalma mikrovasküler komplikasyonlarda %25, MI insidansında %16 azalma ile sonuçlanmıştır (40).

Tip 2 DM’da serbest yağ asitlerinin insülin direnci nedeni ile periferik dokularca alınamaması ve artmış yağ dokusundan fazla miktarda serbest yağ asidinin karaciğere dönüşü diyabetik dislipideminin temelini oluşturur. Karakteristik olarak diyabetik hastalarda TG değerleri yükselmekte, HDL düşmekte ve aterojenik küçük ve dens LDL kolesterol partikülleri artmaktadır. Küçük LDL partikülleri daha kolay

ve daha güçlü olarak arteriyal duvarlara penetre olabilmekte ve daha fazla oksidatif hasar kapasitesine sahip olmaktadır. Bununla birlikte okside LDL immun sistem tarafından da yabancı cisim olarak algılanmakta ve vasküler yapılara lokosit göçünü hızlandırmaktadır. Dislipidemi ateroskleroza hızlandırmakla beraber, endotelin disfonksiyonuna da neden olmaktadır (41). Bunlara bağlı olarak da endotel hücrelerinde ve düz kas hücrelerinde proliferasyon tetiklenmektedir.

Diyabetik hastalarda önemli bir fizyopatolojik süreç de LDL partiküllerinin glikolizasyonudur. Glikolizasyonla birlikte LDL partiküllerinin ömrü uzamakta ve daha aterojenik hale gelmektedir. Ayrıca hiperglisemi arter duvarında doğrudan da nitrik oksit salınmasını inhibe etmekte ve buna bağlı olarak da vasküler yapılarda trombosit aktivasyonu, trombogenez ve inflamasyon oluşmaktadır (36). Ortaya çıkan pıhtılaşma kolaylığı, makrovasküler patolojik olayların gelişiminde önemli bir yer tutmaktadır (35). Tüm bu etkenler sonucunda diyabetik hastaların %80'inden fazlasında tromboza bağlı ölümler gerçekleşmektedir (42,43).

DM'da kardiovasküler sistemi etkileyen diğer bir önemli fizyopatolojik mekanizma da bağışıklık sisteminin aktive olmasıdır. Bunun sonucunda yavaş seyirli, kronik bir inflamasyon gelişir. Özellikle obez diyabetiklerde TNF- α , IL1, PAI-1 gibi adipokinler artarak inflamasyonu tetikler. Ayrıca artmış inflamatuvar yanıtla bağlı artan lökosit sayısı da oksidatif stresin artışına katkı sağlar. Sonuç olarak artmış inflamatuvar yanıt insülin rezistansına ve endotel disfonksiyonuna neden olarak, kardiyovasküler komplikasyon gelişimine katkı sağlar (39).

Miyokarda gelen oksijenin yetersiz kaldığı durumlarda angina pectoris veya ekivalanları olmaksızın iskeminin laboratuvar bulgularının tespit edilmesi durumu sessiz miyokard iskemisi (SMİ) olarak adlandırılmaktadır. Kemp ve Ellestad'ın yaptıkları bir çalışmada egzersiz testi uyguladıkları bir kısım hastada ST depresyonu olmasına rağmen angina pectoris gelişmediğini tespit etmişler ve SMİ'ne dikkat çekmişlerdir (44). Diyabetli hastalarda semptom olmaksızın KAH veya MI oldukça sık olarak görülmektedir. Diyabeti olmayan populasyonda sessiz iskemi sıklığı %1-4 arasında bildirilirken, diyabeti olan populasyonda bu sıklık %10-30 oranında bildirilmektedir. Milan Ateroskleroz ve Diyabet Çalışmasında (MISAD) 925 tip 2 diyabetli ve semptomu olmayan hastanın % 12' sinde, stres testi sırasında iskemiyle

uyumlu ST depresyonu olduğu saptanmıştır ve bu hastaların yaklaşık yarısında KAH göstergesi olan nükleer görüntüleme sonuçları mevcuttur (45). Asemptomatik KAH'nın fizyopatolojisinde ön planda kalbe giden duyu liflerinin tutulduğu otonomik nöropati suçlanmaktadır. Sessiz MI'a bağlı ölen diyabetik hastalarda yapılan otopsilerde intrakardiyak sempatik ve parasempatik liflerde tipik ve diyabetik nöropatik değişikliklerin olduğu tespit edilmiştir (46). Anginanın algılanma eşiği diyabetik olmayanlara kıyasla diyabetik hastalarda uzamaktadır. Ağrının algılanmasındaki bu gecikme otonomik sinir fonksiyonundaki bozukluk ile ilişkilidir (47). SMI'nin varlığı diyabetli hastalarda hayatta kalımı etkileyen ve prognozu kötüleştiren önemli bir faktördür ve kalp hastalığına bağlı ölümlerin 3 kat artışına neden olur.

2.4. Koroner Arter Hastalığı Tanısında Kullanılan Yöntemler

2.4.1. Elektrokardiyografi (EKG)

Kalpte oluşan elektriksel aktivitenin elektrodlar aracılığı ile vücut yüzeyinden kaydedilmesidir. İstirahat EKG'si üç damar hastalığı olan bireylerde normal olabileceği gibi herhangi bir koroner patolojiye sahip olmayan bireylerde de patolojik özellikler gösterebilir. Bu nedenle koroner arter hastalığı tanısı ve yaygınlığının belirlenmesinde yeri sınırlı bir tetkiktir (48).

Egzersiz Elektrokardiyografisi

Koroner arter hastalığı tanısında, yaygınlığı ile prognozunun değerlendirilmesinde, koroner arter hastalarının fonksiyonel kapasitelerinin değerlendirilmesinde ve tedavi etkinliğinin saptanmasında günümüzde yaygın olarak kullanılan önemli bir tetkiktir. Genellikle treadmill test uygulanmakla birlikte, bisiklet ergometrisi şeklinde de yapılabilir. En yaygın olarak modifiye Bruce protokolü uygulanmaktadır. Egzersiz sırasında herhangi bir derivasyonda J noktasından itibaren 2mm'den fazla ST segment çökmesi, anjina, pallor, siyanoz veya nefes darlığı gelişmesi, hipotansiyon gözlenmesi, EKG'de ventriküler taşı/bradiaritmi, bigemine veya trigemine ventriküler erken vuru (VEV) gelişmesi durumlarında test pozitif olarak değerlendirilir. Egzersiz testinin koroner arter hastalığı tanısındaki duyarlılığı %70, özgüllüğü ise %80 civarındadır (49).

2.4.2. Ekokardiyografi (EKO)

Ekokardiyografi proksimal koroner arterlerin görüntülenmesi, miyokard enfarktüsünün ve komplikasyonlarının, duvar hareket bozukluklarının, ventriküllerin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesi gibi çeşitli alanlarda kullanılan noninvaziv görüntüleme tekniğidir. Ekokardiyografi ile KAH ya da KAH'nın sol ventrikül diyastolik ve sistolik fonksiyonuna etkisine dair direkt veya dolaylı bilgiler edinilebilmektedir. Miyokard iskemisi başladığında ilk olarak miyokardın rölaksasyonu (diyastolik fonksiyonu) takiben kontraksiyonu (sistolik fonksiyonu) bozulur, iskemik EKG değişikliği ve anjina pektorisin gelişimi daha sonradır. Ciddi lezyonu olan koroner arterin çeşidine göre o koroner arterin beslediği miyokard segmentlerinde diyastolik ve/veya sistolik fonksiyon bozukluğu izlenir.

Sol ventrikül fonksiyonlarının en önemli ölçütlerinden biri olan ejeksiyon fraksiyonu (EF) ekokardiyografik diyastol sonu ve sistol sonu ventrikül volüm ölçümleri yardımı ile hesaplanabilmektedir. Normal EF değerleri sağ ventrikül için %45-60 ve sol ventrikül için %50-70 olarak kabul edilmektedir (50).

2.4.3. İnvaziv Ultrasonografi (İVUS)

İVUS invaziv bir prosedürdür. Küçük bir ultrason transdüser katater vasıtasıyla koroner arterin içinde ilerletilir. Kateter geri çekilerek koroner arter tabakalarının (intima, media ve adventisya) 360 derece enine kesitsel görüntüsü alınır. İVUS koroner arterdeki stenozu ve plağın morfolojik yapısını karakterize eder. En önemli klinik uygulaması koroner artere stent yerleştirilmesindedir. Plağın doku yapısını çok iyi gösterdiği için İVUS, koroner restenoziste neointimal hiperplaziyi ve lümeni tıkayan fibrotik dokuları oldukça başarılı bir şekilde gösterir (51).

2.4.4. Çok Kesitli Spiral Bilgisayarlı Tomografi (ÇKBT)

Koroner aterosklerozun erken evresinde damar duvarı lümeninde daralmaya yol açmadan kalınlaşır. Bu dönemde ateroskleroz başlamış olmasına karşın koroner anjiyografi tamamen normaldir (52). ÇKBT anjiyografi ile hem damar duvarı hem de koroner lümen değerlendirilerek lümeninde daralma yapmamış ateroskleroz tanınarak erken başlayacak tedavi ile hastalığın ilerlemesi durdurulabilir (53). ÇKBT' nin

anjiyografi ile kıyaslamalı yapılan çalışmalarda pozitif prediktivite değeri için duyarlılık %82 ile %100 özgünlük %78 ile %98 bulunmuştur. Negatif prediktivite değeri ise yüksek riskli koroner arter hastası grubunun orta derecede olduğunu göstererek %95-%97 olarak bulunmuştur (54).

2.4.5. Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme

Kardiyak manyetik rezonans görüntüleme, iskemik kalp hastalığının değerlendirmesinde, ventriküler fonksiyonun, kontraktıl rezervin ölçülmesi, miyokard iskemisinin varlığı ve yaygınlığının saptanması, miyokardiyal canlılığın değerlendirilmesi ve koroner arterlerdeki lüminal daralmaların görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Kardiyak manyetik rezonans inceleme noninvazif bir görüntüleme yöntemi olması yanı sıra, iyonizan radyasyon içermemesi, yüksek uzaysal rezolüsyonu ve görüntü kontrastı nedeni ile iskemik kalp hastalıklarının değerlendirmesinde önemli bir görüntüleme yöntemidir. Yapılan çalışmalarda kardiyak MR'da sensitivitenin % 65–86, spesifitenin ise % 88–97 arasında değiştiğini göstermiştir (55).

2.4.6. Koroner Anjiyografi (KA)

Koroner anjiyografi koroner arterlerin görüntülenmesinde altın standart olarak kabul edilen invaziv bir yöntemdir. Periferik bir arterden yerleştirilen kateterin koroner arter orijinine kadar ilerletilmesi ve kateter içerisinden verilen radyopak maddeler ile x-ray altında koroner arter lümen ve anatomisinin radyografik olarak görüntülenmesi prensibine dayanır (56). KA kalp boşluklarının, büyük damarların ve koroner arterlerin radyografik anatomisi, fizyolojisi ve fizyopatolojisi hakkında önemli bilgiler vermektedir (57). Koroner anjiyografinin en önemli avantajı yüksek spasiyal ve temporal rezolüsyonun yanı sıra aynı seansta tedavi edici girişimlerin de uygulanabilir olmasıdır. KA koroner arter görüntülenmesi dışında intrakoroner stent yerleştirilmesi, anjioplasti ve intrakoroner lizis gibi farklı tedavi seçenekleri amacıyla da kullanılabilir (58). KA koroner arterlerin intralüminal değerlendirmesini sağladığı için kısıtlı bir değerlendirme değildir ve koroner arter duvarları doğrudan gözlenemez. Bu işlem lümen daralması oluşmadan önceki erken KAH hakkında da bilgi vermez (59).

KA'de hastalığın yaygınlığı tek damar, iki damar, üç damar veya sol ana koroner arter hastalığı şeklinde tanımlanır. Hastalığın anlamlı olabilmesi için damar çapında %50'den fazla, bazılarında göre de %70 ve üzeri daralma olması gerektiği belirtilmiştir (60). Koroner arter lümeninde %50'den daha az bir daralmaya yol açan lezyonlar, hemodinamik açıdan önemli değildirler ama klinik olarak benign de değildirler. Bu lezyonlar akut veya kronik olarak ilerler. Koronerlerinde nonkritik lezyonu olan hastaların takiplerinde, koronerleri normal olanlara göre daha fazla kardiyovasküler olay yaşadıkları bilinmektedir (61).

2.4.7. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi (MPS)

Miyokard perfüzyon sintigrafisi, bölgesel miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesi için güçlü, invaziv olmayan ve yaygın kullanılan bir yöntemdir. MPS stres sonrasında ve istirahatte elde edilen iki ayrı sintigrafik çalışmanın karşılaştırılması esasına dayanan bir testtir (62). MPS koroner iskemiye (eğer varsa) indüklemek için sıklıkla stres (fiziksel ya da farmakolojik) ile birlikte yapılır. Kan akımı ile orantılı olarak miyokarda dağılacak olan bir radyofarmasötik, maksimum stres anında hastaya enjekte edilir. Stres ve istirahatte elde edilen iki ayrı görüntünün karşılaştırılmasıyla azalmış koroner rezervi olan bölgeler, dolayısıyla daralma ve stres ile ortaya çıkan iskemi gösterilmiş olur.

Normal stres MPS'ye sahip hastalarda en azından bir yıl içinde kardiyak olay riski %1'in altında kabul edilmektedir. Ancak farmakolojik stres tekniği uygulanmış ise bu oranın her yıl için %1.3-2.7 olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Buna ek olarak, hastanın ileri yaşı, bilinen koroner arter hastalığı, diyabet tanısı söz konusu ise hastaların ilk bir yıl içinde kardiyak ölüm ve miyokard infarktüsü geçirme riskinin %1'i aştığı gösterilmiştir (63).

Yapılan çalışmalar MPS'nin %90 duyarlılığa ve özgünlüğe sahip olduğunu göstermektedir (64,65). MPS'nin en fazla fayda sağladığı grup orta olasılıklı KAH riski taşıyan hasta grubudur ki bu gruptaki hastalar, atipik göğüs ağrısı olan veya şüpheli pozitif ya da gerçek pozitif egzersiz EKG'si olduğu halde semptomu olmayan veya tipik göğüs ağrısı olduğu halde normal egzersiz EKG'si olan hastalardır (65). MPS ile belirlenen perfüzyon defektinin yaygınlığı ve defekt şiddeti diğer testler ve klinikten daha güçlü bir prognoz göstergesidir (66). Özellikle gated

SPECT uygulaması ile birlikte perfüzyon ve fonksiyonun birlikte değerlendirilmesi prognostik değerini artırmıştır (67).

2.4.7.1. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi Endikasyonları (68).

