

69988

T.C.
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nükleer Tıp Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi:
Prof. Dr. Şakir BERKARDA

Tc-99m MIBI AKCİĞER VE KARACİĞER TUTULUMUNUN
MİYOKARDİYAL İSKEMİ VE SOL VENTRİKÜL FONKSİYONLARI İLE
İLİŞKİSİNİN SON DÖNEM BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN
HASTA GRUBUNDA DEĞERLENDİRİLMESİ

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. GÜLAY DURMUŞ ALTUN

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

EDİRNE – 1998

TEŐEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde emeği geçen değerli hocalarım Prof. Dr.Şakir Berkarda ve Prof. Dr. Ömer N. YiđitbaŐı' na, eğitimim ve çalıŐmalarımnda destek ve ilgilerini esirgemeyen Yrd.Doç.Dr. Ali Sarıkaya, Yrd.Doç.Dr. Mahmut Yüksel, Uz.Dr. Meryem Kaya' ya ve sevgili asistan arkadaşlarıma, eğitim sürecimde huzurlu bir ortam sağlayan ve dostluklarını esirgemeyen Trakya Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı çalıŐanlarına teŐekkür ederim.

Tez alıŐması sürecinde bilgi ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocalarım Kardioloji Anabilim Dalı baŐkanı Prof.Dr.Gülta Özbay ve Nefroloji Bilim Dalı baŐkanı Doç.Dr.Saniye Ően' e, tez çalıŐmamda bana yardımcı olan Yrd.Doç.Dr. Fatih Özçelik ve Uz.Dr.Armağan Altun' a, tez çalıŐmam sürecinde dostca davranan ve yardımcı olan Hemodiyaliz Ünitesi hemŐire ve personeline teŐekkür ederim.

Eğitim sürem boyunca yanımda olan, sevgi ve sabrını esirgemeyen sevgili eŐim Uz.Dr. Gürcan Altun' a ve yaşam sevicimiz Dilara Umut' a, beni bugünlere getiren, her koŐulda seven ve destekleyen aileme teŐekkür ederim.

Dr. Gülay Durmuş ALTUN

İÇİNDEKİLER

I.	GİRİŞ ve AMAÇ	1
II.	GENEL BİLGİLER	6
	<i>Kardiovasküler Sistem Anatomisi Ve Fiziyojisi</i>	6
	<i>Son Dönem Böbrek Hastalıklarının Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri</i>	13
	<i>Kardiyak Performansın Değerlendirilmesi</i>	16
	<i>Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi Amacıyla Yaygın Olarak Kullanılan Radiofarmosötikler</i>	22
	<i>Kardiyak Stres Amacıyla Uygulanan Testler</i>	29
III.	HASTA GRUBU ve YÖNTEM	34
IV.	BULGULAR	43
V.	TARTIŞMA	53
VI.	SONUÇ	58
VII.	ÖZET	60
	<i>SUMMARY</i>	62
VIII.	KAYNAKLAR	64

GİRİŞ ve AMAÇ

Egzersiz veya dipiridamol stresi gibi farmakolojik stres ile uygulanan miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) iskeminin saptanmasında duyarlı ve özgün bir yöntemdir ⁽¹⁾. Ancak, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) olan hastalarda yapılan sınırlı sayıda çalışma, SDBY olan hastalarda dipiridamol stresi ve TI-201 ile yapılan miyokard perfüzyon sintigrafisinin duyarlılığının normal olgulardan daha düşük olduğunu ancak semptomatik hastalarda koroner arter hastalığının değerlendirilmesinde uygulanabilir bir yöntem olduğu gösterilmiştir ⁽²⁾. Koroner arterlerde meydana gelen lezyonların tespitinde koroner anjiyografi (KA) kullanılmaktadır, fakat SDBY olan hastalarda, KA sonrası akut akciğer ödemi oluşma olasılığı artmaktadır. Kan haciminde belirgin artış olan bu grup hastada, özellikle hiperosmolar kontrast madde kullanımı ve standart ventrikülografi uygulaması ciddi riskler taşımaktadır. Bu nedenle de, (a) yüksek koroner arter hastalığı riski taşıyanlar, (b) yoğun medikal tedaviye cevap vermeyen veya (c) koroner bypass veya PTCA (perkutan transluminal koroner anjiyoplasti) planlanmayan hastalara KA uygulanmamaktadır. Kardiyak sebepli ölüm sıklığı aynı yaş grubundaki normal popülasyondan 3.5 kez yüksek olan diyaliz hastalarında, iskeminin saptanması ve buna yönelik olarak yapılan tedavi hastaların yaşam süresini ve kalitesini artıracaktır ⁽³⁾. Bu durum göz önünde

bulundurulduğunda non-invazif yöntemle iskeminin tespiti daha önemli olmaktadır.

Radionüklid miyokard perfüzyon görüntülemesi sırasında yapılan kantitatif değerlendirmeler, çalışmanın klinik değerine katkıda bulunmaktadır. SDBY olan hastalarda literatürde az sayıda Tl-201 ile yapılmış ^(2,4,5) ve bir tane de Tc-99m MIBI (Technetium-99m Hexakis 2-Methoxyisobutyl Isonitrile) ile yapılmış ⁽⁶⁾ MPS çalışmaları bulunmaktadır. Üremik hastalarda diabetes mellituslu hastalarda olduğu gibi Na-K ATPaz fonksiyon bozukluğu olduğu bildirilmiştir ^(7,8). Bir potasyum analogu olan Tl-201' in hücre içine girişinin büyük kısmı Na-K ATPaz pompası üzerinden olmaktadır. Bu durum literatürde bildirilen düşük duyarlılığının nedeni olabilir. Tc-99m MIBI' nin hücreye girişi Tl-201' den farklıdır, pasif difüzyonla ve transmembran potansiyeller ile ilişkilidir. Üremik hastalarda Tc-99m MIBI ile yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Tc-99m ile işaretli bir perfüzyon ajanı olan MIBI, sahip olduğu olumlu fiziksel ve biyolojik özellikler nedeniyle Tl-201' in yerini almaktadır. Tc-99m MIBI' nin ekstraksiyon etkinliği Tl-201' den daha düşüktür. Bununla birlikte, redistribüsyonunun daha az ve geç olması nedeniyle miyokardiyal yarı ömrü Tl-201' den daha uzundur. Radionüklidin enjeksiyonu sırasındaki miyokardiyal kan akım miktarı Tc-99m MIBI' nin ve Tl-201' in ekstraksiyonunu benzer şekilde etkilemektedir. Ancak Tc-99m MIBI' nin ekstraksiyonu hücre metabolizmasında meydana gelen değişikliklere Tl-201' den daha az duyarlıdır. Tc-99m MIBI sağladığı yüksek sayım istatistiği nedeniyle de SPECT tekniği için ideal bir ajandır.

Tc-99m MIBI' nin akciğer tutulumunun Tl-201' e oranla düşük olması SPECT görüntülerinin kontrastına olumlu katkıda bulunmaktadır. Özellikle sol ventrikül fonksiyonu ileri derecede bozulmuş hastalarda, Tl-201' in yüksek

akciğer tutulumu miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesinde görüntü kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Ancak TI-201' in artmış akciğer tutulumu klinisyene önemli, destekleyici bilgi sağlamaktadır. Dinamik egzersiz veya DS sonrası artmış TI-201 AC/K oranının sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve/veya koroner arter hastalığının ciddiyeti ile ilişki göstermekte ve prognostik değer taşımaktadır^(9,10).

Artmış TI-201 akciğer tutulumunun mekanizmasında, egzersizle uyarılmış iskemi ve buna bağlı olarak meydana gelen sol ventrikül disfonksiyonu, pulmoner kapiller basınçta artma buna bağlı olarak pulmoner hidrostatik basınçta artma ve uzamış pulmoner geçiş zamanı sorumlu tutulmaktadır⁽⁹⁻¹¹⁾.

Wackers ve ark. (12) normal sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmada, istirahatte enjeksiyon sonrası en yüksek aktivitenin (piksel başına sayım yoğunluğu) safra kesesi ve karaciğerde olduğu, ardından sırasıyla kalp dalak ve akciğerin geldiği bildirilmiştir. Karaciğer aktivitesi safra atılımı nedeniyle zaman içinde hızla azalır. Dalak ve akciğer aktivitesi de kademeli olarak azalma gösterir. Egzersizde hemen enjeksiyon sonrası en yüksek aktivite safra kesesinde görülür ve bunu kalp, karaciğer ve dalak takip etmektedir. Kalp, akciğer ve dalak aktivitesi zaman içinde kademeli olarak azalır. Daha geç dönemde kalp aktivitesi göreceli olarak sabit kalırken diğer organ aktiviteleri azalmaktadır. İstirahatteki Tc-99m MIBI enjeksiyonundan 5 dak sonra kalp/ akciğer oranı 1.9 ± 0.2 ve egzersizde 2.1 ± 0.1 , istirahatteki kalp/karaciğer oranı 0.5 ± 0.1 ve egzersizde 1.3 ± 0.1 olarak bildirilmiştir⁽¹²⁾.

Tc-99m MIBI' nin akciğer tutulumu ile sol ventrikül fonksiyonları ve iskemi arasında ilişki bildiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda egzersiz Tc-99m MIBI enjeksiyonundan 1 saat sonra planar veya SPECT

görüntülerinden belirlenen akciğer/ kalp oranının tanısal değerinin olmadığı (13,14), TI-201' den daha düşük değerlere sahip olduğu (15,16), ya da TI-201 gibi tanısal değer taşıyabileceği şeklinde farklı sonuçlar bildirilmiştir (17-20). Hurwitz ve ark. (17) tarafından farklı stres yöntemleri ile aynı hasta grubunda farklı zamanlarda yapılan çalışmada, Tc-99m MIBI akciğer/kalp oranı ile iskemi ve sol ventrikül dilatasyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, stres görüntülemesi sırasında erken ve geç döneme ait akciğer/kalp oranlarının birbiri ile korelasyon gösterdiği, geç görüntülerden elde edilen oranların daha düşük olduğu, fakat her iki değer için de temel belirleyicinin miyokardiyal iskemi olduğu belirlenmiştir. Tc-99m MIBI' nin akciğer/kalp oranı ile sol ventrikül fonksiyonlarının ilişkisini belirlemeyi amaçlayan, sonuçları farklı iki çalışmanın ilkinde (13), sol ventrikül fonksiyonları ile egzersiz sonrası geç olarak belirlenen akciğer tutulumu arasında ilişki olmadığı bildirilirken, ikinci çalışmada (18) istirahat ve egzersizde geç dönemde belirlenen akciğer /kalp oranının sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ile ters bir ilişki gösterdiği belirtilmiştir.

Tc-99m MIBI' nin temel klirens yolu hepatobilyer sistemdir. MIBI, enjeksiyonu takiben kalp gibi karaciğerde de yoğun bir birikim gösterdikten sonra hızlı bir şekilde safra sistemine atılarak uzaklaştırılır. Karaciğerin kanlanması, preload, afterload ve total periferik damar direnci ile ilişkili olarak değişir. Bu durum, kardiyovasküler sistemde meydana gelebilecek hemodinamik değişikliklerin, Tc-99m MIBI' nin karaciğer tutulumunu etkileyeceği kuşkusuzdur.

Bu çalışmada, istirahatte ilk geçiş (first-pass) radionüklid anjiokardiografi (FP) sonrası 5. dakikadaki erken dönem ve egzersizde SPECT öncesi, enjeksiyonu takiben 20. dakikada, belirlenen Tc-99m MIBI' nin akciğer ve karaciğer tutulumunu belirleyen indekslerin, akciğer hemodinamisi, ekokardiografi ile belirlenen sol ventrikül fonksiyonları ve miyokard perfüzyon

sintigrafisinden (MPS) elde edilen verilerle ilişkisinin kardiyovasküler sistem hastalıklarının en sık ölüm nedeni olduğu üremik hasta grubunda değerlendirilmesi amaçlandı.



GENEL BİLGİLER

KARDİOVASKÜLER SİSTEM ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Kalp, ortalama ağırlığı kadınlarda 275 ± 75 gr, erkeklerde 325 ± 75 gr olan bir organdır ve kendini çevreleyen perikardiyum ile torasik yapılardan ayrılır. Miyokardiyum fibröz bir yapı olan epikardiyum ile çevrilidir ⁽²¹⁾.

İnsan kalbi iki atriyum ve iki ventrikül olmak üzere dört boşluktan oluşur. Kalbin apeksi interventriküler septum ve ventriküllerden oluşur. Bazal kısımda atriyumlar ve büyük damarların başlangıcı bulunur. Sağ atriyum ve ventrikül ile sol ventrikülün küçük bir kısmı kalbin sternokostal yüzünü oluşturur. Diafragmatik yüzey ise her iki ventrikülden meydana gelir.

Genel olarak duvar kalınlıkları sol ventrikülde (LV) 1.1-1.4 cm, sağ ventrikülde (RV) 0.5-0.7 cm, sağ ve sol atriyumda (RA ve LA) 0.05-0.35 cm dir ⁽²²⁾ Kardiyak bölmelerin diyastol sonu hacımı RV: 165 ml, LV: 150 ml, RA: 57 ml ve LA: 50 ml' dir. RV için normal ejeksiyon fraksiyonu % 45-60 iken LV için %50-65' dir ⁽²³⁾.

Sağ atriyum; pulmoner ven dışında vücut venöz kanının döndüğü kalp boşluğudur. Sol atriyumdan daha geniştir, duvar kalınlığı ise sol atriyuma oranla daha incedir.

Sağ atriyoventriküler açıklık triküspit kapak aracılığı ile meydana gelir, kan akışı sağ atriyumdan ventriküle doğru oluşur. Ventrikül diyastolü sırasında kan sağ ventriküle dökülür. Triküspit kapak ventriküler kontraksiyon sırasında kapanarak atriyuma doğru olan geri akımı önler.

Sağ ventriküle gelen kan üç semilunar kapakçıktan oluşan pulmoner kapak aracılığı ile pulmoner artere geçer. Duvar kalınlığı sol ventrikülden ince olup yarım ay şeklinindedir. Septum her iki ventrikülünde duvarı olmasına karşın daha çok sol ventrikül için çalışır. Pulmoner trunkus, aort arkusu altında sağ ve sol pulmoner arterlere ayrılır. Sağ pulmoner arter de anterior ve interlober dallara ayrıldıktan sonra her dal bronkopulmoner segmentlere ayrılır. Sol pulmoner arter; apikal, posterior, anterior ve interlober segmental arteriyollere ayrılır ve her dal bronkopulmoner segmentlere ayrılarak alveollere ulaşır. Pulmoner dolaşıma giren kan dört pulmoner ven aracılığı ile sol atriyuma döner.

Sol atriyum kanı iki kapakçıktan oluşan mitral kapak aracılığı ile sol ventriküle ulaşır. Sol atriyum sistol sırasında rezervuar vazifesi görür, ayrıca kontraksiyonuyla sol ventrikül doluşuna katkıda bulunur (ventriküler dolumun atrial komponenti).

Sol ventrikül diyastol sırasında sol atriyumdan aldığı kanı, sistol sırasında sistemik dolaşıma gönderir. Sol ventrikül kanı, üç semilunar kapakçıktan oluşan aortik kapaktan aorta ve periferik dolaşıma geçer. Aortik kapakçıkların ikisinin arkasında koroner arter başlangıçları bulunur (21).

Koroner arter açıklıkları valsalva sinüsünün içinde veya aortanın sinotübüler birleşme kısmında bulunurlar. Bu yerleşim, ventrikül diyastolü sırasında maksimum koroner kanlanmayı sağlar.

Koroner Arter Dağılımı: Bir koroner arter tarafından beslenen miyokard dokusu değişkendir ve kollateral damarlardan etkilenir. Ayrıca konjenital değişkenlikler ve başka faktörler de etkili olabilir. Sıklıkla, sol ön inen dal (LAD); septumun bazal yarısını, sol anterior duvarı, sol ventrikül lateral duvarını, dominant sağ koroner arter (RCA); sağ ventrikülün anterior, lateral, posterior duvarlarını, septumun apikal yarısı, arka inen dal (PDA); sol ventrikülün posterior duvarını kanlandırır. Beslendiği koroner arter tam anlaşılammış alanlar ise, bazal ventrikül septum (sıklıkla PDA) ve sol ventrikül apeksidir. Sol ventrikülün posterior 1/3 apikal kısmı dominant olarak LAD ile beslenir. LAD değişken uzunluklarda sol ventrikülün posterioruna doğru apeksi dolanır. Bu durumda apikal duvarı, sağ-sol ileti sisteminin çoğunu ve sol ventrikülün anterolateral papiller kaslarını besler. LAD aynı zamanda sağ ventrikülün anterior duvarına Vieussens sirkülasyonu ile kollateral dolaşım sağlayabilir ve septal perforatörlerle septumun arka segmentine ulaşabilir .

Kardiyovasküler sistemin asıl fonksiyonu metabolik ihtiyaçları karşılamak üzere dokuların ihtiyacı olan kan akımını sağlamaktır. Fonksiyonel olarak, damarlar, kalp ve ilgili kontrol sistemleri olmak üzere üç bölümde incelenebilir. Kan dolaşımı kapalı seri damarlardan meydana gelen pulmoner ve sistemik dolaşımdan oluşur. Kan temel olarak taşıma görevi üstlenir. Damarlar kalp ile periferik dokular arasında kan dolaşımını sağlayan yollardır ve dolaşımda oluşacak herhangi bir değişimde (örneğin egzersiz, pompa fonksiyon yetersizliği vb.) gerekli akımı sağlamak üzere rezistan veya kapasitan duruma geçerler. Bu kontrol sinir sistemi veya dokunun kendi kontrolü ile olur ⁽²²⁾.

