

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

MİYOKARD ENFARKTÜSÜ GEÇİRMİŞ HASTALARDA
CANLI DOKUNUN ARAŞTIRILMASINDA, AKUT
TRİMETAZİDİN VE NİTRAT UYGULAMASI SONRASI
YAPILAN Tc-99m-TETROFOSMİN GATED SPECT'İN TANI
DEĞERİ

115885

115885

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ahmet TUTUŞ
T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ
Dr. Özgül TURHAL
Uzmanlık Tezi

KAYSERİ
Şubat-2002

TEŐEKKÜR

Çalıőmamın hazırlanması sırasında ve eğitimim süresince bana yardım eden ve beni destekleyen hocalarım, Prof. Dr. Ahmet Tutuş ve Yrd. Doç. Mustafa Kula'ya tez çalıőmam esnasında gösterdiği iyi niyetli yardımlardan ötürü teőekkür ederim.

Ayrıca, Doç. Dr. Adnan Abacı'ya, tüm çalışma arkadaşlarıma ve bu zor dönemde bana anlayıő ve sabır gösteren aileme teőekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

KISALTMALAR

I.	GİRİŞ, AMAÇ	1
II	GENEL BİLGİLER	4
II.A.	Koroner Arter Hastalığı	4
1.	"Stunned Myocardium"	6
2.	"Hibernating Myocardium"	7
3.	"Preconditioning"	10
II.B.	Canlı Miyokard Dokusunun Tespiti İçin Kullanılan Yöntemler	11
1.	PET İle Canlılığın Değerlendirilmesi	11
2.	SPECT İle Canlılığın Değerlendirilmesi	14
3.	EKG-Gated Görüntüleme	26
4.	Kalbin Kontraktıl Rezervinin Değerlendirilmesi	28
III.	GEREÇ VE YÖNTEM	30
III.A.	Hastalar	30
III.B.	Çalışma Protokolü	31
III.C.	İstatistiksel Analiz	34
IV.	BULGULAR	35
IV.A.	Bazal Çalışma	35
IV.B.	Nitratlı Çalışma	36
IV.C.	TMZ'li Çalışma	40
IV.D.	Nitrat ve TMZ Çalışmalarının Karşılaştırılması	43

V.	TARTIŞMA	48
VI.	SONUÇLAR	56
VII.	ÖZET	58
VIII.	KAYNAKLAR	63



TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1	: Hibernating miyokardiumun olası oluşum mekanizması. ...	10
Şekil 2	: Bazal, nitrat ve TMZ sonrası yapılan çalışmaların kantitatif analizi için kullanılan şema.	34
Tablo I	: Bazal çalışmada tüm segmentlerin perfüzyon ve hareket skorlarının karşılaştırılması.	36
Tablo II	: Nitrat infüzyonuna alınan hemodinamik cevaplar.	37
Tablo III	: Tüm segmentlerin bazal ve nitrat sonrası perfüzyon skorlarının karşılaştırılması.	38
Tablo IV	: Bazal çalışmada perfüzyonu anormal olan segmentlerin, nitrat infüzyonu sonrası yapılan çalışmada ortalama aktivite tutulum oranları.	39
Tablo V	: Tüm segmentlerin nitrat sonrası perfüzyon skoru ile hareket skorlarının karşılaştırılması.	39
Tablo VI	: TMZ verilmeden önce ve sonra elde edilen hemodinamik parametreler.	40
Tablo VII	: Tüm segmentlerde bazal ve TMZ sonrası perfüzyon skorlarının karşılaştırılması.	41
Tablo VIII	: Bazal çalışmada anormal olarak izlenen segmentlerin, TMZ sonrası ortalama aktivite tutulumları.	42
Tablo IX	: TMZ sonrası tüm segmentlerin perfüzyon skoru ile hareket skorlarının karşılaştırılması.	42
Tablo X	: Nitrat ve TMZ sonrası anormal segmentlerin aktivite tutulum oranlarındaki değişiklikler.	44