- Miyokardiyal iskemi veya skarın varlığı, lokalizasyonu, yaygınlığı ve şiddetinin değerlendirilmesi
- Koroner anjiyografide saptanan koroner stenozun bölgesel perfüzyona etkisinin değerlendirilmesi
- Miyokard canlılığının değerlendirilmesi ve revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel düzelmenin ön görülmesi
- Miyokard enfarktüsü sonrası ve kardiyak dışı cerrahi öncesi risk ve prognoz değerlendirilmesi
- Koroner revaskülarizasyon işlemleri, yaşam tarzı değişikliği ve tıbbi tedavinin etkinliğinin izlenmesi
- İskemik - idiyopatik kardiyomiyopati ayırıcı tanısı
- Akut göğüs ağrısı sendromlarında koroner ve koroner dışı nedenlerin ayırt edilmesi

2.4.7.2. MPS'de Kullanılan Radyofarmasötikler

Talyum-201 (Tl-201): Tl-201 potasyum analogu gibi davranan ve ATP bağımlı Na-K kanallarından aktif olarak hücre içerisine alınan bir radyofarmasötiktir. İntravenöz enjeksiyon sonrası hızla hücre içine alınır ve hücre içine alımının %60'ı Na/K ATPaz sarkolemmal membran transport pompasıyla olur. Tl-201 kalp hücresi içerisinde maksimum konsantrasyona 5-15. dakikada ulaşır (69). Miyokardiyal kapiller yataktan ilk geçişte normal akım şartlarında %85 oranında miyokardiyal ekstraksiyona uğrar. Uygulanan dozun yaklaşık %4'ü kalp kası tarafından tutulur. Fiziksel yarı ömrü 72 saattir. Tl-201 enerjileri 135 ve 167 kiloelektrovolt (keV) olan iki gama ışını yayar. Ancak emisyonunun büyük bölümünü 68-80 keV'lik X ışınları oluşturur. Talyumun fiziksel özellikleri kullanımı açısından en ciddi sınırlayıcı etkenlerdir. Düşük foton enerjisi (68-80 keV) görüntü

rezolüsyonunu sınırlarken, relatif olarak uzun yarı ömrü de istenmeyen dozimetri nedeniyle verilebilecek dozu kısıtlar. Dolayısıyla düşük foton enerjisi ve düşük doz nedeniyle sayım hızı düşer ve bu durum gated Single Photon Emission Computed Tomography (gated-SPECT) çalışması için uygun bir durum değildir (70).

Tl-201'in kalp hücresi tarafından ilk tutulumu esas olarak kan akımını gösterse de Tl-201 ilk tutulumundan sonra kalp kasında fikse olarak durmaz ve devamlı olarak sistemik dolaşımdaki Tl-201 ile değişim halindedir. Bu olaya 'redistribüsyon' adı verilir. Talyum 201 erken dönemde redistribüsyona uğrayabileceği için enjeksiyon sonrası 5-10. dakikada görüntülemeye başlanır. Stres çalışması sonrasında üç-dört saatte redistribüsyon görüntülemesi yapılır. Stres ve redistribüsyon görüntülerinin değerlendirilmesinde sol ventrikül miyokardında stres ve istirahat çalışmalarında sabit perfüzyon kaybı ya da o miyokard bölgesinde perfüzyonda kısmi düzelme var ise miyokard infarktüsü/hiberne miyokard ayırımı yapabilmek amacıyla 1 mCi ek Talyum 201 reenjeksiyonu yapılır ve bir saat kadar sonra hasta tekrar görüntülemeye alınır. Tl-201 redistribüsyon özelliği sayesinde kronik KAH olan hastalarda miyokard canlılığını belirlemede Tc-99m sestamibi ve benzer şekilde Tc-99m tetrofosmine üstünlük gösterir (71).

Teknesyum-99m (Tc-99m) ile İşaretli Ajanlar: Tc-99m ile işaretli ajanlar miyokardda tutulduktan sonra relatif olarak sabit kalmaktadır, bu da enjeksiyon sonrası görüntüleme süresinde esnek olunabilmesine (30-120 dakika) olanak sağlamaktadır. Tc-99m'in foton enerjisi (140 keV) Tl-201'e daha düşüktür, bu nedenle görüntü rezolüsyonu talyuma göre daha iyidir. Ayrıca Tc-99m'in yarı ömrünün talyuma göre oldukça kısa (6 saat) olması dozimetri yönünden avantajlıdır ve daha yüksek dozlarla çalışma imkanı sağlar. Bu ajanlarla kullanılan dozun daha yüksek olması, foton akışında artışa ve bunun neticesinde rezolüsyonda düzelmeye neden olur ve gated SPECT yapılabilmesine olanak sağlar. Teknesyumlu ajanların bölgesel tutulumu canlılıktan çok bölgesel kan akımı ile ilişkilidir ve perfüzyonun ileri derecede azaldığı bölgelerde canlı dokuyu gösteremeyebilir (72).

Tc-99m Sestamibi: İzonitril grubundan olan sestamibi (2-metoksi-izobütil-izonitril) plazma ve mitokondriyal membranı pasif olarak geçer ve negatif membran potansiyeli ile mitokondri içinde birikir (73). MIBI'nin ilk geçiş ekstraksiyon

fraksiyonu %65'dir. Enjekte edilen dozun yaklaşık %1-2'sini miyokard alır ve uzun süre miyokard içinde sabit kalır. Atılım yolu hepatobiliyer sistem (%33) ve böbreklerdir (%25). Tc-99m sestamibinin miyokarda fikse olup redistribüsyona uğramadığı kabul edildiğinden stres ve istirahat fazını değerlendirebilmek için ayrı ayrı enjeksiyonlara gerek duyulmaktadır.

Tetrofosmin: Tc-99m tetrofosmin lipofiliktir ve Tc-99m sestamibiye benzer mitokondride lokalize olur. Tc-99m tetrofosmin kandan hızlı temizlenir. Miyokarddaki tutulumu da Tc-99m sestamibi gibi hızlı olup, enjeksiyondan 5 dakika sonra enjekte edilen dozun kabaca %1,2'si miyokardadır. Küçük bir kısmı redistribüsyon veya resirkülasyona uğrar (73).

Teboroksım: Teboroksımın miyokardda tutulumu lineer tarzdadır ve diğer ajanlar gibi yüksek koroner akım hızlarında plato yapmaz. Miyokardial klirensi talyuma göre daha hızlı olan bir ajandır. Bu ajanın miyokardda redistribüsyonu yoktur. Teboroksımın ana metabolizma yeri karaciğer, ana ekskresyon yeri ise kalın bağırsaktır. Karaciğer yoğun tutulum gösterdiği için inferior duvar görüntülemesini bozabilir. Ayrıca hızla değişen radyoaktivite konsantrasyonu nedeniyle gated SPECT çalışması açısından çok uygun bir ajan değildir. Ancak miyokardda relatif olarak hızlı tutulumu ve boşalımı olduğu için stres ve rest görüntülerinin 1,5 saat gibi kısa bir sürede ard arda yapılabilmesine olanak sağlar (70).

2.4.7.3. Myokard Perfüzyon Sintigrafisinde Uygulanan Stres Testleri

A-Dinamik Egzersiz Stres Protokolü: MPS genellikle fizik egzersizle birlikte yapılmakta olup, bu işlem için koşu bandı (treadmill) ya da sabit bir bisiklet kullanılmaktadır. Stres testi öncesinde kalp hızını ve koroner kan akımını etkileyen ilaçların belli süreler içinde kesilmesi (beta blokerler 72 saat önce, kalsiyum kanal blokerleri 48-72 saat önce, uzun etkili nitratlar 12 saat önce) gerekmektedir. MPS için fizik egzersizin tepe noktasında radyofarmasötik ajan i.v. bolus enjekte edilmekte ve enjeksiyon sonrası 1-2 dk. daha aynı seviyede egzersize devam edilmektedir. Egzersiz testi sırasında "Hedef Kalp Hızı=220-Yaş (yıl)" formülünden hedef kalp hızı hesaplanmakta olup, yüksek test sensitivitesi için egzersiz düzeyinin \geq %85 olması amaçlanmaktadır.

B-Farmakolojik Stres Testleri: MPS'de öncelikle egzersiz testi tercih edilmesine karşın, periferik damar hastalığı, nörolojik problemler, hareket kısıtlılığı yapan artrit, geçirilmiş stroke, ortopedik problemler, kronik akciğer hastalığı, ekstremitte amputasyonları ve düşük fiziksel kondisyon gibi fizik egzersiz yapması uygun olmayan veya KAH'ı bilinen ya da kuşkulanan ancak egzersiz testi suboptimal değerlendirilebilecek hastalarda farmakolojik stres alternatif bir yaklaşım olarak uygulanmaktadır. Farmakolojik stres için dipiridamol ve adenozin gibi koroner vazodilatör ajanlar veya dobutamin ve arbutamin gibi pozitif inotropik ajanlar kullanılmaktadır (74).

Dipiridamol: Dipiridamol adenozin üzerinden indirekt olarak etki ederek koroner vazodilatasyon ve reaktif hiperemi yapar. Adenozinin intraselüler reuptake'ini ve deaminasyonunu inhibe ederek adenozinin dokudaki düzeyini artırır. Adenozinin iki tip reseptörü bulunmaktadır. A1 reseptörünün aktivasyonu kalp hızını ve AV iletiyi yavaşlatır. A2 reseptörünün aktivasyonu ise vazodilastasyona yol açar. Teofilin ve kafein reseptör bölgesinde kompetitif blokasyon yaparken, aminofilin nonselektif A1 ve A2 antagonistidir. Dipiridamolle oluşan koroner hiperemi adenozinle olandan daha azdır, ancak hipereminin 15 dakikadan fazla sürmesi nedeniyle kullanım kolaylı sağlamaktadır (75). Dipiridamol IV olarak 4 dakikada 0.56 mg/kg dozda uygulanır ve infüzyonun 7. dakikasında radyofarmasötik enjekte edilir. Dipiridamolün plazma yarı ömrü 15-30 dakikadır. Ksantin içeren ilaçlar dipiridamolün etkisini bloke ettiğinden testten önce kesilmesi gerekir. Oral ve intravenöz olarak kullanılabilir ancak oral uygulamada maksimum etki ve sonuçları değişken olduğu için intravenöz formu tercih edilir. Dipiridamolün ciddi yan etkisi nadirdir. En sık görülen yan etkiler epigastrik ağrı, göğüs ağrısı, sıcaklık hissi, bulantı, baş dönmesi ve baş ağrısıdır. Yan etki gelişmesi halinde antidot olarak aminofilin (teofilin) kullanılır (76). Astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) olanlarda, bronkospazm riskini artırması; hipotansiyonu olanlarda, daha ciddi hipotansiyon geliştirmesi nedeniyle dipiridamol kontrendikedir (77).

Adenozin: Adenozin direkt koroner vazodilatasyon yaparak, miyokardiyal kan akımında 3-4 kat artışa neden olur (78). Adenozin 140 µg/kg/dk sabit hızda 6 dk süreyle verilmekte olup, MPS ajanı infüzyonun 3. veya 4.dk'sında enjekte edilir. Biyolojik yarı ömrünün çok kısa (2-10 sn) olması nedeniyle, infüzyonun kesilmesini

takiben 1-2 dk içerisinde vazodilatasyona neden olur ve yan etkilerin hızlı kontrolü mümkündür. Yan etkileri dipiridamolün yan etkileri ile benzer olup aminofilin ile giderilebilmektedir (79). Adenozin 2. veya 3.derece AV bloğu olan hastalarda kontrendikedir. Hipotansiyon rölafif bir kontrendikasyondur. Hasta sinüs sendromu olanlar adenozin stres uygulaması için yüksek risk grubunu oluşturmaktadır (80).

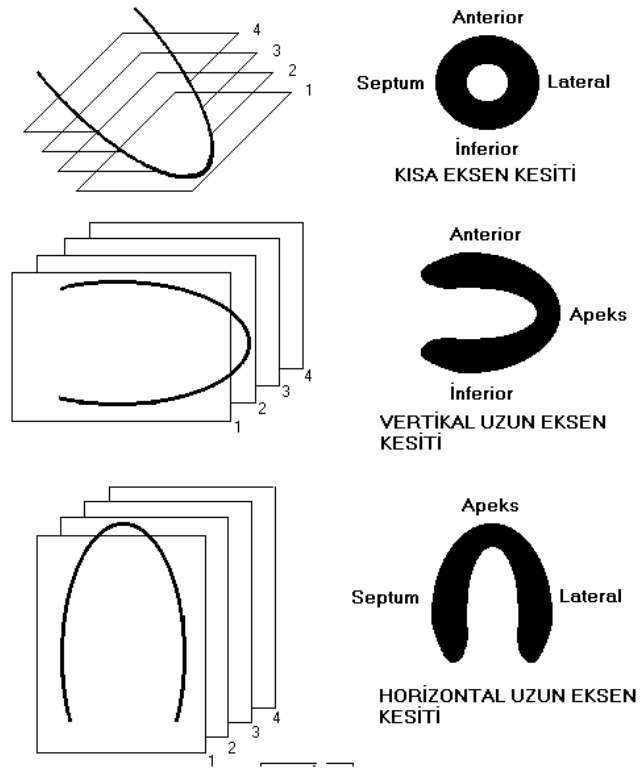
Dobutamin: Esas olarak $\beta 1$ reseptörler, daha az olarak $\alpha 1$ ve $\beta 2$ reseptörler üzerinden etki gösteren bir ajandır. Düşük dozda pozitif inotrop etkinlik gösterirken, yüksek dozda ise pozitif kronotropik etkinliği bulunmaktadır. Kalp kasılma gücünde, kalp hızında ve sistolik kan basıncında artışa neden olarak miyokardın oksijen gereksinimini artırmaktadır (81). Dobutamin infüzyonu 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ doz ile başlanarak, her 3 dakikada bir 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 'lık artışlarla maksimum doz 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ olacak şekilde vital bulgu ve EKG takibi ile uygulanmaktadır (82). Hemodinamik cevap oluşan ya da kardiyak semptomlar gelişen hastalarda, radyofarmasötik enjeksiyonunu takiben dobutamin infüzyonuna yaklaşık 1-2 dakika daha devam edilmektedir (83). Kalp hızı artışı olmayan olgularda tanısal doğruluğu artırmak için 0.25-1 mg atropin uygulaması yapılabilir (84). Astım veya KOAH'ı olanlarda farmakolojik strete dobutamin tercih edilmelidir. Dobutamin uygulaması sırasında ventriküler ve atrial prematüre atımlar izlenebilmektedir. Kalp ile ilişkili olarak çarpıntı hissi ve nefes darlığı görülebilmektedir. Nadiren ventriküler taşikardi, supraventriküler taşikardi ve atrial fibrilasyon da görülebilmektedir. Oluşan yan etkiler için metoprolol kullanılmaktadır (83).