İnsan kalbinin bilinen en önemli görevi pompa işlevidir. Kalp sistemik ve pulmoner dolaşımla ilişkili, seri olarak çalışan iki pompadan oluşur (sağ ve sol kalp). Her bir kalp yarısında bulunan iki kapak aracılığı ile tek yönlü akım

sağlanır. Atriyoventriküler kapaklar atriyum ve ventrikülleri ayırır ve diyastol sürecinde kanın ventriküllere doluşunu sağlar. Sistol sırasında kapanan AV kapaklar ventriküllerden atriya geri akışı engeller. Semilunar kapaklar (aortik ve pulmoner kapaklar) sistol sırasında ventrikülden arteriyel sisteme kanın ejeksiyonunu sağlamak üzere açılır ve diyastolde ventriküle geri dönüşü önlemek amacıyla kapanırlar. Sağ ventrikül, göreceli olarak pulmoner dolaşımdan daha düşük basınçlı ve daha geniş hacimli bir pompa olarak işlev görmektedir. Sol ventrikül daha kalın duvarlı, yüksek basınçlı, periferik dolaşıma karşı çalışan etkin bir pompadır. Yüksek basınca karşı çalışması ve hastalıklardan daha fazla etkilenmesi nedeniyle sol ventrikül işi sağ ventrikülden daha fazladır ^(23,24).

Ventriküler fonksiyon dört temel faktör tarafından kontrol edilir:

- (1). Preload (ön yük),
- (2). Afterload (ard yük),
- (3). Kalp hızı ve ritmi,
- (4). Kontraktilite (kasılabilirlik).

LV performansı farklı yollardan ölçülebilir, bunlar kardiyak debi (CO) (dakikadaki kan akım miktarı) ve atım hacimi (AH) (tek bir atımdaki kan akım miktarı). Preload diyastol sonundaki gerilim miktarı olarak tanımlanır, izole miyokarda segment uzunluğu ve sağlam kalpte diyastol sonu hacimi olarak ölçülebilir. Afterload miyokard liflerinin kasılmaya karşı gösterdikleri direnç veya miyokardın kontraktilitesi olarak tanımlanabilir. Bu durum deneysel olarak papiller kaslardaki iş ve sağlam kalpte sistolik basınç veya hesaplanmış duvar gerilimi olarak ölçülebilir. Kontraktilite miyokardın kontraksiyon yoğunluğu veya kalitesi olarak tanımlanır. Her bir faktör çok sayıda değişkene bağlı olarak değişim gösterir. Ayrıca ven ve arterlerin özellikleri, nöronal ve humoral faktörler preload, afterload, kalp hızı ve ritmi ile kontraktiliteye etki ederek sol ventrikül

performansını önemli ölçüde etkilerler. Kalbi çevreleyen akciğer, plevra ve perikard gibi komşu dokular da, kalbin dolum ve boşalmasına etki ederek kardiyak performansını etkilerler. Kalp yetmezliği, hipertrofi ve dilatasyon gibi durumlar da önemli, uyumu kolaylaştıran, dengeleyici mekanizmalardır (25).

Kalp atımı ve kontraksiyonu bir depolarizasyon olayıdır. Normal insanda atımın başlangıcı sinoatriyal noddur. Noddan başlayan uyarı miyokardiyuma yayılır. Kalp hızı uykuda azalırken egzersiz, emosyonel stres ve ateş gibi durumlarda artar. Ayrıca kalp hızını etkileyen başka bir çok durum vardır. Ekstraselüler sıvı iyon konsantrasyonu ileti sistemi üzerinde etkilidir. Kas hücre membranlarındaki ileti Na^+ ve K^+ iyonları aracılığı ile olduğundan, bu iyonların konsantrasyonlarında oluşan değişiklikler miyokardiyal liflerin kontraktilesini etkiler. Plazma Na^+ konsantrasyon değişimleri sadece EKG de düşük amplitütlü QRS komplekslerine neden olurken, K^+ konsantrasyon değişimleri ölümcül sonuçlar doğurabilir. K^+ konsantrasyonunun artması istirahat membran potansiyelini azaltır ve ileri düzeylerde kalp diyastolde durur. Ca^{++} konsantrasyonunun artması miyokardiyal liflerin kontraktilesini artırır, yüksek konsantrasyonlarda kalp sistolde durur. Mg^{++} miyokardı deprese eden bir iyondur. Yapılan hayvan deneylerinde asidozun diyastol süresini uzattığı ve miyokardiyal liflerin kontraktilesini azalttığı bildirilmiştir, ancak H^+ iyonunun bilinen bir etkisi yoktur (23,24,26).

Kalp sistolü, izovolemik kontraksiyon ve ejeksiyon fazlarından oluşur.

1. Izovolemik kontraksiyon: Ventriküler kontraksiyonun başlangıcı EKG'de R dalgasının pik noktası ve birinci kalp sesinin başlangıcı ile birliktedir. Ventrikül sistolünün başlangıcı ile semilunar kapağın açılması arasındaki sürece

izovolemik veya izometrik kontraksiyon denir. Bu süre içinde ventrikül hacımı değişmez.

2. Ejeksiyon: Ejeksiyon semilunar kapakların açılması ile başlar. Erken ve kısa olan dönemine hızlı ejeksiyon (rapid ejection), daha geç ve uzun süren dönemine azalan ejeksiyon (reduced ejeksiyon) denir. Hızlı ejeksiyon sırasında ventrikül ve aorta basıncında ani bir artış ile birlikte ventrikül haciminde hızlı azalma olur, aortik kan akımı fazladır. Ejeksiyonun azaldığı ikinci dönemde ventrikül atım haciminin (output) azalması ile, aort basıncı da azalmaya başlar. Ventrikül sistolü sırasında atriya dönen kan, atriyum basıncını artırır. Sistolde LV duvarları ve septum kalınlaşır. Kalp hızı artışı, çıkış (outflow) rezistansının azalması ve miyokardiyal kasılabilirliğin artışı ejeksiyon sonunda kalan hacımı azaltırken, hipodinamik ve dilate kalpte rezüdü volüm artar.

Ventriküllerin normal diyastolik fonksiyonu, düşük basınç ile yeterli doluş haciminin sağlanması olarak tanımlanabilir. Sistol sadece miyokardiyal kasılma ile ilgili olduğu halde, diyastolde ventrikül doluşu, miyokardiyal viskoelastik özellikler, ventrikül kompliyansı, koronerlerin doluşu, atriyum kasılması, ventriküller arası etkileşim ve perikard etkisi gibi çok sayıda faktörden etkilenir. Ventrikül relaksasyonu sistol sonunda başlamakla birlikte, diyastol, aort kapağının kapanması ile mitral kapağın kapanması arasındaki sürede ve dört aşamada gerçekleşir:

1. izovolemik relaksasyon: Aort kapağının kapanması ile mitral kapağın açılması arasındaki süredir. Bu dönemde ventrikül hacımı değişmez, ancak basınç hızla düşer. Bu dönem esas olarak ventrikül gevşemesine bağlıdır.

2. Hızlı doluş fazı: Mitral akımın başlangıcından sol ventrikül doluş hızının plato yaptığı zamana kadar devam eder. Bu dönemde basınç düşerken volüm

artar. Hızlı doluş fazı, LV gevşemesine, esneklğine ve miyokardiyal viskoelastik özelliklere bağlıdır.

3. Diyastaz fazı: Hızlı doluşun sonundan atriyum kontraksiyonun un başlamasına kadar olan sürede ventrikül doluşu pasif olarak devam eder. Diyastaz sırasında periferden dönen kan sağ kalbe, pulmoner venöz kan ise sol kalbe doğru ilerlemektedir. Bu dönemde doluş LV kompliyansına bağlıdır.

4. Atriyal kontraksiyon: Diyastolün son aşamasıdır. Atriyal kontraksiyon gücüne, kısmen de LV kompliyans ve perikard etkisine bağlıdır. (27-30)



SON DÖNEM BÖBREK HASTALIKLARININ KARDİOVASKÜLER SİSTEM ÜZERİNE ETKİLERİ

Kardiovasküler sistem hastalıkları, diyaliz hastalarında en sık rastlanan ölüm nedenidir (^{31-46,48-56}). KVS hastalıklarına bağlı olarak meydana gelen ölüm sıklığı %32-50 olarak bildirilmiştir (^{32-35,38,41,43,44}). Hemodiyaliz (HD) hastalarında kardiyak sebepli ölümlerin %10-33' ü akut miyokard enfarktüsü (AMI) ve %23' ünün de nedeni tam açıklanamayan kardiyak sebeplerden olduğu bilinmektedir. HD hastalarında kalp yetmezliği sıklığı farklı çalışma gruplarında %15- 33 arasında (^{32-35,38,41,43,44}) ve perikardit sıklığı %3 olarak bildirilmiştir (³⁵). Üremik hastalarda KVS' i etkileyen pek çok patolojinin yanı sıra elektrolit dengesinde meydana gelen bozukluklarda aritmi sıklığını artırmaktadır. Parfrey ve ark. (³⁸) HD hastalarında prematüre erken atım sıklığını % 18 olarak bildirmişlerdir.

Hipertansiyon: Üremik hastalarda arteroskleroz için çok sayıda risk faktörü söz konusudur. Bu risk faktörleri içinde en önemli olanı hipertansiyondur (HT). Üremik hastalarda tansiyon yüksekliğinin; (1) vücuttaki sıvı yüklenmesine, "volume-dependent ", (2) plazma renin aktivitesinin artışına, (3) sempatik sistemin etkilediği vazokonstriksiyona ve (4) böbrek kaynaklı vazodepresör maddelerin eksikliğine bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir (^{31-46,48-56}).

Anemi: Üremik hastalarında görülen anemi çoklu bir etyoloji içerir. Kronik anemiye bağlı olarak oluşan oksijen taşıma kapasitesindeki azalma kardiyovasküler sistem tarafından kompanse edilir. Anemi, kardiyak output, atım hacımı, ön yük ve kontraktilite artışı ile karakterize hiperdinamik sirkülasyonla birlikte dir. Artmış iş yüküne bağlı olarak sol ventrikül hipertrofisine neden olur (^{3,35,37,56,57}).

Hiperparatiroidi: Üremide görülen en önemli hormonal bozukluk sekonder hiperparatiroididir. PTH için kalp hedef organlardan biridir ve miyositler PTH reseptörü içerirler. PTH yüksekliği miyositlerde Ca^{++} birikmesine neden olur ve sekonder hiperparatiroidi durumunda miyokardial, valvüler ve vasküler kalsifikasyonlar mutadirdir. Kalpte mitokondriyal oksidasyonu ve miyokard enerji kullanımını bozduğu, kardiyak debide, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda ve kalp indeksinde azalmaya neden olduğu bilinmektedir (3,58).

Arteriyovenöz fistüller: Anemiye benzer şekilde hiperdinamik bir sirkülasyon durumu oluşturur. Bu nedenle de, kalbin iş yükünü artırarak, çocuk ve anemik hastalarda daha belirgin olmak üzere, sol ventrikül hipertrofisini uyarır (3,35,57,58).

Üremi: Diyaliz tedavisi öncesi üremik hastalarda var olan sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun, hemodiyaliz uygulaması ile düzelmesi üreminin geri çevrilebilir bir kardiyak toksin olduğunu düşündürmektedir. HD tedavisi alan hastalarda oluşan kardiyak bozukluklar ise sadece üremi ile açıklanamaz, pek çok faktörle ilişkilidir (3,35).

Lipit profilinde bozulma: Lipit profilinde bozulma, anemi ve üreminin kendisi de arteroskleroz riskini artırmaktadır. Ayrıca koroner arterlerde meydana gelen mikrokalsifikasyonlar da damar esnekliğini bozarak iskemiye katkıda bulunmaktadır (3,35).

Üremik hastalarda kardiyak sebeplere bağlı mortalite ve morbidite genellikle kardiyomiyopati ve iskemik kalp hastalığına bağlı olarak gelişir. Kardiyomiyopatiden; (a) LV basıncında artmaya bağlı olarak konsantrik sol ventrikül hipertrofisi (LVH), (b) LV hacim yüklemesine bağlı olarak LV dilatasyonu ve (c) bozulmuş kontraktileteye bağlı olarak sistolik ve diyastolik fonksiyonların

bozulması sorumlu tutulmaktadır (31,3,38,40,41,45,48-51,54-56). LVH' si genellikle dilate kardiyomiyopati ile birlikte ve normal veya sistolik fonksiyon bozukluğu olan bir diyastolik fonksiyon bozukluğu şeklindedir (38,41,48,49). LVH ve sistolik fonksiyonların bozulması kardiyak sebepli ölümler için kötü prognostik göstergelerdir (38,41). Üremik hastalarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının bozulmasına sebep olan predispozan faktörler tablo 1'de özetlenmiştir (37).

Tablo 1. Üremik hastalarda sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının bozulmasına sebep olan predispozan faktörler .

I. Sistolik fonksiyon bozukluğu:

a. Miyokardiyal kontraktiliteyi azaltanlar

1. Miyokard enfarktüsü
2. Karnitin eksikliği
3. Asetat diyaliz
4. Üremik toksinler

a. Hiperkinetik sirkülasyon durumu

1. Anemi
2. Kronik hacim yüklemesi
3. Arteriyo venöz fistüller

II. Diyastolik fonksiyon bozukluğu:

- a. Hipertansiyon
 - b. Damar kompliyansında azalma
 - c. Üremik toksinler (parathormon)
 - d. Anemi
-
-

KARDİYAK PERFORMANSIN DEĞERLENDİRİLMESİ

A. FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN NÜKLEER TIP YÖNTEMLERİ

Herman Blumgart ilk defa 1926 da radon gazı ile dolaşımın haritalamasını yaparak radioaktif ajanları kullanıma sokmuştur. Aynı araştırmacı daha sonra normal ve kardiyovasküler problemi olan olgularda kardiyak fonksiyonların indirekt bir göstergesi olarak pulmoner ve kardiyak geçiş zamanlarını ölçmüştür. Prinzmetal ve ark. 1948 de ilk nükleer kardiyoloji prosedürü olan radiokardiyogramı uyguladılar. 1960'da gamma kamera kardiyak çemberin görüntülenmesi için kullanıldı fakat 1970lere kadar ventriküler fonksiyonların değerlendirilmesi için yeterli uygulama alanı bulamadı.

Nükleer tıpta kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi üç yöntemle yapılır.

1. İlk geçiş (first-pass) radionüklid anjiyokardiografi (FP).
2. Multigated equilibrium ventrikülografi (MUGA).
3. EKG ile senkronize miyokard perfüzyon sintigrafisi (gatedSPECT)

1. İlk geçiş (first-pass) radionüklid anjiyokardiografi

First-pass radionüklid anjiyokardiografi klinik olarak bozulmuş sol ventrikül fonksiyonlarının belirlenmesinde, basit ve invazif olmayan bir tekniktir ve kateterizasyona alternatif olarak kullanılmaktadır. Periferik bir venden radioaktif ajanın bolus enjeksiyonunu takiben aktivitenin kalp, akciğer ve büyük damarları ilk geçişinin gamma kamera ile görüntülenmesi temeline dayanır. İstirahatte veya egzersizde, EKG ile senkronize veya senkronizasyon yapılmaksızın uygulanabilir.

Görüntüleme için 30° sağ ön oblik (RAO) pozisyonu kullanılır. Görüntüleme süresi bir dakikadan azdır, egzersiz görüntülerinde 20 saniyelik görüntüler yeterli olmaktadır. Bu teknikle klasik sistolik parametrelerin yanı sıra daha erken bozulduğu bildirilen diyastolik parametrelerin hesaplanması da mümkün olmaktadır. FP çalışmalarından elde edilen görüntülerde sol ve sağ ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacımı, kalp debisi, bölgesel duvar hareketler, pulmoner transit zamanı ve pulmoner kan hacımı, sol-sağ şant miktarı belirlenebilir. FP çalışmasından elde edilen fonksiyonel indeksler, prognostik olarak da önemli parametrelerdir ve miyokard perfüzyon sintigrafisini tamamlayıcı, tanısal değer taşırlar (^{59,60}).

FP çalışmalarında kullanılacak olan radiofarmasötiklerde düşük radyasyon dozu ile yüksek foton akısı aranır. Klinikte bu amaçla daha çok Tc-99m ile işaretli ajanlar kullanılır. Klasik olarak Tc-99m ile işaretli sülfür kolloid ve DTPA (diethytriaminepentaacetic acid), vasküler kompartmanda kısa süreli kaldıklarından kısa aralıklı, ardışık inceleme yapılmasına olanak sağlarlar (⁶¹). FP çalışmasında kullanılan radiofarmasötikler tablo 2' de özetlenmiştir.

Miyokardiyal perfüzyon ve fonksiyonların tek bir çalışmayla belirlenebilmesi koroner arter hastalığı tanısında optimal bir yaklaşım sağlar. Tc-99m teboroksim ve Tc-99m MIBI gibi Tc-99m ile işaretli perfüzyon ajanları ile perfüzyon çalışmasının başlangıcında yapılan FP çalışması, hem sağ hem de sol ventrikül fonksiyonlarının belirlenmesine olanak sağlar. Yapılan çalışmalarda Tc-99m MIBI ile FP çalışmasında belirlenen EF nin MUGA ve diğer FP radiofarmasötikleri ile benzer sonuçlar verdiği bildirilmiştir (^{59,60}).

Radionüklid	yarı ömür (t ½)	Primer enerji (keV)	Ana element	Yarı ömür (t ½)	Radiofarmasötikler	kritik organ dozu (mrad/mCi)	toplam vücut dozu (mrad/mCi)
Tc-99m	6.0 saat	140	Mo-99	2.8 gün	Tc-99m perfeknetat	250 (mide)	14
					Tc-99m DTPA	140 (mesane)	7.5
					Tc-99m işaretli eritrosit	120 (mesane)	16
					Tc-99m MIBI	190 (barsak)	16
Ta-178	9.3 dak	55-65	W-178	21.7 gün	Ta-178 klorid	6 (mesane)	0.53
Au-195	30.6 sn	262	Hg-195m	41.6 saat	Au-195m sodyum tiosulfat	12 (böbrek)	0.35
Ir-191m	5 sn	65, 129	Os-191	15.4 gün	Ir-191m oksalat	100 (enjeksiyon bölgesi)	0.018

Tablo 2. Radionüklid anjiyokardiografi için kullanılan radiofarmasötikler

2. Multigated equilibrium ventrikülografi:

Multigated equilibrium ventrikülografi ventriküler fonksiyonların değerlendirilmesi için alternatif bir görüntüleme yöntemidir. Sol ventrikül fonksiyonlarının belirlenmesinde 'gold standart' olarak kabul edilir. Radioaktif ajanın enjeksiyonundan sonra vücuttaki kan havuzunu işaretler ve vasküler kompartmanda kalarak kalp boşluklarının büyüklük ve şeklinin belirlenmesi ve performansın ölçülmesine olanak sağlar. Bu amaçla uygun olan klasik ajanlar Tc-99m ile işaretli eritrositler ve ilk defa McAfee ve ark. tarafından kullanılan Tc-99m ile işaretli insan serum albuminidir (HSA). İstirahat veya egzersizde görüntüleme yapılabilir. Görüntüler istirahatte; anterior, sol ön oblik (LAO) 45° (en iyi septal duvar görüntülemesi), sol lateral veya LAO 70° de, egzersiz görüntülemesi tek pozisyonda, genellikle LAO 45° de yapılır. LV ve RV ejeksiyon fraksiyonları, duvar hareketleri, ventrikül volümleri ve diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesinde kullanılır.

3. EKG ile senkronize miyokard perfüzyon sintigrafisi:

Tc-99m ile işaretli MIBI gibi ajanlar kullanılarak yapılan EKG ile senkronize miyokard perfüzyon sintigrafisi çalışması tek enjeksiyon ile hem miyokardiyal kan akımını hem de fonksiyonları değerlendirmeye olanak sağlar. Göreceli olarak SPECT miyokard perfüzyon sintigrafisinin uzaysal rezolüsyonunun düşük olması nedeniyle sayım yoğunluğu miyokardiyum kasılması sırasında artan duvar kalınlığı ile doğrusal olarak ilişkilidir. GatedSPECT ile oluşturulan görüntülerde, kısmi volüm etkisi nedeniyle, aktivite miktarı sabit kalmak kaydıyla, nesne büyüklüğü sistem rezolüsyonunun iki katını aşmayan derecelerde artış olması sayım yoğunluğunda artış (parlaklık artışı) olarak görüntüye yansır. Yani diyastolden sistole doğru miyokardiyumun sayım yoğunluğunda artış olması o bölgede duvar kalınlaşmasını gösterir^(62,63).

B. EKOKARDİOGRAFİ

Bilinen veya şüpheli kalp hastalığı olan hastalara sık uygulanan bir tanı yöntemidir. Ekokardiyografik olarak üç farklı çalışma şekli uygulanır: M-mode, 2D-ekokardiyografi ve Doppler ekokardiyografi M-mode ekokardiyografi uygulanan en eski yöntemdir. M-mode ekokardiyografi de kalbe ait dondurulmuş kesit görüntüleri kullanılır, mükemmel temporal rezolüsyona sahiptir. Ventriküller aorta ve sol atriyum değerlendirilir. Ventriküllerin sistolik ve diyastolik çapları, duvar kalınlıkları gibi ölçümlerin yapılmasına elverişlidir. 2D-ekokardiyografi genellikle kardiyak yapının ve performansının değerlendirilmesinde kullanılmıştır ve günümüzdeki ekokardiyografik incelemelerin temel taşı niteliğini taşımaktadır. 2D-ekokardiyografinin uzaysal rezolüsyonu son derece iyidir. Kalbin farklı sikluslarına ait anatomik ve fonksiyonel görüntüler elde edilir. Bu iki yöntemden sonra geliştirilen doppler ekokardiyografi tekniği, kan akım yönü ve hızındaki değişiklikleri belirleyerek anatomiye ilave olarak direkt hemodinamiye ait bilgi verir.

Mode	klirik uygulama alanı
M-mode	boyutların ölçülmesi
2D-ekokardiyografi	segmental duvar hareketleri ve kapak morfolojisi
Pulsed wave Doppler	aortik, mitral, pulmoner ve triküspit akımlarının spektral analizi
Continuous-wave Doppler	stenotik kapaklarda basınç gradyentinin belirlenmesi
Renkli akım görüntüleri	regürjitasyon, stenoz ve şant akım görüntülemesi

Tablo 3. Ekokardiyografi sistemleri: Kullanılan ekokardiyografi modlar ve klinik uygulamaları.

Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyonların Belirlenmesinde Doppler Ekokardiyografi

Doppler ekokardiyografi ile belirlenen sistolik zaman intervalleri, sistolik ventriküler performansı vasküler impedansı belirlemekte kullanılmaktadır. Sistolik zaman intervalleri sol ventrikül kontraktilesini belirler. Bu intervallerin süresi beş faktöre bağlıdır: Önyük, ardyük, kontraktiite, kalp hızı ve ventriküler aktivasyon sekansları.

Sol Ventrikül Diyastolik Fonksiyonların Belirlenmesinde Doppler Ekokardiyografi

Pulsed wave Doppler ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyonların değerlendirilmesi, sol ventrikül doluşu sırasında mitral kapaktan geçen kan akım hızının ölçülmesi temeline dayanır. Mitral akım sol atriyum ile sol ventrikül arasındaki eş zamanlı basınç farkları ve volüm değişimine bağlıdır. Atrioventriküler basınç gradienti, sol ventrikül relaksasyonu, LV kompliyansı, LV diyastol sonu hacımı, LA kompliyansı, LA kontraktilesi, mitral kapak alanı ve visköz güçler transmitral akımı etkileyen faktörlerdir ⁽⁶⁴⁾. Apikal dört boşluk görünümünde, mitral kapak yaprakçılarının arasına örnek hacımın yerleştirilmesi ile diyastol sırasındaki transmitral akım hızı eğrileri alınır. Doppler ile alınan diyastolik fonksiyon ölçümlerinin kontrast ve radionüklid anjiyografi ile uyumlu sonuçlar gösterdiğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır ^(65,66)

MİYOKARD PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ AMACIYLA YAYGIN OLARAK KULLANILAN RADİOFARMOSÖTİKLER

A. Talyum-201 (Tl-201):

Bir miyokard perfüzyon ajanında aranan özellikleri tam olarak taşımamakla birlikte miyokard perfüzyon çalışmalarında en sık kullanılan radionükliddir. IIIA grubunda yer alır ve $203\text{ Tl} (p, 3n) 201\text{ Pb} \rightarrow 201\text{ Tl}$ reaksiyonu ile üretilir. Elektron yakalama reaksiyonu ile Hg-201 'e yıkılır. Fiziksel yarılanma süresi 73 saat ve biyolojik yarı ömrü 10 günün üstündedir . Major ışınları 69-80 keV enerjile mercury-x ışınlarıdır (%88), daha düşük oranda da 135 ve 167 keV (%12) enerjileri ile gamma ışını yayarlar⁽⁵⁶⁾.

İntravenöz enjeksiyonundan sonra, beyin ve yağ dokusu hariç, kanlanan bütün dokulara dağılır Tl-201 iv yoldan sıklıkla 80 MBq dozda uygulanır. Enjeksiyondan sonra ilk sirkülasyonda yaklaşık %73±10' u kandan temizlenir, istirahatte %3.5 ve egzersizde %4.4' ü miyokard dokusunda tutulur. Tl-201 bir K analogu gibi davranır ve miyosite girişi yaklaşık %60 oranında NaK-ATPaz pompası ile aktif olarak, geri kalan kısmı da elektropotansiyel gradyent doğrultusunda pasif olarak gerçekleşir. Vücuttan böbrek yoluyla atılır ⁽⁵⁶⁾.

Stres enjeksiyonunu takiben Tl-201 redüstribüsyona uğrayarak stresle oluşan defekt alanlarında istirahat durumundaki kanlanmayı gösteren doku tutulumuna olanak sağlar. Tl-201 en eski ve en sık kullanılan miyokard perfüzyon ajanı olmasına karşın, bazı kısıtlamaları mevcuttur. Tl-201'in olumsuz özellikleri: (1) Vücuttaki yarılanma süresi uzun olduğu için hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu yüksektir, (2) bu nedenle düşük dozlarda uygulanabilmesi görüntü kalitesini

olumsuz yönde etkiler, (3) enerji seviyesinin düşük olması rezolüsyonu düşürür, yumuşak doku atenüasyonunun görüntülere yansıyan olumsuz etkisini artırır (68).

B. Tc-99m'e Bağlı Ajanlar

Tc-99m'e bağlı perfüzyon ajanlarının fiziksel özellikleri kullanılmakta olan görüntüleme sistemlerine daha uygundur. Tl-201' in sahip olduğu düşük enerji seviyesi ve yüksek dozimetrisi nedeniyle görüntülemeye istenen özellikleri tam olarak taşımamaktadır. Tc-99m'in 6 saatlik yarı ömrü nedeniyle aynı gün içinde ikinci enjeksiyona uygundur. Ayrıca, Tc-99m'e bağlı ajanlar ile oluşan yüksek foton akımı nedeniyle miyokard perfüzyon sintigrafisi öncesi radionüklid first-pass anjiyokardiyografi çalışması yapılabilir (69).

1. Tc-99m-İsonitriller:

Miyokard perfüzyon görüntülerinin iyi değerlendirilebilmesi için, kullanılan maddenin hücredeki tutulumunu, dağılımını ve retansiyonunu iyi bilmek önemlidir. Klinikte bu güne kadar üç Tc-99m-İsonitril bileşiği kullanılmıştır. Bunların ilki, Tc-99m-t-butyl isonitril (TBI) dir. Tc-99m-TBI 'nin akciğer ve karaciğer tutulumu fazladır. Karaciğerde kalış süresinin fazla olması nedeniyle inferiyor duvar atenüasyonu belirgindir (70-72). Akciğerde tutulan kısmı da washout' a uğrayarak miyokarda geçer ve enjeksiyon sırasındaki perfüzyon paternini bozarak perfüzyonun değerlendirilmesini zorlaştırır. Klinik kullanıma sokulan ikinci Tc-99m-isonitril bileşiği Tc-99m-karboksiisopropil isonitrildir (CPI). Tc-99m-CPI miyokarddan hızla uzaklaşır ve giderek karaciğerde artan miktarlarda birikir (71,72). Üçüncü olarak geliştirilen, Tc-99m metoxyisobutylisonitrile (MIBI)' dir.

Tc-99m MIBI, 1980' li yılların sonunda Tl-201'e alternatif olarak geliştirilen Tc-99m MIBI isonitril grubu içinde klinik kullanımda en iyi biyolojik özelliğe sahip olan perfüzyon ajanıdır (⁷³).

Hexakis(2-methoxyisobutylisonitrile)technetium; merkezde teknesyum çekirdeği ile etrafında 6 tane lipofilik ligandla bağlanmış isonitril karbonlardan oluşan tek değerlikli bir katyondur.

Worms ve ark. (⁷⁴) Tc-99m MIBI' nin mitokondriyal tutulumunu araştırdıkları çalışmada, plazma ve mitokondriyal membranları pasif olarak geçtiğini ve negatif transmembran potansiyeli ile mitokondri içinde biriktiğini tespit etmişlerdir. Plazma membran potansiyeli ya da mitokondri membran potansiyeli depolarize olduğu zaman Tc-99m MIBI tutulumu ve birikimi baskılanır, fakat tam tersi durumda, yani hiperpolarize olduğunda ise tutulum ve birikimi artar. Bu durumda, akımdan bağımsız olarak metabolik bozukluklarda Tc-99m-MIBI tutulumunun azalacağını gösterir. Ancak Tc-99m MIBI' nin hücre metabolizmasındaki değişikliklere duyarlılığı Tl-201' den daha azdır. Bu nedenle de Tl-201' den daha iyi bir miyokardiyal perfüzyon ajanıdır (^{75,76}).

Beanlands ve ark. (⁷⁷) izole sıçan kalbinde kan akımını muhafaza ederek sitokrom c oksidase inhibitörü sodyum cyanide ve sarkolemmal membran deterjanı olan Triton X-100 ile geridönüşümsüz hücre hasarı oluşturmuşlar ve bunları hücreye uyguladıklarında Tc-99m MIBI' nin birikiminin belirgin olarak azaldığını tespit etmişlerdir. Bu modelde irreversibl hücre hasarı enzimatik kriterlerle ve elektron mikroskopisi çalışmaları ile saptanmıştır. Bu ajanlarla metabolik bozukluk oluşturulduğunda Tc-99m MIBI' nin klirens hızının belirgin olarak arttığı izlenmiştir. Bu araştırmacılar Tc-99m MIBI' nin birikim ve klirens kinetiğinin hücre sel canlılık ve sarkolemmal membran içeriğinden belirgin olarak etkilendiğini ispatlamışlardır.

Canlı miyokardiyumda Tc-99m MIBI tutulumu TI-201 tutulumunda olduğu gibi kan akımı ile doğru orantılıdır (⁷³). Okada ve ark. (⁷⁸) sol ön inen dalda kısmi oklüzyon uygulanan köpeklerde radioaktif mikrosferlerle ölçülen kan akımı ve Tc-99m MIBI tutulumu arasında iyi bir korelasyon olduğunu göstermişler ($r=0.92$). Benzer bir modelde Glower ve Okada intravenöz dipiridamol injeksiyonundan sonra kan akımı 2 mL/min/gr değerlerine çıktığında radionüklid enjekte etmişler ve miyokardiyal Tc-99m MIBI tutulumu ve bölgesel miyokardiyal kan akımı arasında doğrusal bir korelasyon olduğunu bulmuşlardır (⁷⁹). Bununla birlikte, diğer perfüzyon ajanları gibi Tc-99m MIBI' nin de yüksek akım hızında ($>2.0\text{mL/min/gr}$) tutulumu kan akımına oranla daha azdır. Düşük akımlı bölgelerde, Tc-99m MIBI' nin miyokardiyal tutulumunun iskemik olmayan bölgelerdeki tutulumundan göreceli olarak daha fazladır. Bu durum da düşük kan akımda diffüzyonla geçen ajanların ekstraksiyonunun arttığını gösterir (⁷³).

Canby ve ark. (⁸⁰) hayvanlarda koroner tıkanıklık oluşturduktan 2 saat sonra, reperfüzyon öncesi, Tc-99m MIBI uygulamışlar ve bölgesel kan akımı ve radioaktif ajan arasında pozitif doğrusal bir ilişki göstermişlerdir. Aynı konuda yapılan farklı bir çalışmada, fizyolojik akım sınırlarında Tc-99m MIBI tutulumunun bölgesel kan akımı ile orantılı olduğu, düşük akımlı bölgelerde ekstraksiyon artarken hiperemik olan seviyelerde ise ekstraksiyonunun azaldığını gösterilmiştir (⁷³).

Leppo ve Meerdik (⁸⁹) izole tavşan kalbi modelinde Tc-99m MIBI' nin miyokardiyal transmikrovasküler transportunu araştırmışlar ve Tc-99m MIBI ile TI-201' in fraksiyonel ekstraksiyonu ile kan akımı arasında zıt bir ilişki olduğunu ve Tc-99m MIBI için ortalama E_{max} değerini $\%39\pm9$, TI-201 için $\%73\pm10$ olduğunu bulmuşlardır. Diffüze olan bir ajanların 2 ile 5 dakika arasındaki

miyokardiyal retansiyonu gösteren, net miyokardiyal ekstraksiyon (E_{net}) da Tc-99m MIBI için $\%41\pm15$, TI-201 için $\%57\pm13$ olarak bulunmuştur.

Tc-99m MIBI için ortalama kapiller geçirgenlik yüzey alanı yaklaşık olarak TI-201 için olan değer $\%33'$ ü kadar bulunmuştur (0.44-1.30). Bununla birlikte Tc-99m MIBI için hücre geçirgenliği ve dağılım hacimi TI-201' den daha yüksektir. Bu durum Tc-99m MIBI' nin hücre içinde daha uzun süre kalmasına yol açar. TI-201 ve Tc-99m MIBI kinetiği arasındaki bu farklılıklar in vivo olarak görüntülendiğinde bu iki ajanın miyokardiyal tutulumu arasında küçük farklılıklara neden olur. Bu farklılıkların nedeni TI-201' in kapiller permeabilitesinin Tc-99 MIBI' den farklı olmasıdır ⁽⁸⁹⁾.

Marshall ve ark. ⁽⁸²⁾ Tc-99m MIBI pik ekstraksiyonunu $\%55\pm10$, TI-201' in ise $\%83\pm6$ olduğunu ve Tc-99m MIBI' ni ekstraksiyonunun kan akımından daha fazla etkilendiğini bulmuşlardır.

Tc-99m MIBI' nin kalp dışı tutulum bölgeleri ⁽⁸³⁾:

Baş

1. Koroid pleksus
2. Ekstra oküler kaslar
3. Hipofiz
4. Tükrük bezi

Boyun

1. Normal tiroid dokusu
2. Tiroid dokusuna ait bazı benign ve malin patolojileri
3. Paratiroid adenom ve karsinomları

Toraks

1. Kalp (normal)

2. Akciğer (normal)

3. Meme (normal)

4. Akciğer, meme ve RES kaynaklı kitle oluşturan yer kaplayan lezyonlar

Abdomen

1. Karaciğer

2. Safra kesesi

3. Gonadlar

4. İnce ve kalın barsak

5. Dalak

6. Mesane

7. Abdominal bölgede yer alan organların bazı benign ve malin patolojileri.

Ekstremiteler

1. İskelet kası

2. Venöz tutulum

3. Kemik ve kasları ilgilendiren bazı benign ve malin patolojiler.

2. Difosfin kompleksleri:

Bu grup içinde en başarılı bulunan kompleks tetrafosmin' dir. Tc-99m tetrafosmin kalp, karaciğer, dalak, böbrek ve kas dokusunda tutulur. Minimal

düzeyde redüstribyonu mevcuttur. Tutulum mekanizması Tc-99m MIBI' ye benzer özellik taşır. Vücuttan atılışı 48 saat içinde %35 oranında böbrekler yoluyla, yaklaşık %35 oranında da hepatobiliyer sistemden olur⁽⁸⁴⁻⁸⁶⁾.

Diğer bir katyonik difosfin bileşiği Q12' dir. Q12' nin kandan klirensi iki fazda gerçekleşir. Erken yarılanması 11 dakika, geç yarılanması 221 dakika olarak hesaplanmıştır. Miyokardiyal tutulumu enjekte edilen dozun %2.3' ü kadardır. Q12 klirensi hem böbrekler hem de hepatobiliyer sistemden olmaktadır^(84,87).