2.4.7.4. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi Görüntüleme Teknikleri

Miyokard perfüzyon sintigrafisi çalışmaları üç ayrı teknikle uygulanabilir:

Planar (iki boyutlu) Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi: İstirahat ve stres görüntüleri aynı pozisyonda standart olarak sırtüstü yatar konumda anterior, 45 derece sol anterior oblik (LAO) ve sol lateral olmak üzere üç farklı pozisyonda alınır. Bu yöntem üst üste gelen normal ve anormal bölgeleri tam olarak ayıramadığı için perfüzyon defektlerinin lokalizasyon ve hacmini tam olarak belirleyemez. Planar görüntüleme KAH'nı değerlendirmek amacıyla rutin olarak kullanılmaz. Sıklıkla atenüasyon artefaktlarını tespit etmek ve kalp/akciğer oranını ölçmek amacıyla SPECT görüntülemeye yardımcı olarak kullanılır.

SPECT (Single Photon Emission Tomography) Görüntüleme: Bu yöntemde gama kamera hastanın uzun eksenini etrafında 180 veya 360 derece dönerek kayıt alır. Atenüasyona bağlı artefaktları azaltmak için atenüasyon düzeltmesi kullanılabilir. Akciğer tutulumunu değerlendirmek ve akciğer/kalp oranını hesaplamak için ek planar anterior görüntü alınabilir. Görüntüleme sırasında 64x64 ya da 128x128 matriks tercih edilir (85). SPECT ile sol ventrikülün üç projeksiyonda (kısa eksen, horizontal ve vertikal uzun eksen) tomografik kesitleri elde edilir (şekil 2).



Şekil 2. Ventrikül duvarlarının SPECT kesitlerinde şematik görünümü.

Ayrıca kalbin apeksten bazale kadar olan kısa eksen kesitlerinin üst üste eklenmesi ile elde edilen ve tüm kısa eksen kesitlerinin birlikte değerlendirilmesine olanak sağlayan polar haritası ya da boğa gözü haritası (bull's eye) elde edilerek, bu polar harita üzerinde koroner arter kanlanma bölgeleri de şematik olarak gösterilebilir (Şekil3).

miyokard infarktüsü bölgesinde akinezi veya anevrizmal genişleme bölgesinde diskineziler kolaylıkla tanınabilmektedir (86). Ayrıca gated-SPECT yöntemi perfüzyon defektlerinin gerçek veya artefakta bağlı (meme, diafragma atenuasyonu gibi) olup olmadığını ayırt etmede yardımcı olarak yanlış pozitiflik oranını azaltmaktadır (87).

2.4.8. Miyokard perfüzyonunun Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) ile değerlendirilmesi

PET MPS'de olduğu gibi şüpheli ya da bilinen KAH olan kişilerde miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesinde, hastalığın yaygınlığının ve riskinin değerlendirilmesinde ve prognoz tayininde kullanılabilir. Günümüzde PET cihazlarının bilgisayarlı tomografi (BT) ile birleştirilmesi miyokard perfüzyon görüntülemesinde atenuasyon düzeltilmesine ve koroner arter anatomisinin belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Kalbin BT ile bazal olarak 6 ile 15 saniyelik görüntüleri alınır. Bir jeneratör ürünü olan Rubidyum-82 (Rb82) veya bir siklotron ürünü olan Azot-13 amonyum (N13 NH4) ile istirahat enjeksiyonu yapılır. Ardından adozin, dipiridamol veya dobutamin ile farmakolojik stres uygulanır. Maksimum stres sırasında ikinci bir radyofarmasotik enjeksiyon yapılır. 30 dakika içerisinde görüntüleme tamamlanır. Yüzde 50'nin üzerinde koroner anjiyografide stenozu olan hastalarda duyarlılık ortalama %91 özgünlük ise ortalama %89 olarak bulunmuştur (88). MPS çalışmalarında kullanılan Tl-201, Tc-99m sestamibi gibi radyofarmasötiklerle yapılan karşılaştırmalı çalışmalar PET'in KAH tanısında daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir (89) Ayrıca PET'de saptanan perfüzyon defektinin ciddiyeti ve yaygınlığının, koroner anjiyografide saptanan stenoz derecesiyle paralellik gösterdiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (90).

3. MATERYAL ve METOD

Çalışmaya daha önceden koroner arter hastalığı tanısı olmayan 90 Tip 2 DM'li hasta dahil edildi. Hastalara iki gün protokolü ile gated SPECT myokard perfüzyon sintigrafisi yapıldı. Birinci gün hastalara eforlu veya farmakolojik stres uygulaması yapılarak stres perfüzyon sintigrafisi yapıldı. Stres uygulaması amacıyla farmakolojik stres testi tercih edilen hastalara 0,56 mg/kg dozunda i.v. dipiridamol infüzyonu sonrası 4. dk'da 25 mCi Tc99m-MİBİ radyofarmasötiği enjekte edildi. Eforlu myokard perfüzyon sintigrafisi yapılan hastalara ise treadmill testi ile modifiye Bruce protokolü uygulandı ve yaşa göre maksimum kalp hızının (220-yaş) %85'ine ulaşana dek teste devam edildi. Hedef kalp hızına ulaşıldığında 25mCi Tc99m-MİBİ radyofarmasötiği enjekte edildi. Farmakolojik stres testi uygulanan hastalara radyofarmasötik enjeksiyonundan 30 dk sonra, efor testi uygulanan hastalara ise radyofarmastik enjeksiyonundan 15 dk sonra gamma kamera altında kalp odaklanarak 45° sağ anterior oblik projeksiyondan başlayarak 45° sol posterior oblik projeksiyona kadar 128x128 matris ve 1.45 zoom ile stres görüntüleri alındı. Bir sonraki gün hastalar istirahatte iken 25 mCi Tc99m-MİBİ radyofarmasötiği enjekte edildi. Enjeksiyondan 60 dk sonra gamma kamera altında kalp odaklanarak 45° sağ anterior oblik projeksiyondan başlayarak 45° sol posterior oblik projeksiyona kadar 128x128 matris ve 1.45 zoom ile istirahat görüntüleri alındı. Görüntüleme boyunca EKG monitorizasyonu ve senkronizasyonu yapılarak (gated) fonksiyonel verilerin elde edileceği imajlar da eşzamanlı olarak alındı. Alınan sol ventrikül görüntülerinden backprojeksiyon yöntemiyle kısa aks, horizontal uzun aks ve vertikal uzun aks şeklinde tomografik kesitler elde edildi. Stres ve rest görüntülerinde sol ventrikül için elde edilen tomografik kesitler karşılaştırılarak koroner arter hastalığı araştırıldı. Gated yöntemiyle elde edilen ejeksiyon fraksiyonu (EF), sol ventrikül diyastol sonu hacmi (EDV), sol ventrikül sistol sonu hacmi (ESV) ve sol ventrikül duvar hareketleri KAH'ın fonksiyonel etkileri açısından değerlendirildi. Ayrıca perfüzyon bulguları gated yöntemi ile elde edilen fonksiyonel parametreler ile birlikte değerlendirilerek, teknik veya hasta nedenli sebepler (artefakt, atenuasyon gibi) ekarte edildi.

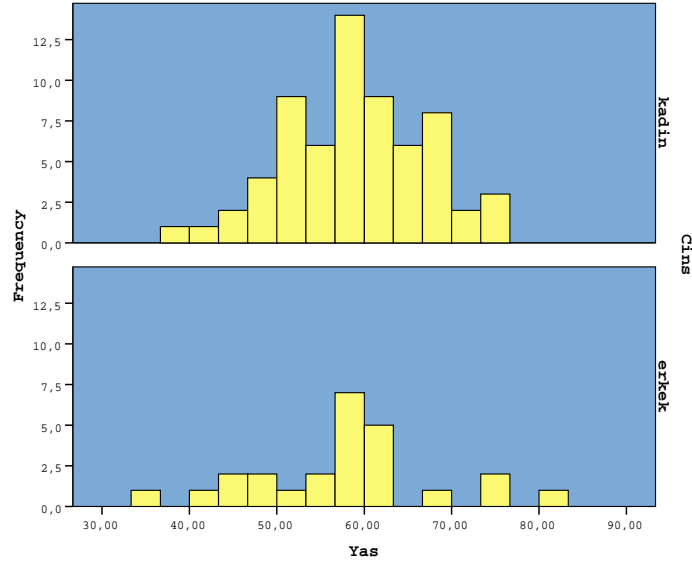
Tüm hastaların yaşları, cinsiyetleri, DM süreleri, AKŞ, total kolesterol, LDL kolesterol, TG, HDL kolesterol, HbA1c ve hsCRP değerleri kaydedildi. Ayrıca majör risk faktörleri olan hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, aile öyküsü sorgulandı ve vücut kitle indeksi hesaplanarak kaydedildi. $HbA1c \leq 7$ ise iyi glisemik kontrolün sağlanmış olduğu, $HbA1c >7$ ise glisemik kontrolün kötü olduğu kabul edildi. Olguların vücut kitle indeksleri hesaplanıp $>25 \text{ kg/m}^2$ olanlar patolojik olarak kabul edildi. hsCRP düzeylerine göre değerlendirmede 3 mg/L'nin altı ve üstü anlamlı olarak kabul edilip kaydedildi.

Çalışmada miyokard perfüzyon sintigrafisinde perfüzyon defekti izlenen hastalara koroner anjiyografi yapıldı

4. BULGULAR

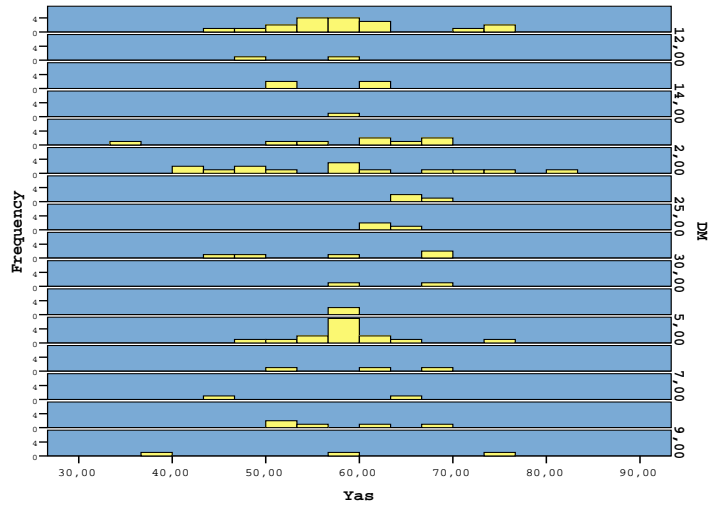
Çalışmaya 90 Tip 2 DM'li hasta dahil edildi. Hastaların 25'i erkek (%27,8), 65'i kadındı (%72,2). Yaşları 36 ile 81 arasında değişmekte olup, yaş ortalaması $58,7 \pm 8,7$ olarak belirlendi.

Grafik 1. Hastaların yaş ve cinsiyete göre dağılımı



Diyabet süreleri 2 ile 30 yıl arasında değişmekte olup, ortalama diyabet süresi $9 \pm 6,3$ yıldır.

Grafik 2. Hastaların yaş ve diyabet sürelerine göre dağılımı



Tip 2 diyabet dışındaki risk faktörleri değerlendirildiğinde; 65'inde HT (%72,2), 45'inde hiperlipidemi (%50), 17'inde sigara kullanımı (%18,9) ve 31'inde aile öyküsü (%34,4) vardı. MPS bulgularına göre hastaların demografik bilgileri tablo 14 ve tablo 15'de gösterilmiştir.

Hastalar Gated SPECT MPS sonuçlarına göre normal MPS bulguları izlenen ve perfüzyon defekti izlenen olmak üzere iki gruba ayrıldı. Buna göre 32 (%35,6) hastada perfüzyon defekti izlenirken, 58 (%64,4) hastanın MPS görüntüleri normal olarak değerlendirildi. Elde edilen veriler her iki grup için genel özellikler ve kardiyovasküler risk faktörleriyle karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz SPSS 15.0 paket programı yardımıyla gerçekleştirilmiş olup, ki kare ve t testi ile elde edilen veriler aşağıda sunulmuştur.

Cinsiyet: Olgular cinsiyet açısından ele alındığında toplam 65 kadından 13'ünde (%20), 25 erkekten 19'unda (%76) perfüzyon defekti izlendi. İki grup arasında karşılaştırma yapıldığında perfüzyon defekti açısından istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlemlendi (tablo 5) .

Tablo 5. Grupların cinsiyete göre karşılaştırması

	N	MPS normal	MPS perfüzyon defkti	P değeri
Kadın	65	52 (%80)	13 (%20)	< 0,001
Erkek	25	6 (%24)	19 (%76)	
Tüm grup	90			

Hipertansiyon: Hastalar MPS çekimi öncesinde sorgulandığında 65 (%72,2) hastada HT tanısı varken, 25 (%27,8) hastada HT tanısı yoktu. HT tanısı olan hastaların 21'inde (%32,3) perfüzyon defekti izlenirken, HT tanısı olmayan grupta 11 (%44,0) hastada perfüzyon defekti gözlemlendi. İki grup arasında anlamlı değişiklik izlenmedi (tablo 6) .

Tablo 6. Grupların HT tanısı oranlarına göre karşılaştırması

	N	MPS normal	MPS perfüzyon defekti	P değeri
HT (+)	65	44 (%67,7)	21 (%32,3)	0,2
HT (-)	25	14 (%56,0)	11 (%44,0)	
Tüm grup	90			

Hiperlipidemi: Çalışmaya dahil edilen 90 hastanın 45'inde (%50) hiperlipidemi mevcutken, 45 hastada (%50) hiperlipidemi yoktu. Her iki grupta da 16 (%35,6) hastada perfüzyon defekti gözlemlendi. İki grup arasında perfüzyon defekti açısından anlamlı değişiklik izlenmedi (tablo 7).

Tablo 7. Grupların hiperlipidemi tanısı oranlarına göre karşılaştırması

	N	MPS normal	MPS perfüzyon defekti	P değeri
HL (+)	45	29 (%64,4)	16 (%35,6)	0,5
HL (-)	45	29 (%64,4)	16 (%35,6)	
Tüm grup	90			

Sigara Kullanımı: Hastaların çalışma öncesi sorgulamalarında risk faktörü olarak 17'sinde (%18,9) sigara kullanım öyküsü varken, 73 (%81,1) hastada sigara kullanım öyküsü yoktu. Sigara kullanım öyküsü olan hastaların 11'inde (% 64,7) perfüzyon defekti izlenirken, sigara kullanım öyküsü olmayanların 21'inde (%28,8) perfüzyon defekti izlendi. Sigara kullanım öyküsü olanlarda perfüzyon defekti izlenme oranı anlamlı olarak daha fazla bulundu (tablo 8).