3. Tc-99m-BATO bileşikleri :

Tc-99m Teboroksım, Tc-99m MIBI gibi katyonik komplekslerden kimyasal olarak farklıdır. Teknesyum dioksime bağlanan baronik asit (BATO) bileşikleri olarak bilinen, nötral, lipofilik bir bileşiktir. Miyosite pasif difüzyonla geçer. Miyokardi ilk geçişte, Tc-99m teboroksım ekstraksiyonu %70'den büyüktür. Ancak miyokarddan çok hızlı atıldığından 5 dakika sonundaki ekstraksiyonu TI-201' le aynı olur. Yüksek kan akımındaki ekstraksiyonu düşüktür^(88,89).

Tc-99m teboroksime tutulum ve washout' u hızlı olan bir ajandır. Washout hızı koroner akıma bağlı olarak normal perfüzyon alanında daha hızlı, iskemik dokuda daha yavaş olarak bulunmuştur. Miyokard klirens hızının yüksek olması nedeniyle çok başlı SPECT sistemlerinde görüntülemeye uygun bir ajandır^(88,89).

Teboroksimde Tc-99m MIBI gibi first-pass çalışması için uygun bir ajandır⁽⁸⁰⁾.

KARDİYAK STRES AMACIYLA UYGULANAN TESTLER

A. Dinamik Egzersiz Stres Protokolü:

Kalbe stres yaratmak amacıyla egzersiz uzun zamandan beri kullanılan bir yöntemdir (egzersiz EKG). Aynı amaçla günümüzde nükleer tıp uygulamalarında koşu bandı veya egzersiz bisiklet ergometrisi kullanılmaktadır. Koşu bandı, hızı ve eğimi artan dönen bir bant üzerinde yürüme ve koşma ile, bisiklet ergometrisi, artan pedal direncine karşı yapılan egzersizle hedeflenmiş maksimum kalp hızına ulaşma amaçlanır. Egzersiz standart bir protokol içinde uygulanır. Düşük egzersiz kapasiteli hastalar için modifiye Bruce ve Naughton-Balke gibi farklı protokoller uygulanmaktadır.

Dinamik egzersiz kontrendikasyonları: (1) Kalbin akut enflamasyon veya enfeksiyonu (endokardit, miyokardit, perikardit), (2) stabil olmayan kardiyak durumlar (anstabl anjina, LM arter stenozu, kronik konjestif kalp yetmezliği, ciddi ritim bozukluğu, kontrol altına alınamamış hipertansiyon) ve (3) akut sistemik hastalık olarak sıralanabilir.

B. Dinamik Egzersize Alternatif Stres Teknikleri

Fiziksel yetersizlik, iskelet sistemi bozuklukları, nörolojik hastalıklar veya ciddi akciğer hastalıkları gibi nedenlerle dinamik egzersiz yapamayan hastalarda alternatif tekniklerden uygun olanı kullanılır (Tablo 4). En sık kullanılan yöntem farmakolojik streştir. Bu grup içinde de adenzin ve dipiridamol farmakolojik stres amacıyla en sık kullanılan ajanlardır.

1. Adenozin:

Endojen olarak üretilen tek stres ajanıdır. Dipiridamolün de hücre içi etkisini kontrol eden bir pürindir. A₂ reseptörüne bağlanarak hücre içi siklik AMP düzeyini artırır ve vazodilatasyona neden olur. Yarılanma süresi iv enjeksiyonunu takiben 4-10 saniyedir. Bu kısa yarılanma süresi nedeniyle vazodilatasyon ve oluşabilecek yan etkilerin kontrolü kolaydır. Adenozin kalp atım hızında orta dereceli bir artışa (10-15 atım/dak), kan basıncında hafif bir düşüşe (10-15 mmHg) neden olur. 'Double product' (=sistolik kan basıncı (mmHg)x kalp dakika atım sayısı) hafifçe artar. Adenozin ve dipiridamolün koroner hiperemi oluşturmaları arasında bir fark görülememiştir. 140 µg/kg/dak dozunda 3-4 dak. infüzyon halinde uygulanması ile hastaların %92' sinde maksimum koroner vazodilatasyonu sağlar ve koroner akımı 4.4 kat artırır. İnfüzyon sırasında oluşan semptomlar dipiridamolden daha sık olmakla birlikte kontrolü daha kolaydır.

Adenozin infüzyonu sırasında görülen semptomlar: (1) Yüzde flashing (%35), (2) göğüs ağrısı (%33), (3) baş ağrısı (%21), (4) dispne (%19), (5) bulantı (%5), (6) halsizlik (%5) ve (7) kötü tat (%3) dir.

Yan etki ve kontrendikasyonları:

(1) A₁ reseptörlerini etkileyerek kalp bloğuna neden olur. 2. ve 3. derecede AV bloğu olanlarda bloğu artıracığından, pacemakerı olmayan hastalarda kullanılmamalıdır. (2) Dipiridamol adenozin deaminazı inhibe ettiğiinden en az 12 saat önce kesilmelidir. Oral dipiridamol kullanan hastalarda ileri düzeyli blok oluşumu daha sıktır. (3) Benzodiazepinler adenozin etkisini potansiyalize ederler. (4) Adenozin bronkospazma neden olduğundan terminal dönem akciğer

hastalarında, KOAH lılarda ve aktif astımlı hastalarda kullanılmamalıdır. (5) Kafein ve metilksantin kullanımı adenezinin vazodilatatör etkisini bozar. Kafein en az 12 saat, metilksantin 24 saat önceden kesilmelidir.

2. Dipiridamol:

Dipiridamol, adenezinin hücresele uptake' ini ve adenezin deaminazı inhibe ederek, intertisyel adenezin seviyesini artırır, yani dipiridamol adenezin üzerinden indirekt yolla etki eder. Etkinin indirek olması nedeniyle etkinin başlangıcı, süresi ve bitışı adenezinden daha uzundur.

Klasik uygulama; 0.56 mg/kg dozunda, 4 dakika iv infüzyon şeklindedir. Koroner kan akımı bazal seviyesine göre 2.5 ile 6 kez artırır. Koroner akımdaki yarılanması 30 dakikadır. Hiperemik cevabın yavaş gelişmesine bağılı olarak infüzyon sırasında oluşan semptomlar daha az oranda görülür ve şiddeti daha azdır. Stenoz olan arterlerde vazodilatasyon kapasitesi normal koroner arterden düşük olduğundan kan akımında heterojen dağılıma neden olur. İskemi oluşumunu uyaran muhtemel mekanizmalar; (1). Akımın artması ile distal bölgede perfüzyon basıncının düşüşü ve buna bağılı olarak subendokardiyal bölgede iskemi oluşması, (2). Akımın subendokardiyumdan subepikardiyuma doğru yön değıştirmesi, (3). Yaygın vazodilatasyona bağılı olarak yüksek dirençli kolateral damarlarda akımda azalma olarak bildirilmiştir.

Sık görölen yan etkileri; (1) göğüs ağrısı (%20), (2) baş ağrısı (%12), (3) baş dönmesi (%12) ve (4) geçici iskemik ataktır. Kalp ileti bozuklukları ve bronşial astma da kontrendikedir. Bronşial astması olan hastalarda dobutamin stresi iyi bir alternatif oluşturmaktadır.

Dipiridamol infüzyonu sırasında oluşan hemodinamik cevap dinamik egzersizdeki kadar belirgin değildir. Kalp atım hızında orta dereceli bir artış, sistolik ve diyastolik kan basıncında hafif bir düşme ve “double product” ta hafif bir yükselme şeklinde görülür. Chikamori ve ark. ⁽⁹⁰⁾ tarafından yapılan çalışmada normal olgularda sistolik ve diyastolik fonksiyonların yaşa bağlı olarak farklı olarak etkilendiği bildirilmiştir. Yaşlı olgularda azalmış pik doluş hızı (PFR), uzamış izovolemik relaksasyon periyodu ve azalmış atriyal katkı gözlenirken, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve pre-ejection rate (PER) hem yaşlı grup hem de gençlerde benzer şekilde değişmiştir. HR ve kan basıncı cevabı da her iki grupta benzer şekilde görülmüştür. Nitenberg ve ark. ⁽⁹¹⁾ normal olgularda yaptıkları çalışmada dipiridamol infüzyonunun LV sistolik basıncını düşürdüğünü fakat diyastolik basıncın etkilenmediğini, izovolemik basınç düşüş hızını azalttığını ve izovolemik relaksasyon zamanını artırdığını göstermişlerdir. Ogilby ve ark. ⁽⁹²⁾ tarafından yapılan diğer bir çalışma da, normal ve koroner arter hastalığı olan hasta gruplarının benzer şekilde dipiridamol infüzyonu sırasında, pulmoner wedge basınçta, kalp indeksinde ve atım hacim indeksinde artma, sistemik vasküler rezistansta, aortik basıçta ve pulmoner vasküler rezistansa azalma şeklinde cevap oluşturdukları bildirilmiştir.

3. Dobutamin:

β (beta) reseptör agonisti olan dobutamin adrenerjik reseptörler üzerinden etkiyerek, inotropik ve kronotropik etki oluşturur. Distal koroner arterlerde dilatasyon yaparak koroner kan akımını artırır ve post-stenotik perfüzyon basıncını azaltır. 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dak}$ dozundan başlanarak yaşa uygun HR' e ulaşana kadar maksimum 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dak}$ doza kadar yükselen dozlarda infüzyon şeklinde

uygulanır. HR ve kan basıncında belirgin artış oluşturur. 10 µg/kg/dak dozunda koroner akım bazal seviyesinin 2.1 katına kadar yükselir.

Sık görülen yan etkileri; titreme, karıncalanma, baş ağrısı, bulantı, kalp ileti bozuklukları, dispne ve palpasyon olarak bildirilmiştir. Dinamik egzersizin kontrendike olduğu bütün durumlarda kontrendikedir. Bronşial astmada güvenle kullanılabilir.

Tablo 4. Kardiyovasküler stres teknikleri.

Egzersiz	<ul style="list-style-type: none">• Dinamik	<i>Treadmill</i> <i>Bisiklet Ergometrisi</i>
Farmakolojik	<ul style="list-style-type: none">• İzometrik• Vazodilatatör• Vazokonstriktör• β Agonist	<i>Handgrip</i> <i>Adenozin</i> <i>Dipiridamol</i> <i>Ergonovin</i> <i>Vazopresin</i> <i>Anjiyotensin</i> <i>Adrenalin</i> <i>İsoproterenol</i> <i>Dopamin</i> <i>Dobutamin</i>
Termal	Soğuk uygulama	
Pacing	Atriyal pacing	
Nöral	Mental stres	

HASTA GRUBU ve YÖNTEM

Hasta Grubu:

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalında son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle düzenli hemodiyaliz (HD) tedavisi uygulanan 23 ve periton diyalizi (PD) tedavisi uygulanan 3 hasta çalışma grubuna alındı. Hemodiyaliz grubu 13 kadın ve 10 erkek, periton diyalizi grubunda 2 kadın ve 1 erkek hastadan oluşmaktaydı. Hastaların yaşları 19 ile 71 arasında değişmekteydi ve yaş ortalaması 45.8 ± 14.4 yıldır. Hemodiyaliz uygulanan hastalar haftada 2 veya 3 kez düzenli hemodiyaliz tedavisi almaktaydı. Hastalar uygulanan tedavi süresi ortalama 36.7 ± 31.8 aydır.

Çalışma grubunda yer alan hastaların 11'inde hipertansiyon (HT), 2'sinde diabetes mellitus (DM), ikisinde geçirilmiş miyokard enfarktüsü (MI) hikayesi vardı. Sadece bir hasta istirahatte ve 5 hasta eforla gelen göğüs ağrısı tanımlamaktaydı. Hiçbir hastada bilinen akciğer ve aktif karaciğer parankim hastalığı yoktu. Hasta grubuna ait özellikler tablo 5' de özetlenmiştir.

Tablo 5. Hastalara ait genel özellikler.

Yaş	45.8±14.4 yıl
Cinsiyet	
<i>Kadın</i>	15
<i>Erkek</i>	11
Hastalık	
<i>MI</i>	2
<i>HT</i>	11
<i>DM</i>	2
Diyaliz şekli	
<i>HD</i>	23
<i>PD</i>	3
Diyaliz süresi	36.7±31.8 ay

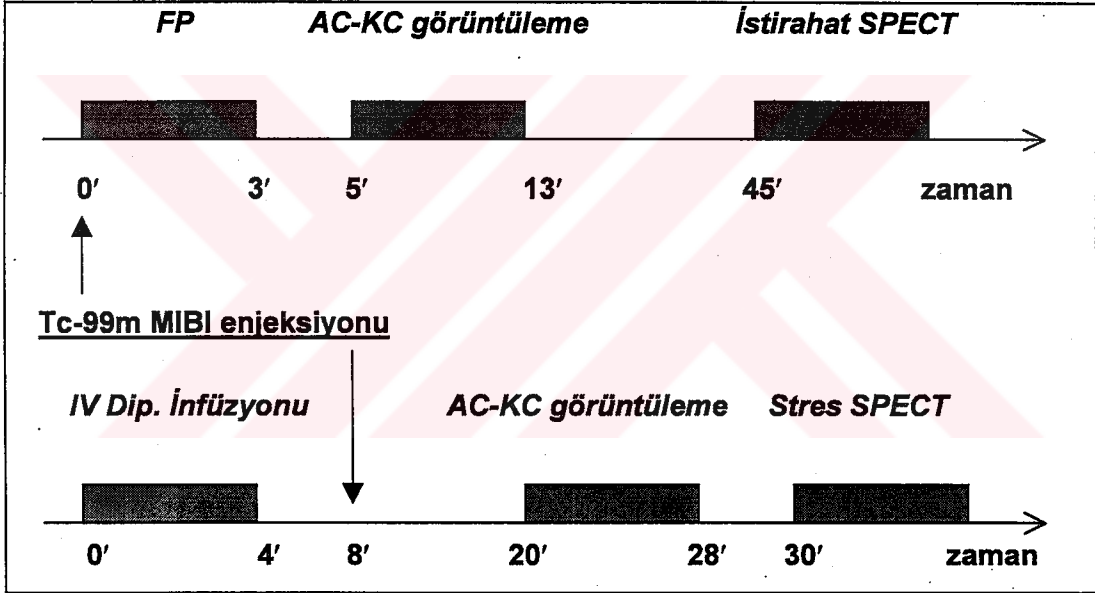
Çalışma Protokolü:

Hastalara iki gün protokolü ile SPECT Tc-99m MIBI miyokard perfüzyon görüntülemesi yapıldı. İstirahat çalışması öncesi 23 hastaya Tc-99m MIBI ile first-pass radionüklid anjiyokardiografi uygulandı. 2 hastada her iki koldan geçirilmiş arteriyo-venöz şant operasyonu, bir hastada damar grefti uygulamasına bağlı olarak normal damar anatomisinin bozulması nedeniyle FP çalışması yapılamadı. Tc-99m MIBI' nin akciğer ve karaciğer tutulumunu belirlemek amacıyla; istirahatte, FP çalışması veya iv Tc-99m MIBI enjeksiyonu takiben 5. dakikada ve dipiridamol ile kardiyak stres uygulamasında, iv Tc-99m MIBI enjeksiyonunu takiben 20. dakikada anterior pozisyonda planar görüntüleme yapıldı. Bütün görüntülemeler, Philips Diagnost Tomo tek başlı gamma kamerada, düşük enerjili, yüksek rezolüsyonlu, paralel delikli (LEHR) kolimatör kullanılarak yapıldı.

Görüntülemelerde 140 keV' lik Tc-99m enerjisine %20 pencere aralığı uygulandı.
Görüntüleme protokolü şekil 2' de şematize edilmiştir.

Hastaların sol ventriküle ait ölçümleri, sistolik ve diyastolik fonksiyonları istirahatte uygulanan ekokardiografi ile değerlendirildi.

Şekil 2. Görüntüleme protokolü.



Tc-99m MIBI FP çalışması:

Tc-99m MIBI FP çalışması için, hastalara antekübital vene iv kanül yerleştirildi. Görüntüleme öncesi hastanın kalp dakika atım hızı (FP-HR), vücut ağırlığı (kg), boyu (cm) ve yaşı kaydedildi. Hastalar sırt üstü yatar durumda iken

kolimatör 30°-45° sağ anterior oblik pozisyonda, hastaya uyum sağlayacak şekilde açıldı. 20-25 mCi Tc-99m MIBI' nin bolus enjeksiyonu yapıldı ve 10-15 ml serum fizyolojik ile bolusun devamlılığı sağlandı. Görüntüler 64x64 matrikste, frame mode, 3 grup halinde, 1.4 zoom faktörü uygulanarak kaydedildi.

Grup 1: → 2 görüntü/ s → 40 görüntü (byte mode)
Grup 2: → 1 görüntü/ s → 40 görüntü (byte mode)
Grup 3: → 1 görüntü/ 30 s → 4 görüntü (word mode)

İlk geçiş görüntülerinde sağ ve sol ventrikül üzerine çizilen ilgi alanlarından zaman aktivite eğrisi elde edildi. Görüntüler bilgisayar aracılığı ile işleme tabii tutularak kardiyak ve pulmoner hemodinamik indeksler belirlendi. FP çalışmasından belirlenen indeksler; kardiyak debi (ml/dak), kardiyak indeks (HI)(ml/dak/m²), atım hacımı (SV)(ml/dak/m²), ortalama pulmoner geçiş zamanı (PGZ)(sn) ve pulmoner kan hacımı (PKH)(ml) idi.