Tablo 8. Grupların sigara kullanım oranlarına göre karşılaştırması

	N	MPS normal	MPS perfüzyon defekti	P değeri
Sigara (+)	17	6 (%35,3)	11 (%64,7)	0,007
Sigara (-)	73	52 (%71,2)	21 (%28,8)	
Tüm grup	90			

Aile Öyküsü: KAH risk faktörü olarak 31 (%34,4) hastada aile öyküsü izlenirken, 59 (%65,6) hastada aile öyküsü mevcut değildi. Aile öyküsü olanların 12'sinde (%38,7), olmayanların 20'sinde (%33,9) perfüzyon defekti gözlemlendi. İki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi (tablo 9).

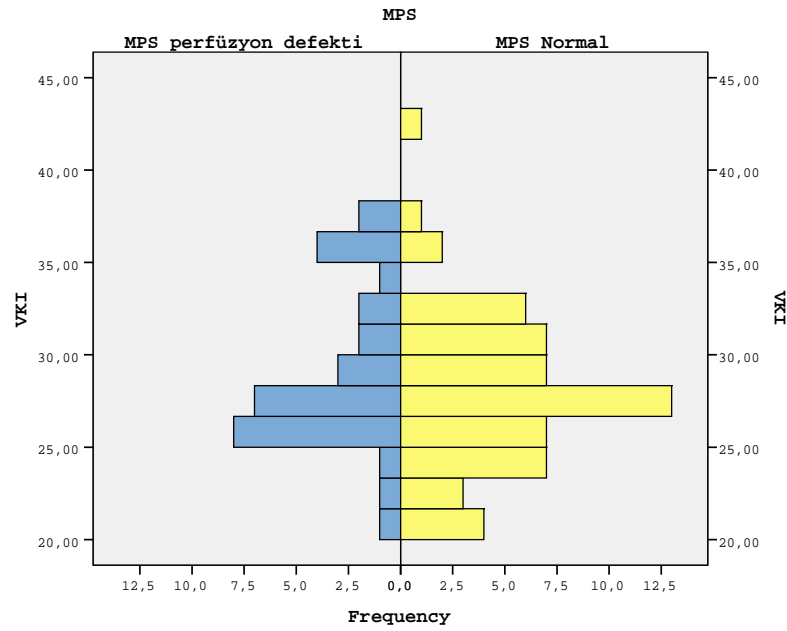
Tablo 9. Grupların KAH aile öyküsü varlığına göre karşılaştırması

	N	MPS normal	MPS perfüzyon defekti	P değeri
AÖ (+)	31	19 (%61,3)	12 (%38,7)	0,4
AÖ (-)	59	39 (%66,1)	20 (%33,9)	
Tüm grup	90			

Vücut Kitle İndeksi (VKİ): Tüm hastaların VKİ hesaplandı ve 72 (%80) hastada VKİ >25 kg/m² iken, 18 (%20) hastada VKİ ≤25 kg/m² olarak bulundu. VKİ 25'in üstünde olan grupta 28 (%38,9) hastada perfüzyon defekti izlenirken, diğer grupta 4 (%22,2) hastada perfüzyon defekti izlendi. İki grup arasında anlamlı farklılık izlenmedi (tablo10).

Tablo 10. Grupların vücut kitle indeksine göre karşılaştırması

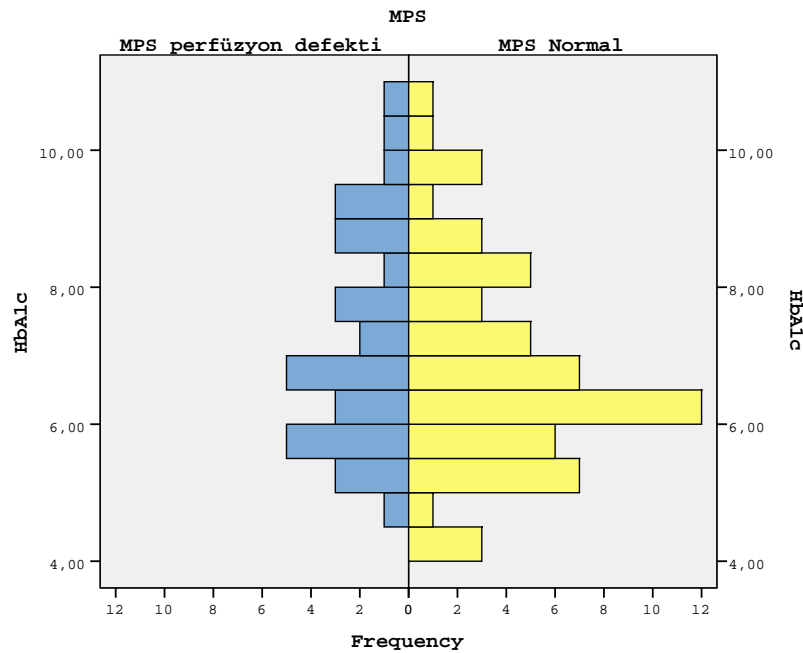
	N	MPS normal	MPS perfüzyon defekti	P değeri
VKİ > 25 kg/m ²	72	44 (%61,1)	28 (%38,9)	0,1
VKİ ≤25 kg/m ²	18	4 (%22,2)	14 (%77,8)	
Tüm grup	90			

Grafik 3. Grupların VKİ'ne göre dağılımı

HbA1c: Çalışmaya dahil edilen olguların 53'ünde (%58,9) glisemik kontrol sağlanmışken ($HbA1c < 7$ mg/dl), 37 (%41,1) hastada kötü glisemik kontrol ($HbA1c \geq 7$ mg/dl) gözlemlendi. Glisemik kontrolü sağlanan grupta 18 (%34) hastada ve glisemik kontrolü kötü olan grupta 14 (%37,8) hastada perfüzyon defekti izlendi. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (tablo11).

Tablo 11. Grupların HbA1c değerlerine göre karşılaştırması

	N	MPS normal	MPS perfüzyon defekti	P değeri
HbA1c > 7 mg/dl	37	14 (%37,8)	23 (62,2)	0,4
HbA1c ≤ 7 mg/dl	53	35 (%66,0)	18 (%34,0)	
Tüm grup	90			

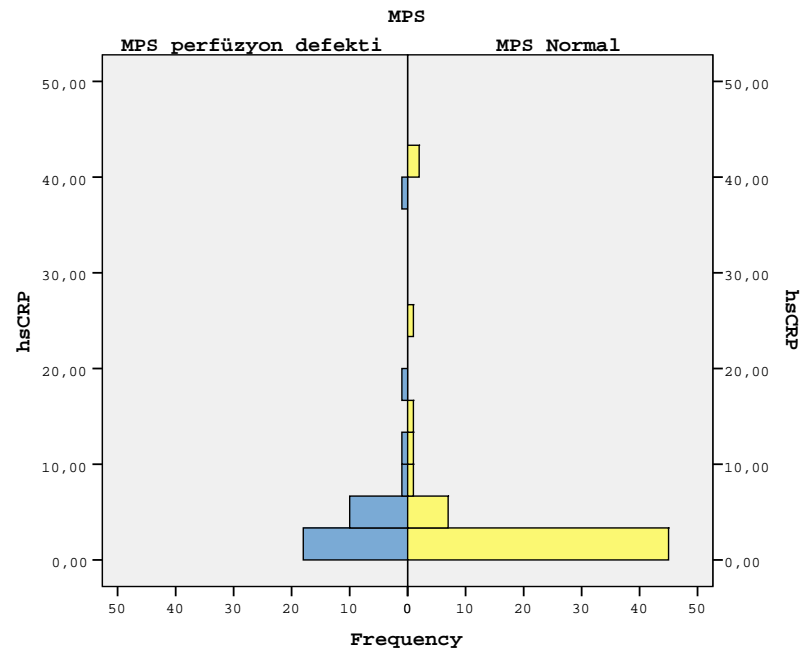
Grafik 4. Grupların HbA1c değerlerine göre dağılımı

High sensitif C-reaktif protein (hsCRP): hsCRP değerlerine göre KAH açısından yüksek risk taşıyan (hsCRP>3mg/dl) toplam 32 (%35,6) hasta varken, 58 (%64,4) hastada hsCRP değerleri 3 mg/dl'nin altında bulundu. hsCRP>3mg/dl olan grupta 15 (%46,9) hastada perfüzyon defekti izlenirken, hsCRP<3 mg/dl olan grupta 17'sinde (%29,3) perfüzyon defekti gözlemlendi. İki grup arasında belirgin bir fark olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (tablo12).

Tablo 12. Grupların hsCRP değerlerine göre karşılaştırması

	N	MPS normal	MPS perfüzyon defekti	P değeri
hsCRP > 3 mg/dl	32	17 (%53,1)	15 (%46,9)	0,07
hsCRP ≤ 3 mg/dl	58	41 (%70,7)	17 (%29,3)	
Tüm grup	90			

Grafik 5. Grupların hsCRP değerlerine göre dağılımı



Ayrıca çalışmamızdaki olgular yaş, diyabet süresi, açlık kan şekeri, total kolesterol, LDL kolesterol, TG ve HDL kolesterol değerleri açısından karşılaştırıldı. Tanımlanan verilerle yapılan karşılaştırmada her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (tablo 13).

Tablo 13. Grupların yaş, diyabet süresi, AKŞ ve lipid profiline göre karşılaştırması

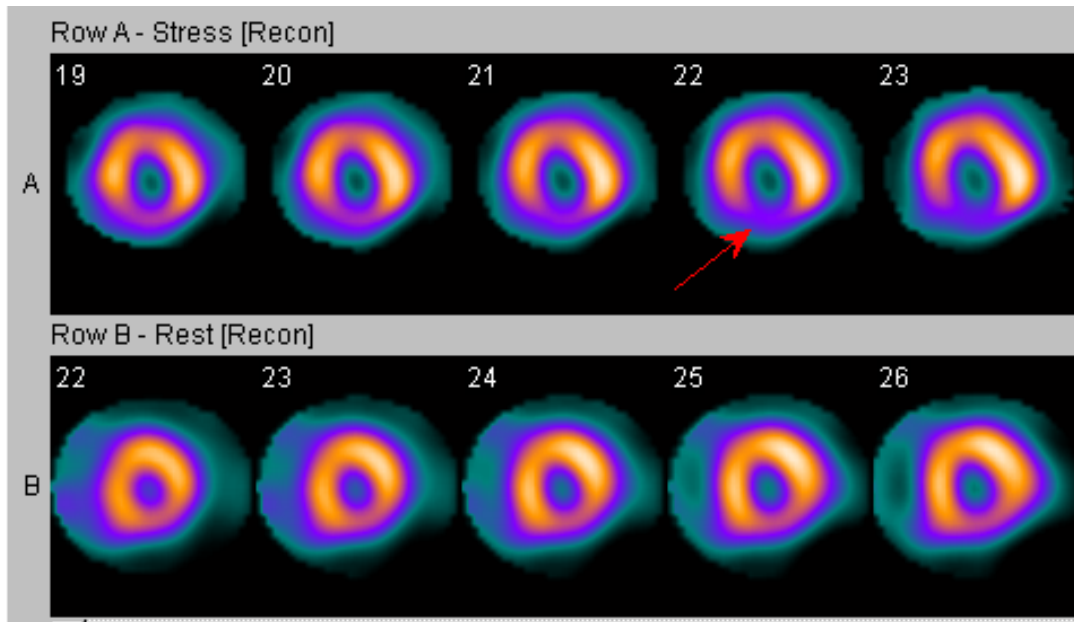
Değişkenler	Perfüzyon defekti	Normal MPS	p değeri
Yaş (yıl)	60,1 ± 8,5	57,9 ± 8,7	0,2
Diyabet Süresi (yıl)	8,6 ± 4,9	9,2 ± 7,0	0,6
AKŞ (mg/dl)	145,0 ± 61,7	140,9 ± 47,6	0,7
Total Kol. (mg/dl)	190,5 ± 46,0	197,3 ± 47,3	0,5
LDL (mg/dl)	113,9 ± 39,4	118,6 ± 40,9	0,5
TG (mg/dl)	172,2 ± 84,4	160,2 ± 82,4	0,5
HDL (mg/dl)	44,5 ± 11,9	49,3 ± 11,1	0,06

Çalışmamızda gated yöntemi ile elde edilen ejeksiyon fraksiyonu (EF), end-sistolik volüm (ESV) ve end-diyastolik volüm (EDV) parametreleri MPS bulguları ile karşılaştırıldı. MPS'nde perfüzyon defekti izlenen grupta ortalama EF değeri %59,5 ±8,2 olarak izlenirken, MPS normal olan grupta %64,6 ±4,9 olarak tespit edildi. İki grup arasında EF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,1). ESV değerleri arasında yapılan karşılaştırmada perfüzyon defekti izlenen grupta ortalama ESV değeri 27,0 ±13,4 ml iken, MPS normal olan grupta bu değer 43,4 ±27,7 ml olarak bulundu. Perfüzyon defekti izlenen grupta ortalama ESV değeri belirgin daha yüksek olarak izlenmesine rağmen, istatistiksel olarak iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi (p=0,06). Gated yöntemi ile elde ettiğimiz bir diğer parametre olan EDV değerlerine baktığımızda; perfüzyon defekti izlenen grupta ortalama EDV değeri 109,1 ±31,6; MPS normal olan grupta ortalama EDV değeri 84,8 ±22,9 olarak bulundu (p=0,4). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmedi (tablo 14).

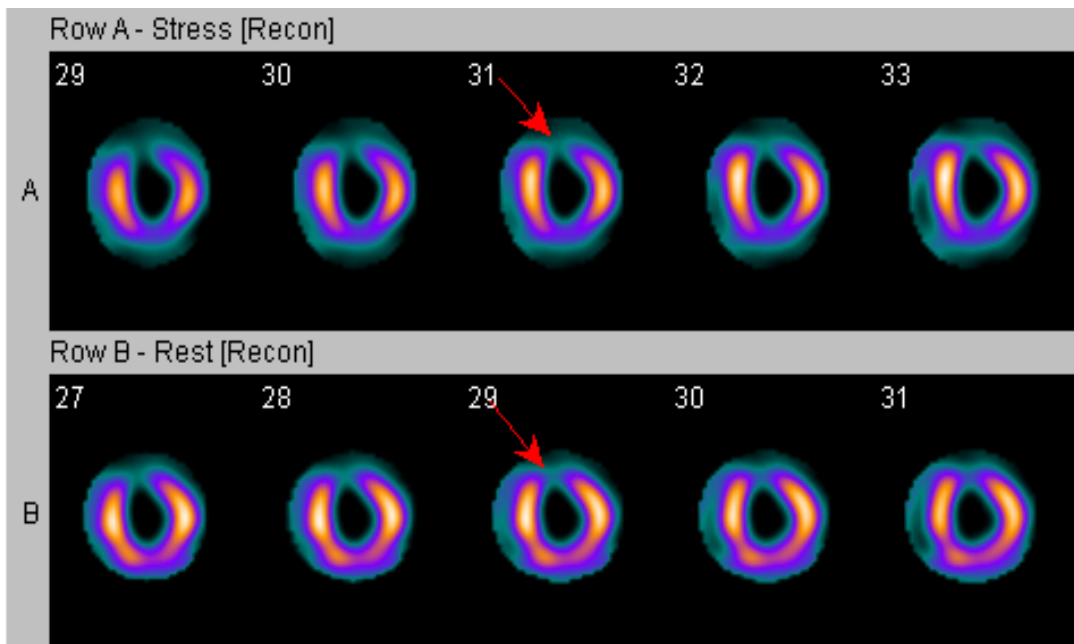
Tablo 14. Grupların gated yöntemi ile elde edilen verilerinin karşılaştırması

	Perfüzyon defekti	Normal MPS	p değeri
EF (%)	59,5 ±8,2	64,6 ±4,9	0,1
ESV (ml)	43,4 ±27,7	27,0 ±13,4	0,06
EDV (ml)	109,1 ±31,6	84,8 ±22,9	0,4

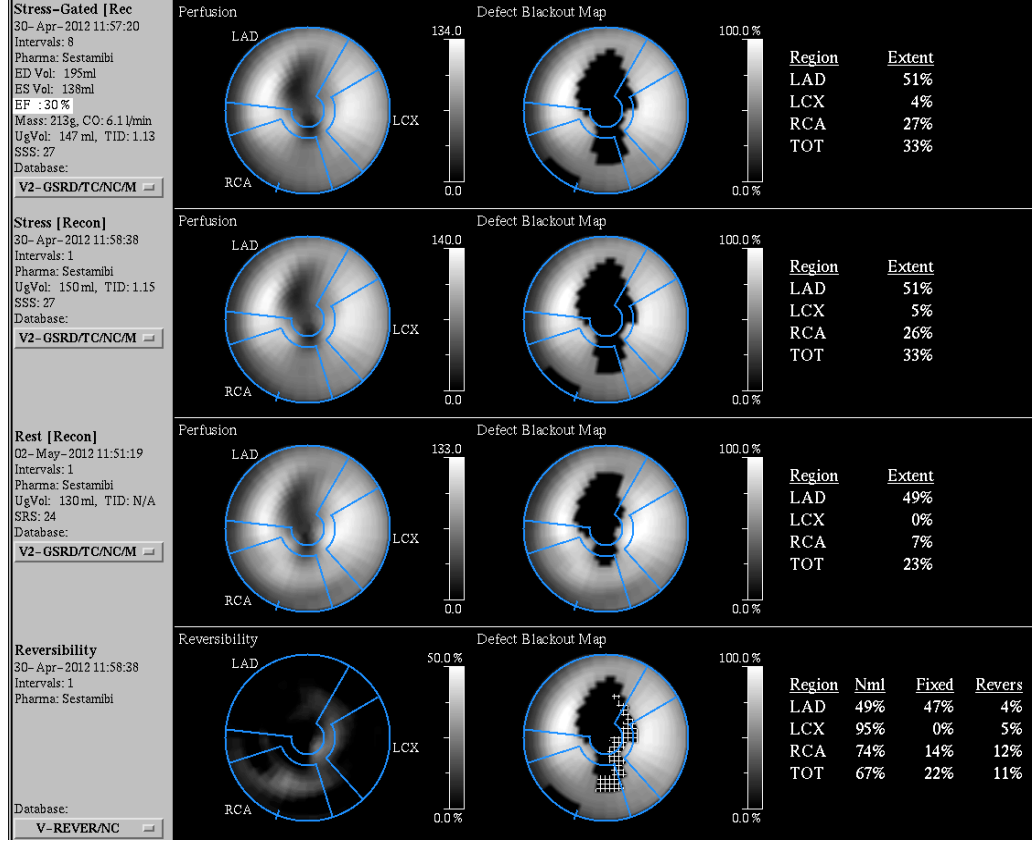
MPS çalışmasında perfüzyon defekti izlenen 32 hastanın 29'una koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyografi yapılan 29 hastanın 16'sı (%55,2) KAH tanısı aldı. Hastaların 6'sında (%20,7) koroner anjiyografide yavaş akım fenomeni gözlenirken, 7 hasta (%24,1) anjiyografik olarak normal olarak raporlandı. Koroner anjiyografide KAH tanısı alan hastalardan 10 hastada kritik düzeyde (>%70) darlık saptanırken, 6 hastada nonkritik düzeyde darlık izlendi.



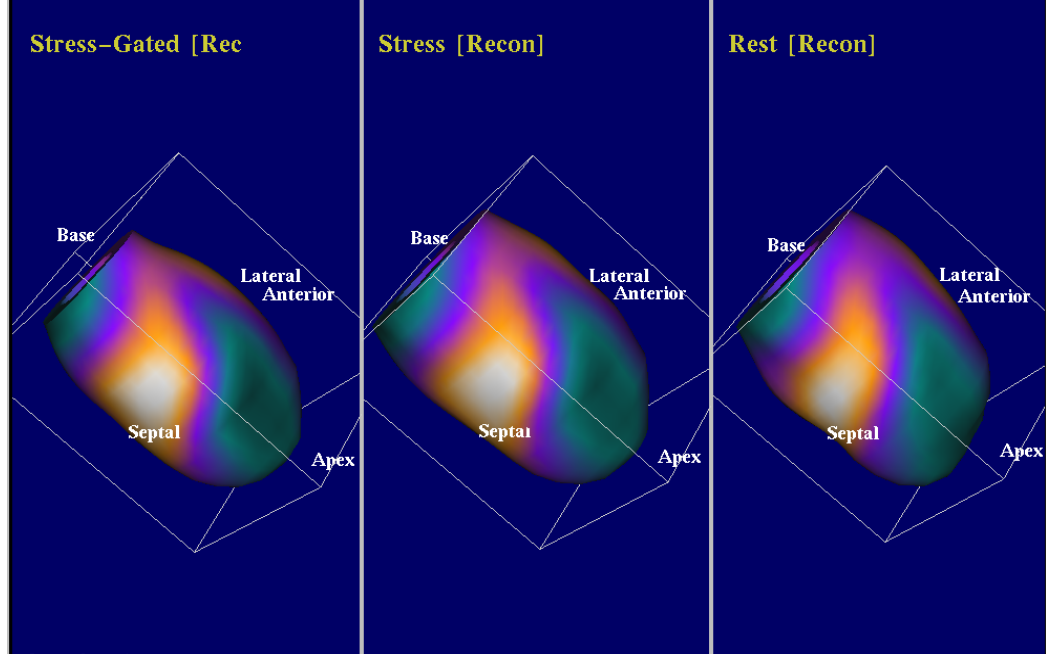
Resim 1. 5 yıldır Tip 2 DM tanısı olan 76 yaşındaki kadın hasta KB'nin Gated SPECT MPS'nde iskemi görüntüsü.



Resim 2. 15 yıldır Tip 2 DM tanısı olan 63 yaşındaki erkek hasta RD'nin Gated SPECT MPS'nde izlenen perfüzyon defekti



Resim 3. 15 yıldır Tip 2 DM tanısı olan 63 yaşındaki erkek hasta RD'nin Gated SPECT MPS polarmap görüntüsü



Resim 4. 15 yıldır Tip 2 DM tanısı olan 63 yaşındaki erkek hasta RD'nin Gated SPECT MPS 4DM görüntüsü

Tablo 15. MPS normal olarak değerlendirilen hastaların demografik bilgileri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	DM süresi (yıl)	HT	HL	Sigara	Aile öyk	AKŞ ((mg/dl)	VKİ (kg/m ²)	HbA1c (mg/dl)	hsCRP (mg/dl)	Toatal Kol (mg/fl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL (mg7dl)
1	63	K	2	+	-	-	-	100	29	5,5	2,18	230	139	138	63
2	63	K	10	+	+	-	-	130	27	8,4	3,13	275	169	302	45
3	70	K	30	+	+	-	-	60	29	6,8	41,3	157	84	106	51
4	58	K	5	-	-	-	-	108	21	6,4	15,0	198	199	61	66
5	61	K	13	-	+	-	+	174	24	5,1	1,0	202	109	205	41
6	47	K	2	-	-	-	+	101	32	6,2	8,14	176	107	86	51
7	58	K	4	+	+	-	-	176	25	10,2	3,68	309	135	502	37
8	68	K	6	+	+	-	-	105	27	6,0	1,01	244	143	141	72
9	53	K	13	+	+	-	+	153	28	6,3	1,35	145	77	109	46
10	59	K	9	+	-	-	-	90	33	5,7	1,22	133	52	145	52
11	70	K	15	+	-	-	-	249	33	9,5	25,9	225	142	98	63
12	74	K	10	+	-	-	-	255	25	9,4	0,88	189	95	164	61
13	62	K	25	+	+	-	+	64	30	6,1	0,52	218	119	245	50
14	38	K	9	-	-	+	+	133	22	6,5	0,58	209	136	70	59
15	58	K	5	+	-	-	+	117	24	5,3	3,03	163	84	127	53
16	67	K	3	+	+	-	-	145	30	6,6	3,08	263	145	358	46
17	51	K	10	-	-	-	-	182	30	8,1	0,80	255	168	81	70
18	42	K	2	-	-	-	+	142	36	6,7	4,25	225	137	161	56
19	55	K	15	+	+	-	+	182	32	8,5	2,80	197	115	402	47
20	51	K	6	-	-	-	-	112	30	5,2	2,42	159	81	126	53
21	59	K	30	+	+	-	-	285	29	8,1	2,81	249	153	95	77
22	57	K	2	+	+	-	-	99	28	5,5	0,53	244	138	133	79
23	36	E	15	+	+	+	+	173	24	10,7	6,19	210	129	199	41
24	60	K	4	+	-	-	-	96	36	6,3	42,4	160	83	191	38
25	60	E	5	-	-	-	+	163	24	7,6	2,80	256	159	166	63
26	58	K	5	+	+	-	-	116	37	7,6	2,71	270	203	140	39
27	56	K	10	+	+	-	-	197	31	7,8	0,74	165	99	177	31
28	63	K	15	+	+	-	-	134	29	6,0	4,60	207	184	206	35
29	55	K	10	+	+	-	-	165	26	7,4	0,88	125	63	115	39
30	56	K	10	+	+	-	-	152	30	6,4	1,01	148	84	118	40
31	61	K	6	+	+	-	-	107	27	4,5	0,70	209	161	175	40
32	48	K	2	+	+	-	+	104	25	5,1	3,24	190	140	160	43
33	43	E	2	+	-	+	-	246	28	8,4	0,70	170	100	105	44
34	74	K	5	+	-	-	+	114	27	5,4	0,80	198	140	144	41
35	61	K	10	+	+	-	-	127	29	6,6	0,60	117	87	113	67
36	44	K	2	-	-	+	+	104	28	4,2	0,84	184	100	125	44
37	58	K	14	-	-	-	-	129	24	5,7	0,60	175	95	104	59
38	50	K	3	+	+	-	-	158	26	5,2	2,13	190	106	212	41
39	56	K	5	+	+	-	-	96	23	5,6	4,22	110	44	58	54
40	51	K	2	+	+	-	+	133	32	8,6	10,6	240	194	209	30
41	52	K	5	-	+	-	-	163	29	7,4	6,30	259	144	293	56
42	48	K	12	-	+	-	+	168	27	9,5	0,70	186	115	91	52
43	69	K	15	+	+	-	+	124	26	6,9	2,34	190	130	140	41
44	72	K	10	+	-	-	+	105	28	4,4	0,78	205	160	174	38
45	58	K	2	+	-	-	-	115	28	5,2	0,85	178	106	101	52
46	67	K	20	+	-	-	-	255	30	9,5	2,44	132	58	144	45
47	55	K	8	+	-	+	-	114	23	6,2	2,31	178	64	130	42
48	64	K	20	+	+	-	+	202	43	7,4	0,80	233	168	112	42

49	63	K	5	+	-	-	-	105	31	4,2	0,96	170	101	105	39
50	46	E	7	-	-	-	-	131	24	5,7	2,10	164	91	135	45
51	61	K	10	+	+	-	-	111	25	6,3	4,27	304	216	160	56
52	64	K	25	+	+	-	-	154	33	8,2	0,70	260	185	210	29
53	68	K	2	+	-	-	-	128	22	6,1	2,40	150	75	120	55
54	64	K	20	+	-	-	-	152	28	7,0	2,70	118	44	138	46
55	71	K	3	+	-	-	-	134	29	6,0	1,01	120	50	125	44
56	57	E	5	+	-	+	+	103	25	7,1	0,94	180	105	133	46
57	59	K	10	+	-	-	-	195	22	9,60	2,60	216	138	113	55
58	47	E	5	-	+	-	-	136	24	8,60	0,54	216	114	297	43