Tc-99m MIBI akciğer ve karaciğer tutulumunun belirlenmesi:

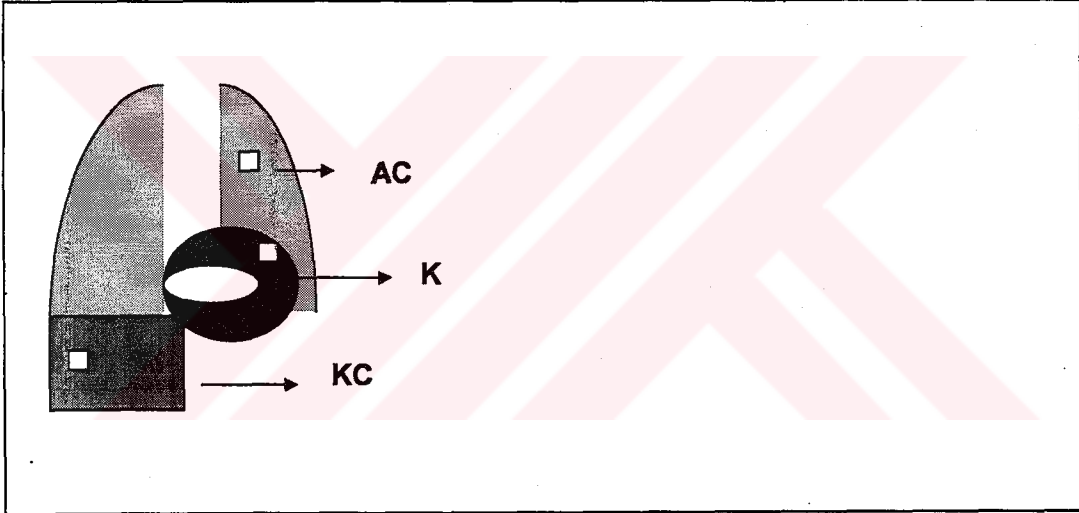
Akciğer ve karaciğer tutulumu istirahat ve dipiridamol stres (DS) olmak üzere iki şekilde yapıldı.

1. İstirahatte FP sonrası 5. dakikada istirahat akciğer ve karaciğer tutulumunun belirlenmesi.

2. Dipiridamol stres miyokard perfüzyon sintigrafisi sırasında, enjeksiyondan 20 dakika sonra, SPECT öncesi stres akciğer ve karaciğer tutulumunun belirlenmesi.

Akciğer ve karaciğer tutulumunu belirlemek üzere, hasta sırtüstü yatar durumdayken, anterior toraks bölgesi LEHR kolimatör ile 128x128 matrikste 8 dakika süreyle statik olarak görüntülendi. Elde edilen görüntülerde, sol ventrikül en yüksek sayım içeren duvarı (K), sol akciğer (AC) ve karaciğer sağ lobu (KC) üzerine 5x5 piksellik ilgi alanları çizildi ve piksel başına ortalama sayımlar elde edildi. Şekil 3' de örnek olgu görüntüsünde ilgi alanlarının yerleşimi gösterilmiştir. Elde edilen değerler oranlanarak akciğer-kalp oranı (AC/K), karaciğer-kalp oranı (KC/K) ve akciğer-karaciğer oranı (AC/KC) hesaplandı.

Şekil 3. Görüntüler üzerine çizilen ilgi alanlarının yerleşimi.



Tc-99m MIBI miyokard perfüzyon görüntülemesi:

Miyokard perfüzyon sintigrafisi standart iki gün protokolü ile "istirahat-stres" olacak şekilde yapıldı. Hastalar diyaliz tedavisi dışı bir günde çalışmaya alındı. Görüntülemeden 12-24 saat önce ilaçlar kesildi. Hastalar bir gecelik açlığı takiben çalışmaya alındı. İstirahat görüntülemesi iv Tc-99m MIBI enjeksiyonundan 45 dakika sonra, DS görüntülemesi enjeksiyondan 30 dakika

sonra yapıldı. Her iki görüntülemeye de, enjeksiyondan 10 dakika sonra standart yağ içerikli beslenme uygulandı.

Dipiridamol stresi, 0.56 mg/ kg dozda (maksimum 60mg) 4 dakikalık infüzyon şeklinde yapıldı. Hastalar infüzyon öncesi monitörize edildi, kalp dakika atım sayıları (HR), sistolik ve diyastolik kan basınçları (SKB, DKB) (mmHg) kaydedildi. Aynı değerler infüzyonun 4. dakikasında ve infüzyon bitiminden 4 dakika sonra olacak şekilde kaydedildi.

Miyokard perfüzyon görüntülemesi, SPECT tekniği ile, 45° sol posteriyor oblikte başlayıp 45° sağ anterior oblikte bitecek şekilde, 180° lik sirküler orbit kullanılarak yapıldı. İstirahat ve stres görüntüleri 64x64 matrikste, her bir görüntü 25 saniye olacak şekilde, 32 görüntü olarak kaydedildi. Kaydedilen görüntülere METZ ve RAMP filtreleri uygulanarak rekonstrüksiyon işlemi yapıldı. Takiben, horizontal, vertikal ve kısa eksen görüntüleri elde edildi. Atenüasyon düzeltilmesi uygulanmadı.

İstirahat ve stres miyokard perfüzyon görüntüleri görsel olarak birbiri ile kıyaslandı, her iki görüntüde de perfüzyon defekti olmayan hastalar normal olarak değerlendirildi. Stres görüntülerinde perfüzyon defekti olan hastalar, İstirahat görüntüleri ile kıyaslandı; dolum gösteren (reversibl perfüzyon defekti) veya dolum görülmeyen (fiks perfüzyon defekti) hastalar patolojik olarak kabul edildi. Egzersiz görüntülerinde elde edilen kısa eksen görüntüleri; anterior, anterolateral, lateral, inferolateral, inferior, inferoseptal, septal, anteroseptal ve posteriyor segmentlere ayrıldı ve her bir defektif segment bir puan olacak şekilde skorlanarak, hastalara ait iskemi skorları (İsS) belirlendi.

Ekokardiyografi alışması:

Hastalar diyaliz uygulanmayan bir günde çalışmaya alındı. Hastaların almakta olduğu kardiyak ilaçlar 24 saat önce kesildi. Hewlett-Packard SONOS 2500 ekokardiyografi cihazı ile 10 dakikalık istirahati takiben sol lateral pozisyonda Amerikan Ekokardiyografi Derneği 'nin nerileri doğrultusunda ekokardiyografik inceleme yapıldı (⁹³). Ekokardiyografik incelemeye başlarken hastaların kalp atım hızları ve kan basıncı değerleri alındı. Ekokardiyografik tüm ölçümlerde birbirini takip eden 3 siklusun ortalaması alındı.

M-Mode incelemede; ventriküler septum (SDK) ve ventrikül arka duvarının diyastolik kalınlıkları (ADK), sol ventrikül sistolik (SVS) ve diyastolik (SVD) apları cm olarak ölçüldü. Ekokardiyografi cihazındaki bilgisayar yardımı ve Teicholz formülü ile sistol ve diyastol sonu hacimleri (SSH, DSH)(ml), atım hacımı (AH)(ml), fraksiyonel kısalma (FK) (%) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) (%) lmleri alındı. Sol ventrikül kitlesi (SVK)(gr) Devereux formülüne göre hesaplandı, SVK vücut yüzey alanına (BSA) (m^2) oranlanarak sol ventrikül kitle indeksi (SVKI) (gr/m^2) belirlendi. Daha sonra aort kapağı görüntüsü sağlanarak aynı anda kaydedilen elektrokardiyografik sinyaller yardımıyla ejeksiyon zamanı (SVEZ)(ms) ve pre-ejeksiyon periyodu ölçüldü. PEP/SVEZ oranı hesaplandı (^{94,95}).

Pulsed Doppler inceleme; 2.5 MHz'lik probe kullanılarak apikal 4 boşluk görünümde mitral yaprakçıklarının en iyi gösterildiği kayıtlarda, sample volume kapak uçları seviyesinde ve cursor mitral akıma paralel gelecek şekilde yerleştirilerek Doppler diyastolik akım örneklere elde edildi (⁹⁶) ve aşağıdaki ölçümler yapıldı:

1. Erken diyastolik akım zirve hızı (E) (cm/s), 2. Geç (atriyal) dolum zirve hızı (A) (cm/s), 3. Erken doluş eğrisinin altındaki alan (E velocity time integral)(EVTI)(cm) ⁽⁹⁷⁾, 4. Geç doluş eğrisinin altındaki alan (AVTI) (cm), 5. Total mitral akım eğrisinin altındaki alan (TMVTI) (cm), 6. Diastolik akımın başlangıcından erken diyastolik doluş zirve hızına kadar geçen süre (E akselerasyon zamanı)(EAZ) (ms), 7. Erken diyastolik desselerasyon zamanı (EDZ) (ms), 8. Atriyal doluş akselerasyon zamanı (AAZ) (ms), 9. Atriyal doluş desselerasyon zamanı (ADZ) (ms), 10. Erken diyastolik doluş zamanı (EDDZ) (ms), 11. Geç diyastolik doluş zamanı (GDDZ) (ms), 12. Atriyal doluş fraksiyonu (AVTI/TMVTI) (ADF) ⁽⁹⁸⁾.

Apikal 5 boşluk görünümünde cw Doppler ile sample volume sol ventrikül içerisinde aort ve mitral kapaklardaki akım örnekleri alınacak şekilde yerleştirildi. Mitral kapak anterior ve posterior kapakçıklarının kapanmasıyla aort kapağının açılması arasında geçen süre izovolemik kontraksiyon zamanı (IVKZ)(ms), aort kapağın kapanması ile mitral kapağın açılması arasındaki süre (isovolumik relaksasyon zamanı) (IVRZ) (ms) ölçüldü ⁽⁹⁹⁾. Daha sonra, Mulvagh tarafından tarif edilen formül ile sol ventrikül diyastol sonu basıncı (SVDSB)(mmHg) hesaplandı ⁽¹⁰⁰⁾;

$$SVDSB= 46 - (0.22 \times IVRZ) - (0.10 \times ADF) - (0.03 \times EDZ) - (2/(E/A))$$

İstatistiksel Değerlendirme:

Elde edilen sonuçlar ortalama \pm standart sapma şeklinde değerlendirildi. Görüntülerden elde edilen Tc-99m MIBI' nin istirahatteki AC/K, KC/K, AC/KC ve dipiridamol stres AC/K, KC/K, AC/KC oranlarının her biri ile FP çalışmasından

elde edilen, kalp (CO, HI, SV) ve akciğer hemodinamisine ait indeksler (PGZ, PKH) ve ekokardiyografik olarak sol ventrikül fonksiyonlarını belirleyen parametreler arasındaki ilişki multiple lineer regresyon analizi kullanılarak araştırıldı, her bir oran için sonuç regresyon formülleri oluşturuldu.

İstirahatteki AC/K oranı için; FP-HR, CO, PGZ, PKH, SV, İsS, EF, İVKZ, İVRZ, SVEDB, E ve A regresyon analizine dahil edildi. İstirahatteki AC/KC oranı için A ve E değeri yerine E/A oranı kullanılarak aynı bağımsız değişkenlerle regresyon analizi yapıldı. İstirahatteki KC/K oranı için uygulanan analizde pulmoner parametreler dışlandı ve EF, İVRZ, İVKZ, SVDSB, İsS, E/A, CO, SVKI analize dahil edildi.

DS AC/K oranı için FP-HR infüzyonun 4. dakikasındaki kalp atım hızıyla değiştirilerek istirahat AC/K oranı için kullanılan bağımsız belirleyiciler analize dahil edildi, KC/K ve AC/KC oranları için istirahatteki parametreler aynen kullanıldı.

Hasta alt grupları arasındaki farklılık Mann-Whitney U testi ile, stres ve istirahat görüntülerinden elde edilen oranların farklılığı paired student t testi ile karşılaştırıldı. Multiple regresyon analizine alınamayan önemli parametreler ile Tc-99m MIBI indeksleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi ile araştırıldı. 0.05' den küçük olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubunda yer alan 26 hastadan 23' üne istirahat Tc-99m MIBI MPS öncesi FP çalışması yapıldı. FP çalışmasında elde edilen CO ortalama 3.59 ± 2.90 lt/dak olarak bulundu. Pulmoner kan hacımı ortalama 792.3 ± 818.8 ml idi. Pulmoner transit zamanı da 5.78 ± 2.10 sn olarak belirlendi. FP çalışmasından elde edilen değerler tablo 6' da özetlenmiştir. İskemik ve iskemik olmayan hasta değerleri arasında istatistiksel olarak bir farklılık yoktu.

Tablo 6. Tc-99m MIBI first-pass çalışmasında belirlenen parametreler ve hasta grubuna ait (n=23) ortalama değerleri.

	Ortalama \pm Std. Sapma
FP-HR (atım/dak)	89.82 ± 19.39
CO (ml/dak)	3592.77 ± 2904.34
HI (ml/dak/m²)	2185.41 ± 1564.33
BV (ml)	40.09 ± 26.83
PKH (ml)	792.38 ± 81.88
PGZ (sn)	5.78 ± 2.10

Tc-99m MIBI miyokard perfüzyon sintigrafisinde, 14 hastanın perfüzyonu normal olarak değerlendirildi. Egzersiz görüntülerinde perfüzyon defekti olan hastalar istirahat görüntüleri ile karşılaştırıldığında 1 hastada sabit perfüzyon defekti olduğu, bir hastada fiks+reversibil perfüzyon defekti olduğu ve 10 hastada da bir veya daha fazla segmenti ilgilendiren reversibil perfüzyon defekti olduğu saptandı. Hastaların MPS deki perfüzyon defekti sayısına göre dağılımı tablo 7' de verilmiştir. Hastalar 9 segment prensibine göre değerlendirildiğinde, 8 hastada tek segmentte, bir hastada 2 segmentte ve 3 hastada ≥ 3 segmentte perfüzyon defekti tespit edildi ve bu hastalara ait değerler iskemik olan alt grup içinde değerlendirildi.

Tablo 7. Tc-99m MIBI perfüzyon sintigrafisinde iskemik segmentlerin dağılımı.

Tc-99m MIBI MPS	
Perfüzyon defekti olan segment sayısı	No
0	14
1	8
2	1
≥ 3	3

Çalışma grubunda, istirahatte elde edilen AC/K oranı 0.37 ± 0.06 , KC/K oranı 1.85 ± 0.53 ve AC/KC oranı 0.21 ± 0.08 olarak bulundu. DS görüntülerinde elde edilen AC/K oranı 0.28 ± 0.05 , KC/K oranı 1.50 ± 0.59 ve AC/KC oranı 0.21 ± 0.09 olarak bulundu. İstirahat ve stres görüntülerinden elde edilen oranlar

karşılaştırıldığında, AC/K ve KC/K oranları arasında istatistiksel olarak farklılık olduğu ve istirahat değerlerinin stres değerlerinden daha yüksek olduğu bulundu (sırasıyla, $p=0.0001$ ve $p=0.003$) . AC/KC oranının istirahat ve stres değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 8).

Tablo 8. İstirahat ve dipiridamol stres görüntülerinden elde edilen Tc-99m MIBI indekslerinin istatistiksel olarak kıyaslanması.

	İstirahat	DS	p
AC/K oranı	0.37+0.06	0.28±0.05	0.0001
KC/K oranı	1.85+0.53	1.50±0.59	0.003
AC/KC oranı	0.21±0.08	0.21±0.09	0.99

DS: Dipiridamol stres

Hastalardan elde edilen oranlar cinsiyete göre değerlendirildiğinde, istirahat ve DS' de belirlenen Tc-99m MIBI akciğer ve karaciğer indekslerinin cinsiyetler arasında farklılık göstermediği saptandı. Tc-99m MIBI miyokard perfüzyon sintigrafisinde iskemisi olan ve olmayan hasta alt gruplar karşılaştırıldığında, iskemisi olan hasta grubunda istirahat AC/K ($p<0.0001$), istirahat ($p<0.05$) ve DS AC/KC (oranları iskemik olmayanlardan belirgin olarak yüksek bulundu. DS AC/K ($p<0.0001$), istirahat ve DS KC/K oranları iskemisi olan ve olmayan gruplar arasında farklılık saptanmadı (Tablo 9).

Tablo 9. İstirahat ve DS görüntülerinden elde edilen indeksler.

Grup	İstirahat			Dipiridamol stres		
	AC/K oranı	KC/K oranı	AC/KC oranı	AC/K oranı	KC/K oranı	AC/KC oranı
Cisiyet						
Kadın (n=15)	0.38±0.08	1.69±0.36	0.24±0.09	0.29±0.09	1.23±0.60	0.30±0.22
Erkek (n=11)	0.36±0.04	2.11±0.74	0.19±0.06	0.30±0.04	1.69±0.52	0.19±0.05
^{99m}Tc MIBI MPS						
İskemi yok (n=14)	0.36±0.09 [#]	1.94±0.54	0.20±0.04 [*]	0.29±0.05	1.54±0.59	0.20±0.60 [#]
İskemi var (n=12)	0.38±0.04 [#]	1.76±0.61	0.23±0.12 [*]	0.30±0.10	1.25±0.60	0.32±0.25 [#]
SVDSB						
<25 mmHg (n=12)	0.37±0.05	1.78±0.61	0.22±0.07	0.28±0.05	1.50±0.45	0.20±0.05
≥25 mmHg (n=14)	0.37±0.08	1.92±0.55	0.21±0.10	0.30±0.09	1.35±0.70	0.30±0.22
EF						
≥ %50 (n=21)	0.36±0.07	1.89±0.61	0.21±0.09	0.29±0.08	1.37±0.62 [#]	0.26±0.19
< %50 (n=5)	0.41±0.03	1.73±0.03	0.24±0.05	0.32±0.05	1.67±0.46 [#]	0.20±0.06
CO						
≥4000ml/dak (n=7)	0.35±0.09	1.74±0.53	0.23±0.12	0.34±0.13	1.70±0.81 [#]	0.30±0.34
≥4000ml/dak (n=19)	0.38±0.06	1.90±0.59	0.21±0.08	0.28±0.05	1.32±0.51 [#]	0.24±0.09

*: $p < 0.000$, #: $p < 0.05$

Formül ile hesaplanan SVDSB normal değeri 15- 25 mmHg kabul edilmektedir. SVDSB ≥ 25 mmHg olanlar patolojik olarak kabul edildi. SVDSB normal ve yüksek olanların Tc-99m MIBI indeksleri arasında istatistiksel olarak

anlamli bir farklılık yoktu (Tablo 9). Sol ventrikül EF %50' den düşük olanlar patolojik kabul edildi ve düşük EF olan hastaların DS KC/K oranının daha düşük olduğu bulundu (1.37 ± 0.62 karşılık 1.67 ± 0.46 , $p=0.04$). CO' u 4000 ml/dak altında olanların aynı şekilde DS KC/K oranları normal olanlardan daha düşük olduğu bulundu (1.30 ± 0.54 karşılık 1.85 ± 0.68 , $p=0.02$) (Tablo 9).