Tablo 16. MPS'nde perfüzyon defekti izlenen hastaların demografik bilgileri

Hasta No	Yaş	Cinsiyet	DM süresi (yıl)	HT	HL	Sigara	Aile öyk	AKŞ ((mg/dl)	VKİ (kg/m ²)	HbA1c (mg/dl)	hsCRP (mg/dl)	Toatal Kol (mg/fl)	LDL (mg/dl)	TG (mg/dl)	HDL (mg7dl)
1	62	E	13	-	+	-	-	350	26	9,4	7,15	158	92	196	27
2	61	E	25	-	-	+	+	124	26	5,6	0,94	151	98	76	38
3	49	E	10	-	+	+	-	170	29	6,7	,88	249	177	166	38
4	53	K	10	+	-	-	-	192	37	9,7	38,1	181	106	106	53
5	63	E	5	-	-	+	-	106	26	5,9	0,37	167	112	95	36
6	45	E	10	-	-	-	-	247	25	10,1	2,15	201	119	277	26
7	60	E	3	+	+	-	-	95	24	5,6	4,80	177	112	72	50
8	75	E	10	+	-	-	-	98	32	8,7	18,8	183	115	191	29
9	67	E	8	+	+	-	+	112	35	6,0	12,5	232	138	278	38
10	45	K	3	-	-	-	+	107	35	6,1	3,79	228	131	220	51
11	51	E	15	-	-	+	+	136	28	7,1	3,40	158	82	249	26
12	58	K	12	+	-	-	-	111	31	5,7	2,40	125	42	97	63
13	74	K	2	+	+	-	+	120	30	5,7	6,28	215	142	111	36
14	59	E	10	-	-	+	-	105	35	8,2	0,98	244	158	176	50
15	63	E	15	+	+	-	-	179	25	10,7	3,16	266	160	137	78
16	52	K	13	+	+	+	+	144	36	6,9	1,17	146	85	131	35
17	65	K	7	+	-	-	-	276	27	8,8	0,58	108	39	164	37
18	55	E	10	+	+	+	+	90	27	6,5	2,49	161	78	219	39
19	60	E	2	+	-	-	-	122	34	6,5	2,15	245	158	186	50
20	70	K	3	+	+	-	-	118	27	6,0	1,13	277	179	254	49
21	74	E	9	+	+	+	-	273	28	9,3	4,60	236	161	106	53
22	58	E	10	-	+	+	+	135	27	7,8	2,01	261	130	447	42
23	55	E	5	+	+	+	+	69	26	7,6	0,80	152	81	106	50
24	65	K	15	+	+	-	-	140	25	7,2	0,60	190	125	302	48
25	59	K	10	+	+	-	+	134	27	5,4	0,90	210	184	220	34
26	52	K	8	+	-	-	-	163	29	7,5	4,60	163	73	240	42
27	61	E	8	-	-	+	+	124	23	5,0	3,43	218	133	207	44
28	58	E	5	+	+	-	+	103	33	4,7	4,6	140	74	122	42
29	53	K	8	+	-	-	-	141	38	6,8	2,1	203	119	137	57
30	81	E	20	+	+	-	-	127	26	9,4	6,1	138	67	82	55
31	57	K	5	+	+	-	-	144	29	8,9	3,8	119	60	89	41
32	66	K	5	-	-	-	-	106	21	5,2	0,2	196	117	56	106

5. TARTIŞMA

DM giderek artan sıklığı ile dünya çapında başta gelen morbidite ve mortalite sebebi olmaya aday bir hastalıktır. Ateroskleroz ve aterosklerotik kalp hastalığı riski diyabetlilerde normal popülasyona göre daha sıktır, daha erken yaşta görülmektedir ve prognozu daha kötüdür (1). Kardiyovasküler mortalite diyabetik olmayanlara göre diyabetik erkeklerde 2-3 kat, diyabetik kadınlarda 3-5 kat artmıştır. Tüm diyabetik hasta ölümlerinin %70-80'inden kardiyovasküler hastalıklar sorumludur ve bu ölümlerin dörtte üçü koroner arter hastalığına bağlıdır (2,3).

Diyabetik hastalarda KAH'nın erken teşhis edilmesi diyabet tanısı olmayanlara göre daha zordur. Diyabetik hastalarda sessiz miyokard iskemisi olması herhangi bir semptom vermeden KAH'nın ileri ve prognostik olarak önemli evrelere ulaşmasına neden olmaktadır. Hatta bazen KAH'nın ilk bulgusu akut miyokard infarktüsü veya ani kardiyak ölüm olabilmektedir (91). KAH bulgusu olmayan diyabetiklerde miyokard infarktüsü riski, daha önceden MI geçirmiş diyabetik olmayan hastalara benzerlik göstermektedir (92). Bu nedenle diyabet tanısı olan tüm hastalar daha önceden MI geçirmiş hastalar gibi KAH açısından dikkatli olarak takip edilmelidir.

DM tanısı olup, KAH semptomları olmayan ve MPS ile iskemi tespit edilmesine yönelik yapılan bir çalışmada, aseptomatik diyabetiklerin 1/5'inden fazlasında (%22) iskemi bulgusu izlenmiştir (93). Lacourciere ve arkadaşlarının yapmış olduğu MPS çalışmasında iskemi sıklığı diyabetik hastalarda %41.4, diyabet tanısı olmayan grupta %27,7 olarak bulunmuştur (94). Yine Araz ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada MPS ile sessiz miyokard iskemi yaygınlığı %15.5 olarak bulunmuştur (95). Yapılan farklı çalışmalar diyabetik hastalarda sessiz iskemi yaygınlığının %6,4 ile %56,7 gibi geniş bir aralıkta olduğunu göstermektedir (96,97). Çalışmalarda diyabetik hastalarda KAH yaygınlığının değişiklik göstermesi, hasta popülasyonları arasındaki önemli farklılıklardan (cinsiyet, diabetin süresi, glisemik kontrol durumu, diğer risk faktörlerinin ve diyabet komplikasyonlarının eşlik edip-etmediği vs.) kaynaklanmaktadır. Hasta popülasyonları arasındaki bu farklılıkların ortadan kaldırılması mümkün olmamaktadır. Bizim çalışmamızda daha önce KAH tanısı almamış 90 tip 2 diyabetik hastanın 32'sinde (%35,6) MPS'nde

perfüzyon defekti saptandı, 58 (%64,4) hasta ise sintigrafik olarak normal olarak değerlendirildi.

May ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada diyabetik hastalarda sessiz miyokard iskemisi ile yaş, cinsiyet, diyabet süresi, sigara kullanımı, ailede koroner arter hastalığı öyküsü, vücut kitle indeksi, serum lipid düzeyleri ve HbA1c düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır (98). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da perfüzyon defekti izlenen ve MPS'si normal olarak değerlendirilen gruplar arasında yaş, diyabet süresi, aile öyküsü, VKİ, serum lipid düzeyleri ve HbA1c düzeyleri açısından anlamlı farklılık gözlenmedi.

Cinsiyet açısından bakıldığında; Milan araştırmasında diyabetik erkeklerde daha yüksek oranda KAH seviyesi tespit edilmiştir (97). Yine bazı çalışmalarda KAH'nın erkeklerde daha yaygın olduğu görülmüştür (99,100). Cinsiyetin erkek olması yalnız başına bir risk faktörü olsa da Sargın ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada diyabetik erkek ve kadın hastalar arasında KAH prevalansında belirgin farklılık saptanmamıştır (101). Bizim çalışmamızda erkek hastalarda perfüzyon defekti izlenme oranı %76, kadınlarda %20 olarak bulundu. Cinsiyet açısından değerlendirdiğimizde iki grup arasında anlamlı değişiklik gözlemlendi. Bu sonuç Milan araştırması sonucu ile benzerdi (97).

Sigara kullananlarda perfüzyon defekti izlenme oranı %64,7 iken, sigara içmeyenlerde bu oran %28,8 olarak tespit edildi. İstatiksel olarak sigara içenlerde perfüzyon defekti izlenme oranı daha yüksek bulundu. Erkeklerde perfüzyon defekti izlenme oranının daha yüksek olması ve bu hastalarda sigara kullanımının daha fazla olması bunu destekler nitelikteydi.

Yapılan birçok çalışma, diyabetik olgularda kardiyovasküler olaylarla, glisemik kontrolün bağımsız birlikteliğini ortaya koymuştur (102,103). Araz ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada diyabetik hastalarda kötü glisemik kontrolü olanlarda KAH sıklığının daha fazla olduğu bulunmuştur (95). Yine The Diabetes Complications and Control Trial (DCCT) çalışmasında HbA1c'nin %7'nin altında olmasının vasküler komplikasyon gelişme riskini azalttığını kanıtlanmıştır (104). Bizim çalışmamızda perfüzyon defekti izlenmesiyle, HbA1c değerlerine göre glisemik kontrolün iyi veya kötü olması arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

HbA1c'nin geriye dönük olarak son 3 aylık dönemdeki kan şekeri düzenini göstermesi nedeniyle, diyabetiklerde kötü glisemik kontrolün KAH görülme riskini artırıp artırmadığının değerlendirilmesi açısından HbA1c düzeyleri uzun süre takip edilmiş hastalarda iskemi araştırılmasına yönelik çalışmaların gerektiğini düşünmekteyiz.

Ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki ilişkinin açık bir şekilde tanımlanması, dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay riskini belirlemede yol gösterici olup olmayacağı sorusunu gündeme getirmiştir. Bu belirteçler arasında en yoğun kanıtlar yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) ile ilişkilidir. Amerikan Kalp Birliği (AHA) hs-CRP düzeyi >3.0 mgr/l olan hastaları yüksek risk grubu olarak belirlemiştir (33). Ridker ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda hem kadınlarda hem de erkeklerde yüksek hs-CRP düzeyinin kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür (105). Bizim çalışmamızda hsCRP açısından yüksek risk gurubundaki hastalarda (hsCRP >3 mg/dl) perfüzyon defekti izlenme oranı %46,9 iken, hsCRP ≤ 3 mg/dl olan grupta bu oran %29,3 olarak tespit edildi. Yüksek risk gurubundaki hastalarda perfüzyon defekti izlenme oranı daha fazla olmasına rağmen, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmedi. Kardiyovasküler riskin değerlendirilmesindeki yeri birçok çalışmada kanıtlanan hsCRP, diğer belirteçlerle karşılaştırıldığında rutin kullanım için en fazla ümit veren belirteç gibi görünse de, rutinde kullanımında çeşitli sınırlılıkları bulunmaktadır. İnflamatuvar olaylar, yüksek kan basıncı, obezite, sigara kullanımı, metabolik sendrom, DM, düşük HDL kolesterol/yüksek TG, yüksek proteinli diyet gibi faktörler hsCRP değerlerinde hafif artışa neden olabilmektedir (106). Ayrıca Koç ve arkadaşlarının çalışmasında hsCRP değerlerinin gün içinde farklılıklar gösterebildiği bildirilmiştir (107).

MPS koroner arter hastalığının tanısında ve prognozunu belirlemede kullanılan oldukça etkili noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Koroner arter hastalıklarında prognoz belirlenmesinde MPS'nin normal olması halinde bir yıllık kardiyak olay beklentisi %1'den azdır. MPS ile belirlenen perfüzyon defektinin yaygınlığı ve defekt şiddeti diğer testler ve klinikten daha güçlü prognoz göstergesidir (108). Özellikle gated SPECT uygulaması ile birlikte perfüzyon ve fonksiyonun birlikte değerlendirilmesi prognostik değerini artırmıştır (109). MPS

diyabetik hastaların asemptomatik dönemde değerlendirilmesinde yüksek duyarlılığa sahip bir yöntemdir. Kang ve arkadaşlarının yaptığı 1271 diyabetli hastanın dahil edildiği bir çalışmada; normal miyokard perfüzyon sintigrafisi saptanan olgular yılda %1-2 kardiyovasküler olay geçirirken, anormal bulgular saptanan grupta insidans %7'den daha fazla saptanmıştır (110). Puente ve arkadaşlarının diyabetik hastalarda yaptıkları çalışmada MPS'nin sessiz miyokard iskemisini saptamada sensitivitesi %97, spesifitesi %97, pozitif prediktif değeri %90 ve negatif prediktif değeri %2 olarak bulunmuştur (111). MPS'nin duyarlılık ve özgüllüğü KAH tanısında gold standart olarak kabul edilen koroner anjiyografi ile karşılaştırılarak belirlenmektedir. MPS açısından KAH tanısında duyarlılık ve özgüllük için yayımlanan rakamlar oldukça farklılık göstermektedir ve çalışılan popülasyona (örneğin cinsiyet, yaş, semptomlar, ilaç tedavisi, önceden geçirilmiş enfarktüs varlığı vs.), kullanılan görüntüleme yöntemi (planar veya SPECT, kalitatif veya yarı-kantitatif analiz) ve merkezin deneyimine bağlıdır. Ancak uygun şartlarda yapıldığı takdirde, miyokard perfüzyon sintigrafisi iskemik kalp hastalığını saptamada etkili bir yöntemdir ve SPECT görüntüleme yöntemi kullanıldığında sensitivitesi %91'e ve spesifitesi %89'a kadar çıkmaktadır (112). Çalışmamızda Gated SPECT MPS'de perfüzyon defekti izlenen 29 hastaya koroner anjiyografi yapıldı. Hastaların 16'sı (%55,2) koroner anjiyografide KAH tanısı aldı. , 6 hastada (%20,7) yavaş akım fenomeni (YAF) saptandı. Anjiyografik olarak 7 hasta (%24,1) normal olarak değerlendirildi.

Koroner YAF tam olarak açıklığa kavuşturulamamış bir durumdur. Genellikle tipik göğüs ağrısı ile beraber efor testi pozitifliği veya miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemi bulguları izlenirken, anjiyografide koroner arterlerin normal olarak izlendiği bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. İlk kez 1972'de tanımlanan YAF, önceleri göğüs ağrısı, pozitif efor testi ve normal koroner anjiyografi üçlemesi ile tanı alan Kardiyak sendrom X tanımı içerisinde değerlendirilmekteydi (113). Son zamanlarda yapılan intrakoroner ölçümlerde YAF'ne sahip hastalarda endotelin düzeyi yüksekliği ve nitrik oksit düzeyi düşüklüğünün saptanması mikrovasküler dirençte artış olduğunu göstermektedir. Koroner yavaş akım anjiyografide kontrast maddenin koroner arterlerden temizlenmesinde gecikmenin görüldüğü bir anjiyografi bulgusudur ve yapılan birçok çalışmada bu durumun sebebinin, endotel disfonksiyonu, vazomotor disfonksiyon, mikrovasküler bozukluk

veya diffüz okluziv hastalık olabileceği öne sürülmüştür (114-116). Pekdemir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada koroner yavaş akım izlenen hastaların önemli bir kısmında koroner arterlerde intimal kalınlaşma, yaygın kalsifikasyon ve lümen düzensizliği yapmayan aterom plakları olduğu gösterilmiştir (117). Bunlara dayanarak daha önceleri kardiyak sendrom X'in bir alt grubu olarak değerlendirilen YAF'ni koroner arter hastalığı alt sınıfı olarak değerlendirmek daha doğru olacaktır (118). Çalışmamızda koroner anjiyografi yapılan hastaların %20,7'sinde YAF saptandı.