Hasta grubuna ait ekokardiyografik değerler ortalama \pm SD olarak tablo 10' da gösterilmiştir.

Tablo 10. Ekokardiyografik olarak belirlenen parametreler ve hasta grubuna ait ortalama değerleri.

	Ortalama \pm SD		Ortalama \pm SD.
SVDC	7.577 \pm 0.874	SVDSB	25.422 \pm 6.566
SVSC	3.732 \pm 0.818	E/A	1.298 \pm 0.0420
DSH	149.824 \pm 78.884	IVRZ	71.000 \pm 23.996
SSH	54.456 \pm 43.396	IVKZ	92.250 \pm 28.366
AH	95.368 \pm 42.967	SVKI	178.938 \pm 67.734
SWTD	1.127 \pm 0.251	EDDZ	218.864 \pm 68.405
PWTD	1.059 \pm 0.261	GDDZ	197.682 \pm 51.522
FK	0.312 \pm 0.097	ADF	0.363 \pm 0.162
PEP	104.850 \pm 39.602	EAZ	105.762 \pm 38.546
SVEZ	263.333 \pm 46.022	EDZ	137.286 \pm 51.499
PEP/SVEZ	0.422 \pm 0.227	AAZ	92.857 \pm 35.910
E	0.914 \pm 0.251	ADZ	131.429 \pm 61.904
A	0.760 \pm 0.252	EVTI	100.680 \pm 34.150
EF	61.818 \pm 8.884	AVTI	73.535 \pm 25.801

İskemisi olan ve olmayan hasta alt grupları hemodinamik ve ekokardiyografik parametreleri karşılaştırıldığında, iskemi grubunda DSH ve AH'nın belirgin olarak yüksek olduğu bulundu ($p=0.04$, $p=0.02$). Diğer parametreler arasında istatistiksel olarak bir farklılık saptanmadı (Tablo 11).

Tablo 11. İskemisi olan ve olmayan hastaların ekokardiyografik değerleri.

	MPS'de iskemi yok (n=14)	MPS'de iskemi var (n=12)		MPS'de iskemi yok (n=14)	MPS'de iskemi var (n=12)
SVDC	5.13±0.51	5.64±0.73	SVDSB	22.8±5.8	26.1±3.7
SVSC	3.56±0.57	3.88±1.04	E/A	1.27±0.39	1.31±0.45
DSH	129±54 [#]	188±84 [#]	IVRZ	78±27	63±20
SSH	45±25	70±56	IVKZ	86±21	95±36
AH	84±37 [#]	117±31 [#]	SVKI	252±46	208±78
SWTD	1.05±0.20	1.21±0.28	EDDZ	232±42	201±79
PWTD	1.02±0.21	1.10±0.31	GDDZ	187±64	212±37
FK	30±8	31±10	ADF	0.35±0.08	0.41±0.19
PEP	93±31	114±45	EAZ	99±30	104±50
SVEZ	261±47	267±42	EDZ	140±42	141±63
PEP/SVEZ	0.37±0.17	0.45±0.26	AAZ	83±18	105±45
E	0.85±0.16	0.97±0.31	ADZ	133±64	139±67
A	0.72±0.22	0.80±0.27	EVTI	98±28	99±40
EF	63±10	60±7	AVTI	66±24	79±26

[#]: $p<0.05$

İstirahat ve stres görüntülerinden elde edilen Tc-99m MIBI indeksleri ile hemodinamik ve fonksiyonel parametrelerin ilişkisini belirlemek üzere uygulanan regresyon analizinde, istirahat görüntülerinden elde edilen AC/K oranı için

bağımsız belirleyiciler ;diyastolik erken dolum dalgası zirve hızı (E), izovolemik kontraksiyon zamanı (IVKZ), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ve perfüzyon sintigrafisinden elde edilen iskemi skoru (IsS) olarak belirlendi.

Aralarındaki ilişki;

$$\text{İstirahat AC/K oranı} = 0.57 + (0.33 \times E) - (0.001 \times \text{IVKZ}) - (0.004 \times \text{EF}) - (0.05 \times \text{IsS})$$

şeklindeydi (R=0.85, R²=0.73, F=2.46, SH=0.036). İlgili grafik Grafik-1 de verilmiştir.

İstirahat görüntülerinden elde edilen KC/K oranı için bağımsız belirleyicisi E/A olarak belirlendi. Aralarındaki ilişkiyi belirleyen regresyon denklemi aşağıda verilmiştir (R=0.31, R²=0.10, F=2.03, SH=0.52).

$$\text{İstirahat KC/K oranı} = 1.27 + (0.43 \times E/A)$$

İlgili regresyon grafiği Grafik-2 de verilmiştir.

İstirahatteki AC/KC oranının bağımsız belirleyicileri MPS' den belirleyicisi IsS olup ilişki;

$$\text{İstirahat AC/KC oranı} = 0.344 + (0.064 \times \text{IsS})$$

Olarak belirlenmiştir (R=0.82, R²=0.68, F=12, SH=0.02). İlgili grafik Grafik-3 de verilmiştir.

DS görüntülerinden elde edilen AC/K oranı için bağımsız belirleyiciler; FP çalışmasında elde edilen PGZ, CO ve PKH olarak belirlendi. KC/K oranı için sadece sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu bağımsız belirleyiciydi. AC/KC oranı ile fonksiyonlar arasında bir ilişki tespit edilmedi ve MPS tespit edilen iskemi ile zayıf ilişkili göstermekteydi. İlişkiyi belirleyen denklemler aşağıda verilmiştir.

$$DS \text{ AC/K oranı} = 0.217 + (0.001 \times PGZ) + (3.24 \times 10^{-5} \times CO) - (0.026 \times PKH)$$

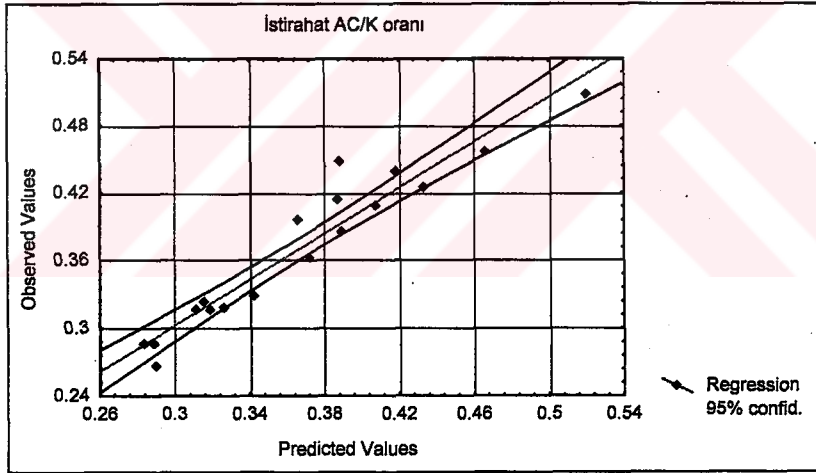
(R=0.89, R²=0.79, F=1.82, SH=0.04)

$$DS \text{ KC/K oranı} = 1.96 - (0.05 \times EF)$$

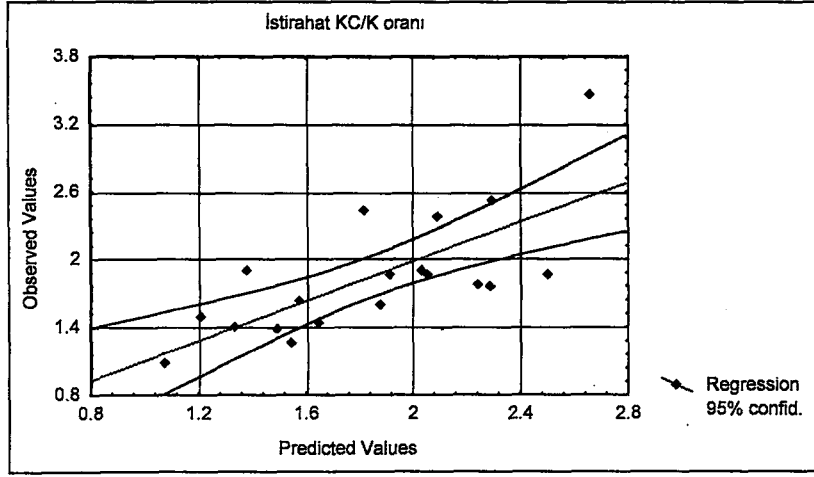
(R=0.86, R²=0.74, F=2.11, SH=0.49)

$$DS \text{ AC/KC oranı} = 0.21 + (0.04 \times IS)$$

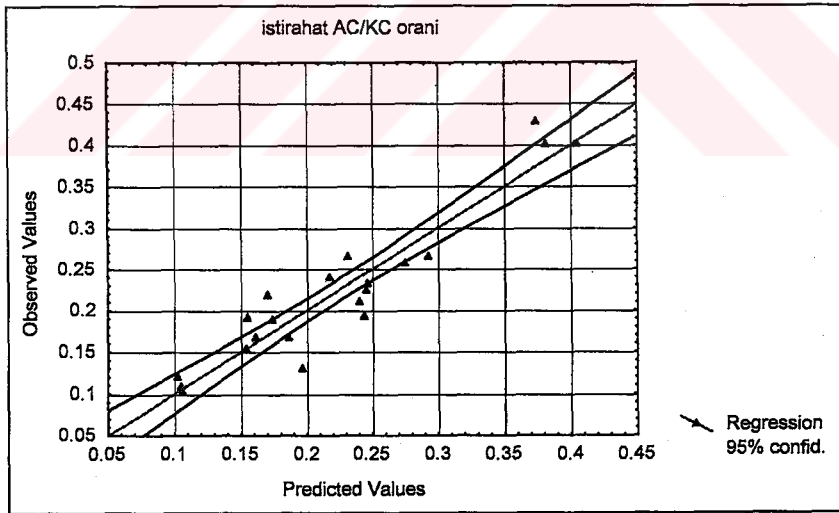
(R=0.38, R²=0.14, F=0.30, SH=0.09)



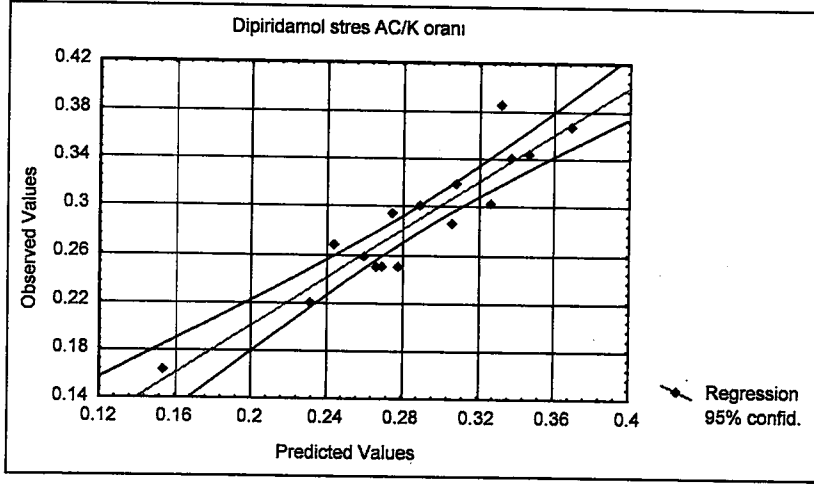
Grafik-1. İstirahat AC/K oranına ait regresyon grafiği.



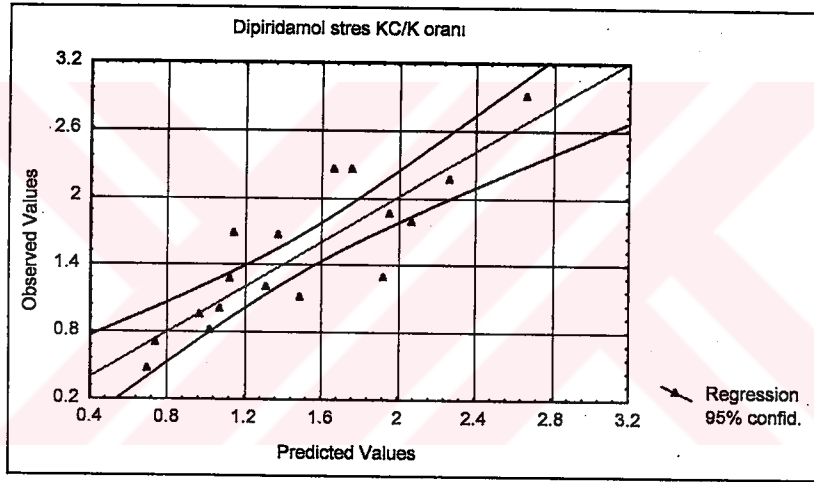
Grafik-2. İstirahat KC/K oranına ait regresyon grafiği.



Grafik-3. İstirahat AC/KC oranına ait regresyon grafiği.



Grafik-4. Dipiridamol stres AC/K oranına ait regresyon grafiği.



Grafik-5. Dipiridamol stres KC/K oranına ait regresyon grafiği

İstirahat ve DS görüntülerinden elde edilen Tc-99m MIBI indeksleri ile regresyon analizine dahil edilemeyen parametreler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelendi.

İstirahatteki AC/KC oranının DSH ile ($r=0.46$, $p=0.04$) ve SSH ($r=0.53$, $p=0.01$) ile korelasyon gösterdiği, DS AC/KC oranının da SVDÇ ($r=0.51$, $p=0.04$) ve DSH ($r=0.54$, $p=0.04$) ile ilişki gösterdiği saptandı.

TARTIŞMA

Wackers ve ark. (12) normal sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmada, istirahatte enjeksiyon sonrası en yüksek aktivitenin (piksel başına sayım yoğunluğu) safra kesesi ve karaciğerde olduğu, ardından sırasıyla kalp dalak ve akciğerin geldiği bildirilmiştir. Karaciğer aktivitesi safra atılımı nedeniyle zaman içinde hızla azalır. Dalak ve akciğer aktivitesi de kademeli olarak azalma gösterir. Egzersizde hemen enjeksiyon sonrası en yüksek aktivite safra kesesinde görülür ve bunu kalp, karaciğer ve dalak takip etmektedir. Kalp, akciğer ve dalak aktivitesi zaman içinde kademeli olarak azalır. Daha geç dönemde kalp aktivitesi göreceli olarak sabit kalırken diğer organ aktiviteleri azalmaktadır. İstirahatteki Tc-99m MIBI enjeksiyonundan 5 dak sonra kalp/ akciğer oranı 1.9 ± 0.2 ve egzersizde 2.1 ± 0.1 , istirahatteki kalp/karaciğer oranı 0.5 ± 0.1 ve egzersizde 1.3 ± 0.1 olarak bildirilmiştir (12).

Tc-99m MIBI' nin akciğer tutulumunun bir göstergesi olarak AC/K oranının bir indeks olarak kullanımını belirlemek amacıyla yapılan çalışmaların bir kısmında, Tc-99m MIBI AC/K oranı TI-201' in AC/K oranı ile kıyaslanmış ve TI-201' e benzer şekilde iskemi ile ilişkisi araştırılmıştır. Kumita ve ark. (15) yaptıkları çalışmada Tc-99m MIBI AC/K oranının TI-201 AC/K oranı ile iyi korelasyon gösterdiği ($r= 0.77$), ancak daha düşük değerlere sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bu bulgu Hurwitz ve ark. (16) tarafından yapılan çalışmada da desteklenmiştir.

Aynı çalışmada Tc-99m MIBI AC/K oranının TI-201' e benzer şekilde etkilendiği ancak aynı hasta grubunda yüksek Tc-99m MIBI AC/K oranı sıklığının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Tc-99m MIBI AC/K oranı ile miyokardiyal iskeminin ilişkisini belirlemeyi amaçlayan diğer çalışmalarda da genel olarak, bu oranın iskemik olanlar ile olmayan hastalarda farklılık gösterdiği ve iskemisi olan hastalarda daha yüksek değerlere sahip olduğu bildirilmiştir. Farklı olarak, Saha ve ark. (13) egzersiz enjeksiyonundan 60 dakika sonra yaptıkları planar post-stres Tc-99m MIBI AC/K oranının sintigrafi ve koroner anjiyografi ile belirlenen hiçbir veri ile ilişki göstermediğini bildirmişlerdir. Çalışma grubumuzda istirahatte belirlenen AC/K oranı MPS de iskemi tespit edilen hastalarda, iskemisi olmayanlardan daha yüksek olarak bulunmuştur ($p < 0.05$) ve iskemi skoru da istirahatteki Tc-99m MIBI AC/K oranı için bağımsız belirleyicilerden biridir. Bu sonuç, istirahatte enjeksiyon sonrası erken olarak belirlenen artmış Tc-99m MIBI AC/K oranının iskeminin bir göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermektedir. İskemisi olmayan olguların AC/K+1SD değeri 0.44 sınır alındığında (63) 12 perfüzyon defekti olan hastanın 9'unun bu değerin üzerinde istirahat AC/K oranına sahip olduğu saptandı. İstirahatteki Tc-99m MIBI AC/K oranı için diğer bağımsız belirleyiciler sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, diyastolik erken dolum dalgası zirve hızı (E) ve izovolemik kontraksiyon zamanı olarak belirlendi. Çalışmamızda istirahatteki AC/K oranı ile SVDSB, DSH veya SVDÇ ile direkt bir ilişki tespit edilmedi. İstirahatteki Tc-99m MIBI AC/K oranının sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile zayıf ilişki gösterdiği Sciagra ve Giubbini tarafından gösterilmiştir (14,18). Choy ve ark. (19) EF düşük ($\leq \%30$) hastaların istirahatteki AC/K oranının normal olgulardan daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Çalışmamızda literatürdeki bilgilere benzer şekilde istirahatteki Tc-99m MIBI AC/K oranının hem miyokardiyal iskemi hem de sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ilişkili olduğu bulundu. Bunlara ilave olarak istirahatteki AC/K oranının

diyastolik fonksiyonlardan da etkilendiği bulundu. Bu sonuçlar Tc-99m MIBI artmış akciğer tutulumundan tek başına miyokardial iskemi veya sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun sorumlu olmadığı, miyokardial iskemi varlığının, sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun birlikte Tc-99m MIBI AC/K oranını etkilediğini göstermektedir.

Hurwitz ve ark. (17) 1500 olguluk geniş serilerinde dipiridamol stres, dinamik ve kombine egzersiz yöntemlerinde Tc-99m MIBI AC/K oranının farklılık göstermediğini bildirmişlerdir. Bu nedenle çalışma grubumuzu oluşturan üremik hastalarda, egzersiz kapasitesinin yetersizliği düşünülerek, kardiyak stres amacıyla vazodilatatör etkili bir farmakolojik stres ajanı olan dipiridamol stresi kullanılmıştır. Çalışma grubumuzda istirahatte FP enjeksiyonu sonrası 5. dakika ve DS sonrası 20. dakika olmak üzere iki farklı zamanda alınan Tc-99m MIBI AC/K oranı belirlendi ve istirahatte görüntülemesi sırasında, enjeksiyondan 5 dakika sonra belirlenen Tc-99m MIBI AC/K oranı, DS belirlenen Tc-99m MIBI AC/K oranından daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.0001$). Wackers ve ark. (12) normal sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmada, istirahatte enjeksiyondan 5 dakika sonra belirlenen akciğer tutulumunun, hem egzersizde 5. dakikada belirlenen değerden, hem de egzersiz enjeksiyonundan 30 dakika sonra belirlenen değerden daha yüksek bulmuştur (12). DS sonrası 20. dakikada belirlenen Tc-99m MIBI AC/K oranının, istirahat görüntülemesi sırasında 5. dakikada belirlenen orandan düşük olması radiofarmasötiğin normal dağılımı ile ilişkilidir. İstirahatteki AC/K oranından farklı olarak, iskemik olan hastalar ile iskemisi olmayan hastaların DS AC/K oranları arasında istatistiksel olarak bir farklılık tespit edilmemiştir. Hurwitz ve ark. (17) yaptıkları çalışmada egzersiz enjeksiyonundan 1 saat sonra belirlenen Tc-99m MIBI akciğer tutulumunun miyokard perfüzyon sintigrafisinde belirlenen iske miyle değil fiks defekt ve sol

ventrikül fonksiyon bozukluğu ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Çalışma grubumuzda yer alan ve MPS' de fiks defekti olan iki hastanın istirahatte yüksek olarak saptanan AC/K oranları (olgu 1=0.52, olgu 2=0.56), DS görüntülerinde yüksek olarak devam etmiştir (olgu 1=0.59, olgu 2=0.51). Çalışmamızda değerlendirilen DS Tc-99m MIBI enjeksiyonundan 20 dakika sonra belirlenen akciğer tutulumu (AC/K oranı) için bağımsız belirleyiciler PGZ, PKH ve CO' tur. Bu sonuçlar; egzersizdeki Tc-99m MIBI AC/K oranının, TI-201'e benzer şekilde akciğerdeki göllenme ve buna bağlı olarak oluşan uzamış geçiş zamanı ve artmış ekstraksiyonla ilişkili olabileceğini göstermektedir (9). Ayrıca DS Tc-99m MIBI AC/K oranı SVDÇ (r=0.90) ve DSH (r=0.87) ile yüksek korelasyon göstermektedir.

Karaciğer Tc-99m MIBI için önemli bir kaynak organdır ve Tc-99m MIBI' nin temel klirens yolu hepatobiliyer sistem üzerindedir. Karaciğer kalp debisinin yaklaşık üçte birini almaktadır ve dolaşım için kapasitan bir organdır. Sağ atriyumdaki basınç değişikliklerine, total kan hacimindeki ani değişikliklere ve periferik damar dirençlerindeki değişikliklere duyarlıdır. Karaciğerin hemodinamik değişikliklere yanıtı 1-4 dakikada oluşur. Bu durum da bir perfüzyon ajanı olan Tc-99m MIBI' nin karaciğer tutulumunun kalp fonksiyonlarından etkileneceğini göstermektedir. Bu nedenle çalışmamızda hem Tc-99m MIBI tutulumu yüksek olan, hem de kardiyovasküler sistem fonksiyonlarından etkilenen karaciğer kantitasyonu bir gösterge olarak kullanıldı. İstirahatte görüntülemesinde 5. dakikada belirlenen Tc-99m MIBI KC/K oranı DS sonrası 20. dakikada belirlenen değerden daha yüksekti. Bu durum Tc-99m MIBI kinetiği düşünüldüğünde beklenen bir sonuçtur, Tc-99m MIBI iv olarak uygulandıktan sonra karaciğerde birikir ve takiben MIBI hepatobiliyer atılımına bağlı olarak karaciğer aktivitesi azalır ve kalp aktivitesi artar (12). Tc-99m MIBI' nin istirahat ve DS enjeksiyonunu

takiben belirlenen KC/K oranları iskemisi olan ve olmayan alt gruplar arasında farklılık göstermemekteydi. İstirahatteki Tc-99m MIBI KC/K oranı için bağımsız belirleyici E/A oranı, DS sonrası belirlenen KC/K oranı için EF olarak belirlendi. MIBI' nin karaciğer kalp oranı ile iskemi veya sol ventrikül fonksiyonlarının ilişkisini bildiren bir çalışma bulunmamaktadır. Ejeksiyon fraksiyonu düşük olan hastalarda DS KC/K oranı normal olan hastalardan daha düşüktü ($p=0.04$). Benzer şekilde kardiyak debisi düşük olan hastalarda da Tc-99m MIBI KC/K oranı daha düşük olduğu bulundu ($p=0.02$). Bu sonuçlar, karaciğerin kalp debisinin 1/3'ünü aldığı düşünüldüğünde bir perfüzyon ajanı olan ve kan akımı ile ilişkili olarak ekstraksiyon gösteren Tc-99m MIBI kinetiği ile uyumludur.

Tc-99m MIBI' nin iv enjeksiyonunu takiben akciğer ve karaciğer aktivitesi zaman içinde azalır. İzole olarak sağ ve sol kalp fonksiyonlarının bozulmasından akciğer ve karaciğer hemodinamisi farklı olarak etkilenir. Sağ atriyumda meydana gelen basınç artışı karaciğerde göllenme meydana getirirken, sol atriyumda meydana gelen basınç artışı akciğer konjesyonuna neden olacaktır. Bu nedenle de akciğer/karaciğer oranı da bir indeks olarak değerlendirmeye alındı. İstirahatteki ve DS AC/KC oranı için bağımsız belirleyici iskemi skoru olarak tespit edildi. DS AC/KC oranı içinde benzer şekilde iskemi skoru bağımsız belirleyiciydi. MPS' de iskemisi olanlar ile olmayanlar arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p=0.03$). Elde edilen verilerin korelasyon matrisi incelendiğinde İstirahatteki AC/KC oranının iskemi skoru ile iyi bir korelasyon gösterdiği ($r=0.60$), DS AC/KC oranının da SVDÇ ($r=0.51$) ve DSH ($r=0.54$) ile ilişki gösterdiği saptandı. AC/K oranı yüksek olan üç olgunun benzer şekilde AC/KC oranlarının grup ortalamasının çok üstünde olduğu görüldü. Bu sonuçlar da Tc-99m MIBI AC/KC oranının, iskemi göstergesi olarak kullanılabilecek bir indeks olduğunu ortaya koymaktadır.

SONUÇ

Diyaliz tedavisi uygulanan hastalarda istirahatte iv Tc-99m MIBI enjeksiyonunu takiben 5.dakikada belirlenen AC/K oranı bağımsız olarak sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarından ve miyokardiyal iskemiden etkilenmektedir. Miyokardiyal iskemisi olanlarda istirahatte 5.dakkikada belirlenen AC/K oranı belirgin olarak yüksektir.

DS enjeksiyonunu takiben 20.dakikada belirlenen AC/K oranı istirahatte belirlenen değerden daha düşüktür. İskemisi olanlar ile olmayanlar arasında DS AC/K oranı istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

İstirahatteki KC/K oranı E/A ile, DS KC/K oranı EF ile ilişkilidir. Tc-99m MIBI KC/K oranları son dönem böbrek yetmezliği nedeni ile diyaliz tedavisi uygulanan hastaların sol ventrikül fonksiyonları hakkında fikir vermektedir.

İstirahat ve DS görüntülerinden belirlenen AC/KC oranları miyokard perfüzyon sintigrafisinde belirlenen iskemi skoru ile ilişki göstermektedir. Tc-99m MIBI AC/KC oranı, iskeminin şiddetini gösteren bir parametre olarak kullanılabilir.

Son dönem böbrek yetmezliği nedeni ile diyaliz tedavisi uygulanan hastaların, Tc-99m MIBI miyokard perfüzyon görüntülemesi sırasında istirahat ve dipiridamol stres sırasında planar görüntülerden belirlenecek olan indeksler

miyokardiyal iskemi ve sol ventrikül fonksiyonları ile ilişki göstermektedir. Bu indekslerin kullanımı, miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesine ilave olarak sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonları hakkında bilgi sağlayarak, görüntülemenin klinik değerini artırmaktadır.



ÖZET

Çalışmada, istirahatte erken dönem ve egzersizde SPECT öncesi belirlenen Tc-99m MIBI' nin akciğer ve karaciğer tutulumunu belirleyen indekslerin, akciğer hemodinamisi, ekokardiyografi ile belirlenen sol ventrikül fonksiyonları ve miyokard perfüzyon sintigrafisinden elde edilen verilerle ilişkisinin üremik hasta grubunda değerlendirilmesi amaçlandı.

Son dönem böbrek yetmezliği nedeniyle düzenli diyaliz tedavisi uygulanan 26 hasta (yaş ort. 45.8 ± 14.4 y) çalışma grubuna alındı. Hastalara iki gün protokolü ile SPECT Tc-99m MIBI miyokard perfüzyon görüntülemesi yapıldı. Tc-99m MIBI' nin akciğer ve karaciğer tutulumunu belirlemek amacıyla; istirahatte Tc-99m MIBI enjeksiyonu takiben 5. dakikada ve dipiridamol ile kardiyak stresi takiben 20. dakikada anterior pozisyonda planar görüntüleme yapıldı. Hastaların sol ventriküle ait ölçümleri, sistolik ve diyastolik fonksiyonları istirahatte uygulanan ekokardiyografi ile değerlendirildi.

İstirahat ve stres görüntülerinden elde edilen Tc-99m MIBI indeksleri ile hemodinamik ve fonksiyonel parametrelerin ilişkisini belirlemek üzere uygulanan regresyon analizinde, İstirahat görüntülerinden elde edilen AC/K oranı için ilişki; *İstirahat* AC/K oranı= $0.57+(0.33 \times E)-(0.001 \times IVKZ)-(0.004 \times EF)-(0.05 \times IS)$ ($R=0.85$, $R^2=0.73$, $F=2.46$, $SH=0.036$). *İstirahat* KC/K oranı= $1.27+(0.43 \times E/A)$ ($R=0.31$, $R^2=0.10$, $F=2.03$, $SH=0.52$), *İstirahat* AC/KC oranı= $0.344+(0.064 \times IS)$ ($R=0.82$, $R^2=0.68$, $F=12$, $SH=0.02$). DS görüntülerinden elde edilen; *DS* AC/K oranı= 0.217

$+(0.001 \times \text{PGZ}) + (3.24 \times 10^{-5} \times \text{CO}) - (0.026 \times \text{PKH})$ ($R=0.89$, $R^2=0.79$, $F=1.82$, $\text{SH}=0.04$), $\text{DS KC/K oranı} = 1.96 - (0.05 \times \text{EF})$ ($R=0.86$, $R^2=0.74$, $F=2.11$, $\text{SH}=0.49$), $\text{DS AC/KC oranı} = 0.21 + (0.04 \times \text{IS})$ ($R=0.38$, $R^2=0.14$, $F=0.30$, $\text{SH}=0.09$) olarak belirlendi.

Tc-99m MIBI' nin akciğer ve karaciğer tutulum indekslerinin üremik hastalarda, perfüzyona ilave olarak sol ventrikül fonksiyonlarının hakkında bilgi sağlayarak, görüntülemenin klinik değerini artıracığı sonucuna varıldı.

SUMMARY

The aim of this study was to assess potential pulmonary hemodynamic, myocardial perfusion and left ventricular function determinants of lung and liver uptake (LivHR) of MIBI on immediately after resting first-pass study and 20 minutes after dipyridamole stress testing (DS) in uremic patients.

The study cohort consisted of 26 uremic patients (11 men, 15 women; mean age 45.8 ± 14.4 yr). The resting and DS LHRs-LivHRs were calculated from planar MIBI images. All patients underwent both resting echocardiographic examination, Tc-99m MIBI first-pass study (FP), resting and DS MIBI SPECT imaging. Early LHR was obtained immediately after FP and DS-LHR was obtained 20 min after cessation of dipyridamole infusion. LHR values were compared with resting Doppler transmitral flow variables and scintigraphic findings.

Early (E) LHR (0.37 ± 0.07) was differ from DS-LHR (0.29 ± 0.08) ($p=0.0001$) and E-LivHR (1.85 ± 0.53) was differ from DS-LivHR (1.50 ± 0.59) ($p=0.003$). The regression equations for E-LHR; $y=0.57+(0.33 \times E)-(0.001 \times IVCT)-(0.004 \times EF)-(0.05 \times \text{ischemia score})$, for DS-LHR; $y=0.217+(0.001 \times PTT)+(3.24 \times 10^5 \times CO)-(0.026 \times PBV)$, for E-LivHR; $y=1.27+(0.43 \times E/A)$, and for DS-LivHR; $y=1.96-(0.05 \times EF)$.

These attributes may enable to MIBI lung and liver uptake indices to supplementary information regarding left ventricular function in addition to perfusion from Tc-99m MIBI SPECT imaging in uremic patients.



KAYNAKLAR

1. Berman DS, Kiat H, Germano G, et al.: 99mTc-Sestamibi SPECT, in *Cardiac SPECT Imaging* edited by DePuey EG, Daniel S. Berman, Ernest V. Garcia, Hong Kong, Lippincott-Raven Publisher, 1996, pp 121-146.
2. Brown KA, Rimmer J, Haisch C. Noninvasive cardiac risk stratification of diabetic and nondiabetic uremic renal allograft candidates using dipyridamole-thallium-201 imaging and radionuclide ventriculography. *Am J Cardiol* 1989 Nov 1;64(16):1017-1021.
3. The spectrum of echocardiographic findings in chronic renal failure. Mathenge RN; McLigeyo SO; Muita AK; Otieno LS. *East Afr Med J.* 1993 Feb; 70(2): 107-11.
4. Dudczak R, Derfler K, Kletter K, Marosi L, Schmidt P, Wurzer G, Zazgornik J. Radionuclide studies in chronically hemodialyzed patients. Diagnosis of coronary disease using Tl-201 myocardial scintigraphy after administration of dipyridamole (Abst). *Wien Klin Wochenschr* 1984 Apr 27;96(9):332-336.
5. Marcen R, Lamas S, Orofino L, Quereda C, Barcia F, Castro JM, Alonso de Caso P, Ortuno J. Dipyridamole thallium-201 perfusion imaging for the study of ischemic heart disease in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 1989 Dec;12(12):773-777.
6. Singh N, Langer A, Freeman MR, Goldstein MB. Myocardial alterations during hemodialysis: insights from new noninvasive technology. *Am J Nephrol* 1994;14(3):173-181.
7. Druml W, Kelly RA, England BK, O'Hara DS, Mitch WE. Effects of acute and chronic uremia on active cation transport in rat myocardium. *Kidney Int* 1990 Dec;38(6):1061-1067.

8. Greiber S, O'Neill WC, Mitch WE. Impaired cation transport in thymocytes of rats with chronic uremia includes the Na⁺/H⁺ antiporter (Abst). *J Am Soc Nephrol* 1995 Mar;5(9):1689-1696.
9. Mahmood S, Buscombe JR, Ell PJ. The use of thallium-201 lung/heart ratios. *Eur J Nucl Med* 1992;19(9):807-814.
10. Arora GD, Reeves WC, Movahed A. TI-201 liver uptake for assessment of jeopardized myocardium during dipyridamole stress testing. *Clin Nucl Med* 1994 Jul;19(7):583-589.
11. Jain D, Thompson B, Wackers FJ, Zaret BL. Relevance of increased lung thallium uptake on stress imaging in patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-IIIB Study. *J Am Coll Cardiol* 1997 Aug;30(2):421-429.
12. Wackers F.J., Berman, D.S., Maddahi, J., Watson, D.D.; Technetium-99m Hexakis 2-Methoxyisobutyl Isonitrile, Human Biodistribution, Dosimetry, Safety and Preliminary Comparison to TI-201 for Myocardial Perfusion Imaging. *J Nucl Med*, vol 30, 1989, pp:301-311.
13. Saha M, Farrand TF, Brown KA. Lung uptake of technetium 99m sestamibi: relation to clinical, exercise, hemodynamic, and left ventricular function variables. *J Nucl Cardiol* 1994 Jan;1(1):52-56.
14. Sciagra R, Bisi G, Buonamici P, Zeraushek F, Santoro GM, Meldolesi U, Fazzini PF, Pupi A. Left ventricular cavity-to-myocardium count ratio in technetium-99m-sestamibi SPECT in the detection of resting left ventricular dysfunction. *J Nucl Med* 1997 May;38(5):766-770.
15. Kumita S, Nishimura T, Uehara T, Shimonagata T, Hayashida K, Katafuchi T. Increased lung uptake and transient left ventricular dilatation at stress myocardial scintigraphy with 99mTc-MIBI. *Kaku Igaku* 1993 Jun;30(6):621-626.
16. Hurwitz GA, Fox SP, Driedger AA, Willems C, Powe JE. Pulmonary uptake of sestamibi on early post-stress images: angiographic relationships, incidence and kinetics. *Nucl Med Commun* 1993 Jan;14(1):15-22.