MPS'nin spesifitesini etkileyen pekçok faktör vardır. Bunlar içinde yumuşak doku atenuasyonuna bağlı artefaktlar, mitral kapak yetmezliği, mitral kapak prolapsusu, intramiyokardiyal kitleler, yapısal anomaliler ve düşük kalitede görüntüleme bazılarıdır. Anjinası olup, koroner anjiyografisi normal olan seçilmiş hasta grubunda iskemik perfüzyon defekti görülme oranının %27'ye kadar ulaşabildiği bildirilmektedir (119). Anjiyografi bir silüet tekniğidir ve buna bağlı birtakım sınırlamaları vardır. Koroner anjiyografi ile ancak 100 mikron üzerinde çapı olan damarların değerlendirilmesi mümkündür. Koroner sirkülasyonun önemli bir kısmını oluşturan mikrovasküler patolojilerin miyokard perfüzyonu üzerine etkisi ancak MPS ile ortaya konabilmektedir (120). Ayrıca intravasküler ultrasonografi ile yapılan çalışmalarda koroner anjiyografinin başlangıç dönemindeki plakları belirlemede yetersiz kaldığı bildirilmiştir (121). Erbel ve arkadaşlarının intrakoroner sonografi ve doppler yöntemiyle yapmış oldukları bir çalışmada koroner anjiyografisi normal olan 44 hastanın %48'inde sol ana koroner arterde ve LAD'de ateroskleroz ve plak formasyonu bulunmuştur. Bu hastaların 29'una MPS yapılmış ve %62'sinde miyokard perfüzyon defektleri saptanmıştır (122) Genel olarak anjiyografi normalken MPS'nin pozitif olması mikrovasküler disfonksiyona bağlı koroner vazodilatör rezervin bozulduğu hasta grubunda görülmektedir (123). Bizim çalışmamızda da MPS'nde perfüzyon defekti olup, anjiyografik açıdan normal olarak değerlendirilen (%24,1) hastalar mevcuttu.

Diyabetik hastalar KAH yönünden en ciddi risk taşıyan gruptur ve bu nedenle diyabetiklerde hastalık teşhisinin erken konulması büyük önem taşır. Diyabet tanısı olan hastalarda Gated SPECT MPS'nin tanısal doğruluğu, prognostik değeri ve risk belirlenmesindeki rolü kabul edilmiştir (124). Bizim çalışmamızda 90 Tip 2

diyabetik hastada MPS'nde perfüzyon defekti izlenme oranı %35,6 olarak bulundu. Erkek cinsiyet ve sigara kullanımı gibi risk faktörleri olan olgularda pozitiflik oranı belirgin olarak daha fazlaydı. Sonuç olarak diyabetik hastalar KAH açısından artmış riske sahip olmaları sebebiyle MPS ile tetkik edilmelidir. Böylece sessiz iskemi ile ilişkili olduğu bilinen diyabetik hastalarda KAH erken dönemde saptanabilir ve gerekli tedavilerle yaşam süresi uzatılabilir.

SONUÇ

Tip 2 DM son yıllarda sıklığı gittikçe artış gösteren kronik metabolik bir hastalıktır. Tip 2 DM hastalarında morbidite ve mortalitenin en önemli sebebi kardiyovasküler hastalıklardır. KAH riski normal popülasyonla karşılaştırıldığında diyabetik hastalarda daha fazla görülmektedir. Tip 2 diyabetiklerde sık görülen sessiz miyokard iskemisi KAH tanısının gecikmesine neden olduğundan, KAH yönünden tip 2 diyabetik hastalarda daha dikkatli olmak gerekmektedir. KAH tanısında altın standart şüphesiz koroner anjiyografidir. Ancak invaziv bir yöntem olması KAH'nın erken dönemde saptanmasına yönelik tarama amaçlı kullanılmasını kısıtlamaktadır. Ayrıca koroner arterlerin normal olduğu, ancak miyokard perfüzyonunun bozulduğu sol dal bloğu, kardiyomiyopati, aort stenozu, sendrom X, koroner yavaş akım ve HT gibi fizyopatolojik durumların oluşturduğu iskemik kalp hastalığı koroner anjiyografi ile tespit edilememektedir. Gated SPECT MPS KAH tanısı olmayan tip 2 diyabetik hastalarda tarama amaçlı tercih edilebilecek, güvenilir noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir. Literatüre baktığımızda tip 2 diyabetik hastalarda sessiz iskemi araştırılmasına yönelik yapılan araştırmalarda, sessiz iskemi sıklığının oldukça geniş bir aralıkta olduğu görülmektedir (%6,4 ile %56,7 arasında). Bizim çalışmamızda KAH tanısı olmayan 90 tip 2 diyabetik hastanın 32'sinde (% 35,6) gated SPECT MPS'de KAH bulguları saptanmıştır. Ayrıca hastaların genel özellikleri ve risk faktörlerine MPS bulguları arasında karşılaştırma yapılmış; yaş, diyabet süresi, HT, HL, aile öyküsü, vücut kitle indeksi, açlık kan şekeri ve lipid profili ile MPS bulguları arasında anlamlı korelasyon izlenmezken; cinsiyet açısından erkeklerde ve sigara kullanımı olanlarda gated SPECT MPS'de KAH bulguları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla bulunmuştur. Ayrıca HbA1c değerlerine göre glisemik kontrolün iyi veya kötü olması arasında ve hsCRP değerlerinde göre yüksek risk grubu ile diğer grup arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Sonuç olarak tip 2 DM tanılı hastalar kardiyovasküler hastalık yönünden potansiyel olarak artmış riskleri nedeniyle, gated SPECT MPS ile KAH'nın erken dönemde saptanmasına yönelik tetkik edilmelidir. Bu şekilde hastalarda erken tanı ve tedavi ile hayat kalitesi yükseltilebilir ve yaşam süresi uzatılabilir.

ÖZET

Tip 2 Diyabetik Hastaların Koroner Arter Hastalığı Yönünden Gated SPECT Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi ile Değerlendirilmesi

Bu çalışmanın amacı bilinen KAH tanısı olmayan Tip 2 diyabetik hastaların KAH varlığı yönünden MPS ile değerlendirilmesi; KAH risk faktörleri, diyabet süresi, AKŞ, HbA1c ve hsCRP gibi parametrelerle iskemik kalp hastalığı arasındaki ilişkinin incelenmesidir. Çalışmaya 90 tip 2 DM tanılı hasta (65 kadın, 25 erkek) dahil edildi. 32 hastada (%35,6) MPS’de KAH bulguları saptandı. Yaş, diyabet süresi, AKŞ, HT, HL, aile öyküsü, VKİ ve lipid profili değerlendirmelerine göre gruplar arasında MPS bulguları açısından anlamlı fark yoktu. Anormal MPS bulguları cinsiyetin erkek olması ve sigara kullanımı ile ilişkili bulundu. HbA1c değerlerine göre glisemik kontrolün iyi veya kötü olması arasında ve hsCRP değerlerine göre yüksek riskli grupla diğer grup arasında MPS bulguları açısından anlamlı fark izlenmedi. MPS’de perfüzyon defekti izlenen 29 hastaya KA yapıldı. KA’de 16 hasta KAH tanısı aldı, 6 hastada YAF saptandı ve 7 hasta normal olarak değerlendirildi. Sonuç olarak tip 2 diyabetik hastalarda KAH’nın erken tanısı noninvaziv bir yöntem olan gated SPECT MPS ile yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Tip 2 diabetes mellitus, koroner arter hastalığı, miyokard perfüzyon sintigrafisi

SUMMARY

The Evaluation of Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetic Patients with Gated SPECT of Myocardial Perfusion Scintigraphy

The aim of this study is to evaluate Type 2 diabetic patients not diagnosed with known coronary artery disease for the existence of coronary artery disease using myocardial perfusion scintigraphy and determine the relationship between ischemic heart disease and coronary artery disease risk factors, duration of diabetes, fasting blood glucose, HbA1c and hsCRP parameters. 90 patients (65 female, 25 male) diagnosed with Type 2 diabetes mellitus have been included in the study. 32 patients (35.6%) have been diagnosed with coronary artery disease using myocardial perfusion scintigraphy. Age, duration of diabetes, fasting blood glucose, hypertension, hyperlipidemia, family story, body mass index, and lipid profile have not been significantly different between the two groups in terms of myocardial perfusion scintigraphy. Abnormal myocardial perfusion scintigraphy findings have been associated with smoking and being male. No significant difference as to whether glycemic control is good or bad according to the values of HbA1c has been detected. Furthermore, any kind of significant difference between high-risk groups and other groups according to values of hsCRP in terms of myocardial perfusion scintigraphy has not been detected. In myocardial perfusion scintigraphy, coronary angiography was applied to 29 patients with perfusion defect. 16 patients have been diagnosed with coronary artery disease using coronary angiography, 6 patients have slow flow phenomenon, and 7 patients are normal. As a result, early diagnosis of coronary artery disease in patients with Type 2 diabetes should be performed using the Gated SPECT myocardial perfusion scintigraphy, a noninvasive method.

Keywords: Type 2 diabetes mellitus, coronary artery disease, myocardial perfusion scintigraphy

KAYNAKLAR

1. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H: Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988 318:1315.
2. Johnstone MT, Nesto R. Diabetes mellitus and heart disease. In: Pickup JC, Williams G, editors. *Jolin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. P. 975-98
3. Öngen Z. Ateroskleroz patogenezi, Erol Ç, editor. *Klinik Kardiyoloji*. Birinci baskı. Ankara: Nobel Yayınevi; 2004. s.1-20
4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97
5. Alberti KG, Zimmet P: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. I. Diagnosis and classification of diabetes mellitus: provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539–553
6. World Health Organization. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group. Geneva, 1985; Technical Report Series 727
7. The Expert Committee on the diagnosis and classification of 16. diabetes mellitus: Report on the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2,1998; S5-S 19
8. Laakso M, Lehto S. Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev.* 1997; 5: 294-315
9. Charles H, Hennekens, MD, DrPH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risc factors. *Circulation.* 1998; 97: 1095-1102
10. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-42.
11. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. September 2002; National Institutes of Health, NIH Publication No. 02- 5215
12. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81:18B
13. Klein RL, Laimins M, Lopes-Varella MF, et al. Isolation, characterization and metabolism of the glycated and nonglycated subfractions of low-density lipoproteins isolated from type 1 diabetic patients and nondiabetic subjects. *Diabetes* 1995; 44: 1093-1098.
14. Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet.* 1990;335:765–774.

15. Rutan GH, Kuller LH, Neaton JD, Wentworth DN, McDonald RH, Smith WM. Mortality associated with diastolic hypertension and isolated systolic hypertension among men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Circulation*. 1988;77:504–514.
16. Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk factors for Atherosclerotic Disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Heart Disease*. 6th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company; 2001
17. English JP, Willius FA, Berkson J. Tobacco and coronary disease. *JAMA* 1940;115:1327-9.
18. Wilhelmsen C, Vedin JA, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975;1:415-20.
19. Dyer AR, Elliott P. The INTERSALT study: relations of body mass index to blood pressure. INTERSALT Co-operative Research Group. *J Hum Hypertens* 1989; 3:299-308
20. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2583-9
21. Jensen MD. Obesity. In: Cecil Medicine, 23rd Edition. Editors: Goldman L, Ausiello D. Elsevier, PA, USA 2008; 1643- 1652
22. Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chronic Dis* 1979; 32:563- 76
23. Onat A, Sansoy V, Hergenc G, Soydan I, Adalet K. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi; 2005. s.15-34
24. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu tanı ve tedavi rehberi. Ankara, 2011; ISBN: 978-605-4011-13
25. De Flines J, Scheen AJ. Management of metabolic syndrome and associated cardiovascular risk factors. *Acta Gastroenterol Belg* 2010;73(2):261-61
26. İliçin G. İç Hastalıkları. 2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003. s.449-74.
27. Kesteloot H, Joossens JV. Nutrition and international patterns of disease. In: Marmot M, Elliot P, eds. *Coronary Heart Disease Epidemiology: From Etiology to Public Health*. Oxford: Oxford University Press; 1993;152
28. RIDKER, P. M., RIFAI, N., ROSE, L., BURING, J. E., COOK, N. R. (2002). Comparison of C-reactive protein and LDL cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med*. 347: 1557- 1565.
29. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi, 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474
30. Ridker M., Hennekens CH., Buring JE., C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43
31. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events:an 8-year follow-up of 14719 initially healthy American women. *Circulation* 2003; 107: 391-397
32. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-43

33. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107:499-511.
34. Dokken BB. The Pathophysiology of Cardiovascular Disease and Diabetes: Beyond Blood Pressure and Lipids *Diabetes Spectrum* 2008; 21: 160–5.
35. Oto A. Diabet ve Koroner Arter Hastalığı: Gelişen Dünyanın Korkunç İkilisi. *Türkiye Kardiyovasküler Tıp Elektronik Dergisi* [serial on the internet] 2007 Nov [cited 2007 Nov 27] (about 3 pages) Available from: <http://www.turkkardiyovaskulertipe-dergisi.com/?sayfa=sayilar&id=80> Last Access: 16th May 2011
36. Bernstein RK. 2008 American Diabetes Association Clinical Guidelines Comments. Available from: <http://www.diabetesbook.com/cms/articles/9-diabetes-in-control/5576-richardk-bernstein-md-face-facn-fcws-> Last access: 16th May 2011
37. Keskin Ö, Balcı B. Diabetes mellitus ve kardiyovasküler komplikasyonlar. *Kafkas J Med* 2011; 1(2):81-85
38. Summary of Revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1: S3-5. Erratum in: *Diabetes Care* 2009; 32:754.
39. Johnstone MT, Nesto R. Diabetes mellitus and heart disease. In: Pickup JC, Williams G, editors. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 14th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. P. 975-98
40. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12
41. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and Cardiovascular Disease. The Framingham Study. *JAMA* 1979;241:2035-8
42. Satman I, editor. TURDEP-II Sonuçları. *Türk Endokronoloji ve Metabolizma Derneği* [homepage on the internet]. ;Available from: [http://www.turkendokrin.org/files/TURDEP II 2011.pdf](http://www.turkendokrin.org/files/TURDEP%20II%202011.pdf) Last access: 16th May 2011.
43. Buse JB, Gindberg HN, Bakris GL, et al. Primary Prevention of Cardiovascular Diseases in People With Diabetes Mellitus: A Scientific Statement From the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 15: 114–26.
44. Stern S, Cohn F, Pepine CJ. Silent Myocardial Ischemia. *Current Problems in Cardiology* 1993; 18 (5).
45. Faglia E, Fabrizio F, Patrizia C, Felice P, et al. Cardiac events in 735 type 2 diabetic patients who underwent screening for unknown asymptomatic coronary heart disease. 5-year follow-up report from the Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MiSAD). *Diabetes Care* 2002; 25:2032-2036
46. Faerman I, Faccio E, Milei J, et al. Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients. Histologic evidence of their relationship. *Diabetes* 1997; 26:1147 -58.
47. Ambepityia G, Kopelman PG, Ingram D, et al. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perceptual threshold and the influence of autonomic function. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 72-77.