17. Hurwitz GA, Ghali SK, Husni M, Slomka PJ, Mattar AG, Reid RH, Lefcoe NM. Pulmonary uptake of technetium-99m-sestamibi induced by dipyridamole-based stress or exercise. *J Nucl Med* 1998 Feb;39(2):339-345.
18. Giubbini R, Campini R, Milan E, Zoccarato O, Orlandi C, Rossini P, Giannuzzi P, La Canna G, Galli M. Evaluation of technetium-99m-sestamibi lung uptake: correlation with left ventricular function. *J Nucl Med* 1995 Jan;36(1):58-63.
19. Choy JB, Leslie WD. Correlation of Technetium-99m-Sestamibi lung uptake with coronary artery disease severity and left ventricular function. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Feb;29(2):261A (Abst).
20. DePuey G, Rozanski A, Nichols K, Salensky H. Determinants of increased Tc-99m sestamibi lung uptake. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Feb;29(2):302A (Abst).
21. Joel Zimmerman and Stanley Jjacobson, Thorax in *ANATOMY (1st ed)*, edited by Joel Zimmerman and Stanley Jjacobson , Boston, LITTLE, BROWN AND COMPANY,1989, pp 19-61.
22. Specific absorbed fractions for photon sources uniformly distributed in the heart chambers and heart wall of a heterogeneous phantom. Coffey JL, Cristy M, Warner. *J Nucl Med* 1981 Jan;22(1):65-71.
23. William A. Weems And James M. Downey, Intraduction to Cardiovascular Physiology in *Essential Medical Physiology*, edited by Leonard R. Johonson, New York ,Raven Press, 1992, pp 147-150.
24. Joseph Boyle,III, Cardiovascular Physiology in, *NMS Physiology (2nd ed)*, edited by John Block, Joseph Boyle,III, Michael B. Wang, Pennsylvania, Williams and Wilkins,1991, pp 93-144.
25. Marvin M. Krononberg, MD, and Lewis C. Becker, MD: General concepts of ventricular function, Myocardial perfusion, and Exercise Physiology Relevant to Nuclear Cardiology, in *Diagnostic Nuclear Medicine (2nd ed)*, edited by Alexander Gottschalk, Paul B Hoffer, E James Potchen, Baltimore, Williams and Wilkins,1988, pp 224-236.

26. The Heart as a Pump in *Review of Medical Physiology (12th ed)*, edited by W.F: Ganong, California, LANGE Medikal Publications 1983, pp 459-469.
27. Grosman W: Evaluation of systolic and diastolic function of the myocardium in *Cardiac catheterization, Anjiography and Intervention* edited by Grossman W, Baim DS. Philadelphia, Lea & Febiger, 1991, pp 319.
28. Lorel BH: Significance of diastolic dysfunction of the heart. *Annu Rev Med* 1991; 42:411-436.
29. Brutsaert DR, Stanislas F, Gillebert TC. Diastolic failure: Pathophysiology and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:318-325.
30. DeMaria AN, Wisenbaugh TW, Simith MD, Harrison MR, Berk MR. Doppler echocardiographic evaluation of diastolic dysfunction. *Circulation* 1985;17:543-550.
31. Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray D, Barre PE. Outcome and risk factors of ischemic heart disease in chronic uremia. *Kidney Int* 1996 May;49(5):1428-1434.
32. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995 Jan;47(1):186-192
33. Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997 Apr;12(4):718-723.
34. Cardiovascular disease in patients with end-stage renal failure. Greaves SC; Sharpe DN. *Aust N Z J Med.* 1992 Apr; 22(2): 153-9.
35. Effect of hemodialysis on left ventricular contractility in pediatric patients with end-stage renal disease. Rhodes J; Smolens IA; Tejani A; Schiller MS; Rao M. *South Med J.* 1993 May; 86(5): 545-50.
36. Cardiovascular aspects in renal disease. Kooman JP; Leunissen KM. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1993 Sep; 2(5): 791-7.

37. The management of cardiovascular disease in chronic uremia. Parfrey PS; Harnett JD. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 1994 Mar; 3(2): 145-54.
38. Parfrey PS, Griffiths SM, Harnett JD, Taylor R, King A, Hand J, Barre PE. Outcome of congestive heart failure, dilated cardiomyopathy, hypertrophic hyperkinetic disease, and ischemic heart disease in dialysis patients. *Am J Nephrol* 1990;10(3):213-221.
39. Left ventricular morphology and diastolic function in uraemia: echocardiographic evidence of a specific cardiomyopathy. Facchin L; Vescovo G; Levedianos G; Zannini L; Nordio M; Lorenzi S; Caturelli G; Ambrosio GB. *Br Heart J*. 1995 Aug; 74(2): 174-9.
40. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. Parfrey PS; Foley RN; Harnett JD; Kent GM; Murray DC; Barre PE. *Nephrol Dial Transplant*. 1996 Jul; 11(7): 1277-85.
41. Studies on the mechanisms underlying the myocardial texture changes in uremics. Pizzarelli F; Morales MA; Ferdeghini EM; Dattolo P; Piacenti M; Pelos G; Maggiore Q. *Contrib Nephrol*. 1996; 119: 197-201.
42. Structural causes of cardiac dysfunction in uremia. Rambausek M; Amann K; Mall G; Ritz E. *Ren Fail*. 1993; 15(3): 421-8.
43. Scharer K, Ulmer H. Cardiovascular complications. *Pediatric nephrology* (2nd ed) edited by Holiday MA, Barrat TM, Vernier RL. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990, pp 887-996.
44. Images in nephrology. Left ventricular disorders detected by M-mode echocardiography in chronic uraemia. Parfrey PS; Collingwood P; Foley RN; Bahre A. *Nephrol Dial Transplant*. 1996 Jul; 11(7): 1328-31.
45. Determinants of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure. Greaves SC; Gamble GD; Collins JF; Whalley GA; Sharpe DN. *Am J Kidney Dis*. 1994 Nov; 24(5): 768-76.
46. Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Dialysis-associated ischemic heart disease: insights from coronary angiography. *Kidney Int* 1984 Apr;25(4):653-659.

47. Comparative mortality from cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. Brown JH; Hunt LP; Vites NP; Short CD; Gokal R; Mallick NP. *Nephrol Dial Transplant*. 1994; 9(8): 1136-42.
48. Cardiac abnormalities in end stage renal failure and anaemia. Morris KP; Skinner JR; Wren C; Hunter S; Coulthard MG. *Arch Dis Child*. 1993 May; 68(5): 637-43.
49. Cardiac and cerebrovascular disease in chronic uremia. Parfrey PS. *Am J Kidney Dis*. 1993 Jan; 21(1): 77-80.
50. Arterial blood pressure and left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients. De Lima JJ; Abensur H; Krieger EM; Pileggi F. *J Hypertens*. 1996 Aug; 14(8): 1019-24.
51. TI: Effect of high-flux hemodialysis on cardiac structure and function among patients with end-stage renal failure. Churchill DN; Taylor DW; Tomlinson CW; Beecroft ML; Gorman J; Stanton E. *Nephron*. 1993; 65(4): 573-7.
52. Hypocalcemia and myocardial function in uremia. Wong CK; Lau CP; Cheng CH; Mok BK; Cheng IK. *Cardiology*. 1992; 80(1): 7-11.
53. Cardiac arrhythmia in chronic renal failure: Holter monitoring during hemodialysis and intermittent peritoneal dialysis. Grushka E; Garty J; Kristal B; Goldhammer E; Abineder EG; Shasha SM. *Isr J Med Sci*. 1990 Jul; 26(7): 378-82.
54. Follow-up of cardiac changes induced by anemia compensation in normotensive hemodialysis patients with left-ventricular hypertrophy. Wizemann V; Schafer R; Kramer W. *Nephron*. 1993; 64(2): 202-6.
55. Short term correction of anaemia with recombinant human erythropoietin and reduction of cardiac output in end stage renal failure. Morris-KP; Skinner JR; Hunter S; Coulthard MG. *Arch Dis Child*. 1993 May; 68(5): 644-8.
56. Cardiovascular consequences of correction of the anemia of renal failure with erythropoietin. Fellner SK; Lang RM; Neumann A; Korcarz C; Borow KM. *Kidney Int*. 1993 Dec; 44(6): 1309-15.

57. Robert Walker. Recent advances :General management of end stage renal disease *BMJ* 1997;29 November;315:1429-1432 .
58. Grollier G, Hurault de Ligny B, Bonnet H, Scanu P, Potier JC. So-called uremic heart diseases. *Arch Mal Coeur Vaiss* 1990 Mar;83(3):401-406.
59. Sciagra R, Bisi G, Santoro GM, Briganti V, Leoncini M, Fazzini P. Evaluation of coronary artery disease using technetium-99m-sestamibi first-pass and perfusion imaging with dipyridamole infusion. *J Nucl Med* 1994 Aug;35(8):1254-1264.
60. Williams KA, Taillon LA, Draho JM, Foisy MF. First-pass radionuclide angiographic studies of left ventricular function with technetium-99m-teboroxime, technetium-99m-sestamibi and technetium-99m-DTPA. *J Nucl Med* 1993 Mar;34(3):394-399.
61. Rocco TP, Dilsizian V, Fischman AJ, Strauss HW. Evaluation of ventricular function in patients with coronary artery disease. *J Nucl Med* 1989 Jul;30(7):1149-1165.
62. Williams KA, Taillon LA. Left ventricular function in patients with coronary artery disease assessed by gated tomographic myocardial perfusion images. Comparison with assessment by contrast ventriculography and first-pass radionuclide angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996 Jan;27(1):173-181
63. Van Train KF, Garcia EV, Cooke CD, and Areeda J: Quantitative Analysis of SPECT Myocardial perfusion: 9mTc-Sestamibi SPECT, in *Cardiac SPECT Imaging* edited by E. Gordon DePuey, Daniel S. Berman, Ernest V. Garcia, Hong Kong, Lippincott-Raven Publisher, 1996, pp 121-146.
64. Spiroto P and Maron BJ: Doppler echocardiography for assessing left ventricular diastolic function. *Ann Int Med* 1988; 109:122-126.
65. Rokey R, Kuo LC, Zoghi WA et al. Determination of parameters of left ventricular diastolic filling with pulsed Doppler echocardiography: comparison with cineangiography. *Circulation* 1985 ;71:543-50.

66. Sprito P, Maron BJ, Bonov RU. Noninvasive assessment of left ventricular diastolic function: comparative analysis of Doppler echocardiographic and radionuclideangiographic techniques. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:518-26.
67. Rigo P, Braat S: Radiopharmaceuticals for the study of heart, in *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment* edited by Murray IPC, Ell PJ, Strauss HW, Hong Kong, Churchill Livingstone, 1994, vol. 2, pp 1059-1068.
68. Beller GA, Raimtoola SH, Schlant RC, Shah PM. Current Status of Nuclear Cardiology Techniques. *Current Problems in Cardiology*, 1991 Jul: 512-513.
69. Hendel RC. Single photon perfusion imaging for the assessment of myocardial viability. *J Nucl Med* 1994; 35 (Suppl): 23S-31S.
70. Holman BL, Champil CA, Lister-James J, et al. Effect of reperfusion and hyperemia on the myocardial imaging agent Tc-99m TBI. *J Nucl Med* 1986; 27; 1172-1278.
71. Holman BL, Jones AG, Lister James J, et al. A new Tc-99 m labelled imaging agent, hexakis(t-butylisonitrile)- technetium(I) (Tc-99m TBI).: Initial experience in human. *J Nucl Med* 198: 25; 1359-1367.
72. McKusick K, Holman BL, Jones AG, et al. Comparison three Tc-99m isonitriles for detection of ischemic heart disease in humans. (abst) *J Nucl Med* 1986: 27; 878.
73. Beller GA, Watson DD. Physiological basis of myocardial perfusion imaging with the technetium-99m agents. *Semin Nucl Med* 1991; 21: 173-181.
74. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Chiu ML: Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium (I) in cultured chick myocardial cells. *Circulation* 1990; 82: 1826-1838.
75. Maublant JC, Moins N, Gachon P, Renoux M, Zhang Z, Veyre A Uptake of technetium-99m-teboroxime in cultured myocardial cells: comparison with thallium-201 and technetium-99m-sestamibi. *J Nucl Med* 1993 Feb;34(2):255-259.

76. Maublant JC, Moins N, Gachon P, Renoux M, Zhang Z, Veyre A. Uptake of technetium-99m-teboroxime in cultured myocardial cells: comparison with thallium-201 and technetium-99m-sestamibi. *J Nucl Med* 1993 Feb;34(2):255-259.
77. Beanlands RSB, Dawood F, Wen WH, et al. Are the kinetics of technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile affected by cell metabolism and viability? *Circulation* 1990; 82: 1802-1814.
78. Okada RD, Glover D, Gaffney T, et al. Myocardial kinetics of technetium-99m hexakis - 2 - methoxy - 2 - methylpropyl - isonitrile. *Circulation* 1988; 77: 491-498.
79. Glover DK, Okada RD: Myocardial kinetics of Tc-MIBI in canine myocardium after dipyridamole. *Circulation* 1990; 81: 628-631.
80. Canby RC, Silber S, Pohost GM: Relations of the myocardial agents 99mTc-MIBI and thallium-201 to myocardial blood flow in a canine model of myocardial ischemic insult. *Circulation* 1990; 81: 289-296.
81. Leppo JA, Meerdink DJ: Comparison of myocardial uptake of a technetium-labeled isonitrile analogue and thallium (abst). *Circ Res* 1989; 65: 632-639.
82. Marshall RC, Leidholt EM Jr, Zhang DY, et al: Technetium-99m hexakis 2-meth-methoxy-2-isobutyl isonitrile and thallium-201 extraction, washout and retention at varying coronary flow rates in rabbit heart. *Circulation* 1990; 82: 998-1007.
83. Sutter CW, Stadalnik RC. Noncardiac uptake of technetium-99m sestamibi: an updated gamut. *Semin Nucl Med* 1996 Apr;26(2):135-140
84. de Jong M, Bernard BF, Breeman WA, Ensing G, Benjamins H, Bakker WH, Visser TJ, Krenning EP. Comparison of uptake of 99mTc-MIBI, 99mTc-tetrofosmin and 99mTc-Q12 into human breast cancer cell lines. *Eur J Nucl Med* 1996 Oct;23(10):1361-1366.
85. Takahashi N, Dahlberg ST, Gilmore MP, Leppo JA. Effects of acute ischemia and reperfusion on the myocardial kinetics of technetium 99m-labeled tetrofosmin and thallium-201. *J Nucl Cardiol* 1997 Nov;4(6):524-531.

86. Younes A, Songadele JA, Maublant J, Platts E, Pickett R, Veyre A. Mechanism of uptake of technetium-tetrofosmin. II: Uptake into isolated. adult rat heart mitochondria. *J Nucl Cardiol* 1995 Jul;2(4):327-333.
87. Rossetti C, Vanoli G, Paganelli G, Kwiatkowski M, Zito F, Colombo F, Bonino C. Human biodistribution, dosimetry and clinical use of technetium(III)-99m-Q12. *J Nucl Med* 1994 Oct;35(10):171-1580
88. Stewart RE, Schwaiger M, Hutching G, et al. Myocardial clearance kinetics of technetium-99m SQ30217: a marker of regional myocardial blood flow. *J Nucl Med* 1990; 31: 1183-1190.
89. Gray W, Gewirtz H. Comparison of Tc-99m-teboroksime with thallium for myocardial imaging in the presence of a coronary artery stenosis. *Circulation* 1991; 844: 1796-1807.
90. Chikamori T, Doi YL, Seo H, Kawamoto A, Akagi N, Maeda T, Ozawa T. Effects of dipyridamole on left ventricular systolic and diastolic function in healthy young and elderly subjects as assessed by radionuclide angiography. *Am J Cardiol* 1994 May 15;73(13):1024-1029.
91. Nitenberg A, Lecarpentier Y, Antony I, Chemla D. Dipyridamole slows the rate of isovolumic pressure fall in patients with normal coronary arteries. *Eur Heart J* 1995 Nov;16(11):1721-1725.
92. Ogilby JD, Kegel JG, Heo J, Iskandrian AE. Correlation between hemodynamic changes and tomographic sestamibi imaging during dipyridamole-induced coronary hyperemia. *J Am Coll Cardiol* 1998 Jan;31(1):75-82.
93. Sahn DJ, DeMariaA, Kisslo J, Weyman A: Recommendations regarding quantitation in M-Mode echocardiography: Results of survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978;58:1072-1083.
94. Boudalas H: Systolic time intervals. *Eur Heart J* 1991 (Sppl 11):93-104.
95. Burwash IG, Otto CM, Pearlman AS: Use of doppler derived left ventricular time intervals for non-invasive assement of systolic function. *Am J Cardiol* 1993;72:1331-1332.

96. Taylor R, Waggoner AD: Doppler assesment of left ventricular diastolic function: A review. *J Am Soc Echocardiogr* 1992;5:603-612.
97. Vanninen E, Mustonen J, Vaninio P, et al: Left ventricular function and dimensions in newly diagnosed non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1992;70: 371-378.
98. Kuo LC, Quionones MA, Rohey R, et al.: Quantification of atrial contributuon to left ventricular filling by pulsed doppler echocardiography and the effect of age in normal and diseased hearts. *Am J Cardiol* 1987;59:1174-1178.
99. Brutsaert DL: Analysis of relaxation in the evaluation of ventricular function of the heart. *Prog Cardivasc Dis* 1985;28:143-147.
100. Gürkan K, Tüfekçioğlu S, Özergin A, et al. Koroner arter hastalıklarında doppler transmitral akım hızı parametrelerinin kombinasyonu ile tayin edilen sol ventrikül diyastol sonu basıncının güvenilirliği. *Türk kardiyoj Deri Arş* 1995 23:314-320.
101. Dudczak R, Fridrich L, Derfler K, Kletter K, Frischauf H, Marosi L, Schmidt P, Zazgornik J. Myocardial studies in haemodialysis patients (Abst). *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc* 1985;21:251-256.