48. Castallanos A, Kessler KM, Myerburg RJ. The Resting Electrocardiogram. Hursts The Heart, 9th edition. McGraw-Hill, USA,1998:1-25.
49. Payzın S.Kardiyoloji AD Ders Notları Bölüm 4: s 7-15.
50. ACC/AHA Guidelines for the clinical application of echocardiography, J Am Coll Cardiol,1997;29; 862-879
51. Esteban Escolar, Guy Weigold, Anthon Fuisz, Neil j Weissman New imaging techniques for diagnosing coronary artery disease CMAJ 2006; 174(4):487-95.
52. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation. 1995 Aug 1;92(3):657-71
53. Herzog C, Ay M, Engelmann K, Abolmaali N, Dogani S, Diebold T, Vogl TJ Visualization techniques in multislice CT-coronary angiography of the heart. Correlations of axial, multiplanar, three-dimensional and virtual endoscopic imaging with the invasive diagnosis Rofo. 2001 Apr;173(4):341-9.
54. Esteban Escolar, Guy Weigold, Anthon Fuisz, Neil j Weissman New imaging techniques for diagnosing coronary artery disease CMAJ 2006; 174(4):487-95. 106. Sakuma H, Ichikawa Y, Chino S, Hirano T, Makino K, Takeda K. Detection of coronary artery stenosis with whole-heart coronary magnetic resonance angiography. J Am Coll Cardiol 2006;48(10):1946-50.
55. Gerber TC, Kuzo RS, Karstaedt N, Hane GE, Morin RL, Sheedy PF 2nd, Safford RE, Blackshear JL, Pietan JH. Current results and new developments of coronary angiography with use of contrast-enhanced computed tomography of the heart. Mayo Clin Proc. 2002; 77: 55-71
56. Candan İ, Oral D, Kardiyoloji. Ankara: ANTIP A.Ş. 2002; 227-270.
57. Yılmaz E, Meriç M. Anjiyokardiyografi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 42: 1-12.
58. Rodenwaldt J. Multislice computed tomography the coronary arteries. Eur Radiol. 2003; 13: 748-757.
59. National Heart, Lung, and Blood Institute Coronary Artery Surgery Study. A multicenter comparison of the effects of randomized medical and surgical treatment of mildly symptomatic patients with coronary artery disease and a registry of consecutive patients undergoing coronary angiography. Circulation 1981;63:I-1-81.
60. The BARI Protocol for the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation. Circulation 1991;84:V1-27.
61. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR Jr, Chaitman BR, et al. Longterm survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. Circulation. 1994;90(6):2645-57.
62. Hachamovitch R, Berman DS. The use of nuclear cardiology in clinical decision making. Semin Nucl Med 2005; 35:62-72.

63. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American Society for Nuclear Cardiology. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging- executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Circulation* 2003; 42:1318-33 /108:1404-18
64. Van Train KF, Garcia EV, Cooke CD, Areeda J: Quantitative Analysis of SPECT Myocardial perfusion: 99mTc-sestamibi SPECT. In DePuey EG, Berman DS, Garcia EV, eds. *Cardiac SPECT imaging*. Hong Kong: Lippincott-Raven Publisher;1996. p.121-46.
65. Anagnostopoulos C, Henein MY, Underwood SR. Non-invasive investigations. *Br Med Bull.* 2001;59:29-44.
66. Rigo P, Braat S. Radiopharmaceuticals for the study of heart. In: Murray IPC, Ell PJ, Strauss HW (Eds). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. Hong Kong: Churchill Livingstone; 1994, p.1059-68.
67. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, et al. Incremental value of prognostic testing in Patients with known or suspect ischemic heart disease: a basis for optimal utilization Exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:639-47.
68. *Turkish J Nucl Med* 2001 10 (4S) S41)
69. McKillop JH. Thallium 201 scintigraphy. *West J Med* 1980; 133:26-43.
70. Crawford ES. Nükleer Kardiyak Görüntüleme. Sarı O (Çeviren), Nobel 2007Ankara, s7-10
71. Cuocolo A, Pace L, Ricciardelli B, Chiariello M, Trimarco B, Salvatore M. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease: comparison of thallium-201 scintigraphy with reinjection and technetium 99mmethoxyisobutyl isonitrile. *J Nucl Med* 1992; 33: 505-511.
72. Dilsizian V, Arrighi JA, Diodati JG, Quyyumi AA, Alavi K, Bacharach SL. Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. Comparison of 99mTcsestamibi with thallium reinjection and [18F]fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1994; 89; 578-587.
73. Higley B, Smith FW, Smith T, Gemmell HG, Gupta PD, Gvozdanic DV, et al. Technetium-99m-1,2-bis[bis(2-Ethoxyethyl) Phosphino]Ethane: human biodistribution, dosimetry and safety of a new myocardial perfusion imaging agent. *J Nucl Med* 1993; 34:30-38.
74. Turgut B, Erselcan T. Koroner arter hastalığında miyokard perfüzyon SPECT görüntülemenin önemi ve nükleer kardiyolojik uygulamalar. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002; 24: 215 -224.
75. Miller DD, Labovitz AJ. Diprydamole and adenosine vasodilator stres for myocardial imaging: vive la difference (editorial). *J Am Coll Cardiol* 1994; 23:290-2
76. Iskandrian AS, Heo J. Pharmacologic stress testing: Nuclear cardiology, state of the art and future directions, chapter 15, Zaret BL, Beller GA(ed) Mosby-Year Book, Inc. St. Louis, Missouri, 1993. p:170-180.

77. Updated imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. Part I. *J Nuclear Cardiology* 2001; 8:G1-58
78. Iskandrian AS. New directions in pharmacologic stress imaging. Editorial. *J Nucl Med* 1995; 36: 276-7.
79. Pennel DJ. Pharmacological Stress Testing. *Myocardial Perfusion Imaging: An Update. The Medicine Publishing Foundation Series, 34.* Oxford: Medicine Publishing Foundation, 1994; 27-34.
80. Travain MI, Wexler JP. Pharmacological stress testing. *Semin Nucl Med* 1999; 29:298-318.
81. Günalp B, Dokumacı B, Uyan C, Varderelli E, Işık E, Bayhan H ve ark. Value of dobutamine technetium-99m-sestamibi SPECT and echocardiography in the detection of coronary artery disease compared with coronary angiography. *J Nucl Med* 1993; 34:889-94.
82. Gordon L, Hendrix GH. The use of pharmacological agents in myocardial perfusion imaging: *Nuclear Medicine Annual 1994.* Freeman LM(ed), Raven Press, Ltd., New York, p:121-140
83. Thorley PJ, Ball J, Sheard KL, Sivananthan UM. Evaluation of Tc-99m-tetrofosmin as a myocardial perfusion agent in routine clinical use. *Nuc Med Comm* 1995; 16:733-40
84. Van Ruyge FP, Van der Wall EE, Spanjersberg SJ, De Ross A, Matheijssen NAA, Zwinderman AH, et al. Magnetic resonance imaging during dobutamine stress for detection and localization of coronary artery disease. Quantitative wall motion analysis using a modification of the centerline method. *Circulation* 1994; 90:127-38
85. Datz FL. *Handbook of Nuclear Medicine. 2. Edition.* Mosby, 1993:186-231.
86. Chua T, Yin LC, Thiang TH, Choo TB, Ping DZ, Leng LY. Accuracy of the automated assessment of left ventricular function with gated perfusion SPECT in the presence of perfusion defects and left ventricular dysfunction: correlation with equilibrium radionuclide ventriculography and echocardiography. *J Nucl Cardiol* 2000; 7:301-11.
87. DePuey EG, Rozanski A. Using gated technetium-99m-sestamibi SPECT to characterize fixed myocardial defects as infarct or artifact. *J Nucl Med* 1995;36:952-955.
88. Di Carli MF. , Dorbala S. Cardiac PET-CT. *J Thorac Imaging* 2007;22(1):101-6.
89. Schwaiger M, Munik O. Assessment of Myocardial perfusion with positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1991; 67:350-430
90. Demer LL, Gould KL, Goldstein RA, Kirkeeide RL, Mullani NA, Smalling RW, et al. Assessment of coronary artery disease severity by positron emission tomography: Comparison with quantitative angiography in 193 patients. *Circulation.* 1989; 79:825-35
91. Bax JJ, Bonow RO, Tschöepe D, et al. Early detection of coronary heart disease in diabetic patients without symptoms of coronary artery disease: *The British Journal of Diabetes and vascular disease* 2005; 4: 283
92. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. 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: 229-234.
93. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-1961.

94. Lacourcière Y, Côté C, Lefebvre J, Dumont M. Noninvasive detection of silent coronary artery disease in patients with essential hypertension, alone or associated with type 2 diabetes mellitus, using dipyridamole stress ^{99m}technetium-sestamibi myocardial perfusion imaging. *Can J Cardiol*. 2006 Feb; 22 Suppl A: 16A-21A.
95. Araz M, Celen Z, Akdemir I, Okan V. Frequency of silent myocardial ischemia in type 2 diabetic patients and the relation with poor glycemic control. *Acta Diabetol* 2004; 41: 38-43
96. Inoguchi T, Yamashita T, Umeda F, et al. High incidence of silent myocardial ischemia in elderly patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47: 37-44
97. Milan Study on Atherosclerosis and Diabetes (MISAD Group). Prevalence of unrecognised silent myocardial ischemia and its association with atherosclerotic risk factors in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1997; 79: 134-139
98. May O, Arildsen H, Damsgaard EM, Mickley H. Prevalence and prediction of silent ischemia in diabetes mellitus: a population-based study. *Cardiovasc Res* 1997; 34: 241-7
99. Naka M, Hiramatsu K, Aizawa T, Momse A, Yoshizawa K, Shigematsu S, Ishihara F, Niwa A, Yamada T. Silent myocardial ischemia in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus as judged by treadmill exercise testing and coronary angiography. *Am Heart J* 1992;123:46-53
100. Janand-Delenme B, SAvin B, Habib G, Bory M, Vague P, Lassman V. Silent myocardial ischemia in patients with diabetes: who to screen. *Diabetes Care* 1999, 22:1396-1400
101. Sargin H, Ozisik M, Ozisik NC, Seven O, Orbay E, Gozu H, Sargin M, Tekce M, Yayla A. The prevalence of silent ischemia in Turkish patients with type 2 diabetes mellitus. *Tohoku J Exp Med* 2005;205:351-355
102. Muggeo M, Bolli G, Bompiani G, Brunetti P, Capani F, Cavallo-Perin P, et al. Glycemic control and cardiovascular diseases in Type 2 diabetes mellitus. Beyond fasting glycemia and glycosylated hemoglobin. *Diabetes Nutr Metab* 2000;13(4):182-5.
103. Blake GJ, Pradhan AD, Manson JE, Williams GR, Buring J, Ridker PM, et al. Hemoglobin A1c level and future cardiovascular events among women. *Arch Intern Med* 2004;164(7): 757-61.
104. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennil A, Goldstein DE (2002) Defining the relationship between plasma glucose and HbA1c: analysis of glucose profiles and HbA1c in the Diabetes Control and Complications trial. *Diabetes Care* 25:275-278
105. Ridker PM. Inflammation, high-sensitivity C-reactive protein, and vascular protection. *Tex Heart Inst J* 2010; 37:40-1.
106. Kushner I. C-reactive protein elevation can be caused by conditions other than inflammation and may reflect biologic aging. *Cleve Clin J Med* 2001; 68:535-7
107. Usefulness of high-sensitivity CRP increases during circadian rhythm for prediction of long-term cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease. Koç M, Sahin DY, Uysal OK, Karaarslan O, Dönmez E, Abalı G, Batur MK. Department of Cardiology, Adana Numune Training and Research Hospital, Adana, Turkey. *Arch Turk Soc Cardiol* 2011; 39:568-575
108. Anagnostopoulos C, Henein MY, Underwood SR. Non-invasive investigations. *Br Med Bull*. 2001; 59:29-44

109. Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, et al. Incremental value of prognostic testing in Patients with known or suspect ischemic heart disease: a basis for optimal utilization Exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:639-47
110. Xingping K, Berman DS, Lewin HC, Cohen I, Friedman JD, Germano G, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with diabetes mellitus. *American Heart Journal* 1999; 138:1025-1032
111. Puente A, Roffe F, Chimal JL, Gomez E, Cortes F. Non-invasive evaluation of coronary atherosclerotic disease in patients with silent ischemia: usefulness of myocardial perfusion spect, electrical, angiographic, and imaging correlation. *Arch Cardiol Mex* 2005; 75:29-34
112. Kaufmann PA, Camici PG, Underwood SR. Nükleer kardioloji. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW. ESC Textbook Kardiyovasküler Hastalıklar. Kazan Ö (çeviri editörü) 2006 İstanbul; s.141-159
113. Tambe AA, Demany MA, Zimmerman HA, Mascarenhas E. Angina pectoris and slow flow velocity of dye in coronary arteries-a new angiographic finding. *Am Heart J.* 1972; 84(1): 66-71
114. Sezgin AT, Sigirci M, Barutcu I. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 155-161
115. Masseri M, Yorom R, Gotsman MS, Hasin Y. Histologic evidence for small vessel coronary artery disease in patients with angina pectoris and patent large coronary arteries. *Circulation* 1986; 7: 964-972
116. Kurtoglu N, Akcay A, Dindar I. Usefulness of oral dipyridamole therapy for angiographic slow coronary artery flow. *Am J Cardiol* 2001; 87(Suppl 8A): 777-779
117. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, et. all. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid rate atrial pacing in patients with coronary slow flow. *nt J Cardiol* 2004; 97(1): 35-41
118. Goel PK, Gupta SK, Agarwal A, Kapoor A. Slow coronary flow: A distinct angiographic subgroup in Syndrome X. *Angiology.* 2001; 52(8): 507-14
119. Inobe Y, Kugiyama K, Morita E, Kawano H, Okumura K, Tomiguchi S, Tsuji A, Kojima A, Takahashi M, Yasue H. Role of adenosine in pathogenesis of syndrome X: assessment with coronary hemodynamic measurements and thallium-201 myocardial single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 890-896.
120. Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, et all. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation* 1976;53:4
121. Verna E, et al. 'False-positive' myocardial perfusion scintigraphy findings in patients with angiographically normal coronary arteries: Insights from intravascular sonography studies. *J Nucl Med* 2000; 41:1935-1940
122. Erbel R, Ge J, Bockisch A, Kearney P, Gorge G, Haude M, Schumann D, Zamorano J, Rupprecht HJ, Meyer J. Value of intracoronary ultrasound and Doppler in the differentiation of angiographically normal coronary arteries: a prospective study in patients with angina pectoris. *Eur Heart J* 1996; 17:880-889

123. Houghton JL, Frank MJ, Carr AA, von Dohlen TW, Prisant LM. Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15:43-51
124. Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004;291: 210-215