Tablo XI	: TMZ ve nitrat sonrası tüm segmentlerin perfüzyon skorlarının karşılaştırılması.	44
Tablo XII	: Nitrat ve TMZ sonrası tüm segmentlerin hareket skorlarının karşılaştırılması.	45
Tablo XIII	Segment bazında bazal ve nitrat sonrası yapılan Tc-99m-tetrofosmin gated SPECT çalışmalarının karşılaştırılması. ...	46
Tablo XIV	: Segment bazında bazal ve TMZ sonrası yapılan Tc-99m-tetrofosmin gated SPECT çalışmalarının karşılaştırılması. ...	46
Tablo XV:	: Canlılık kriteri olarak maksimum aktivitenin % 55' nin tutulumu sınır değeri olarak kabul edildiğinde, segment bazında nitrat ve TMZ sonrası yapılan Tc-99m-tetrofosmin gated SPECT çalışmalarının karşılaştırılması.	46
Ek Tablo I	: Çalışmaya alınan hastaların özellikleri.	62

Kısaltmalar

MI	:Miyokard enfarktüsü
HM	:Hibernating miyokardium
KAH	:Koroner arter hastalığı
PET	:Positron emission tomography
Tl-201	:Talyum-201
Tc-99m	:Teknesyum-99m
SPECT	:Single photon emission tomography
FPRNA	:First-pass radionuclide angiocardiology
TMZ	:Trimetazidine
SM	:Stunned myocard
SOR	:Serbest oksijen radikalleri
PC	:Preconditioning
F-18-FDG	:Fluorine-18 fluorodeoxyglucose
TCA	:Trikarboksilik asit siklusu
IPPA	:15-(p-(I-123) iodophenyl) pentadecanoic acid
BMIPP	:(5-(p-iodophenyl)-3(R,S)-methylpentadecanoic acid
LAD	:Left anterior descending
AC	:Attenuation-correction
DSE	:Dobutamin stres ekokardiografi
CPT-1	:Carnitine palmitoyltransferase-1
EF	:Ejeksiyon fraksiyonu
BPS	:Bazal çalışmanın perfüzyon skoru
BHS	:Bazal çalışmanın hareket skoru

KB	:Kan basıncı
NPS	:Nitrat çalışmasının perfüzyon skoru
NHS	:Nitrat çalışmasının hareket skoru
TPS	:Trimetazidine çalışmasının perfüzyon skoru
THS	:Trimetazidine çalışmasının hareket skoru
BP	: Bazal çalışmanın perfüzyonu
NP	: Nitrat çalışmasının perfüzyonu
TP	: Trimetazidine çalışmasının perfüzyonu



I. GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik iskemik kalp hastalığı bulunan veya yakın tarihte miyokard enfarktüsü (MI) geçirmiş, bölgesel veya global sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda, kronik iskemik canlı doku ("hibernating myocardium," HM) ile enfarkt dokusunu ayırmak, tedavi planını belirlemek açısından önemlidir. Bu ayırım, revaskülarizasyon işleminden fayda görebilecek koroner arter hastalığı (KAH) ve sol ventrikül disfonksiyonu bulunan hastaların seçimine imkan sağlar (1). Fonksiyon bozukluğu olan, revaskülarizasyon işlemi sonrası iyileşebilecek, canlı miyokard bölgelerini belirlemek için birçok yöntem kullanılmaktadır (1, 2). Revaskülarizasyon işlemi öncesinde, kronik iskemik canlı dokunun tespit edilmesinde en doğru yöntem, pozitron emisyon tomografisi (PET) ile perfüzyonu ileri derecede azalmış bölgelerde, glikoz tutulumunun (perfüzyon/metabolizma uyumsuzluğu) gösterilmesidir (1, 3). Oldukça kısa yarı ömürlü pozitron yayan radyofarmasötiklerin kullanıldığı, PET'in pahalı ve kompleks bir yöntem olması

ve yaygın klinik kullanım imkanı bulunmaması sebebiyle daha ucuz, kolay ve yaygın olan yöntemlerle sonuç elde edilemeyen vakalarda kullanılması önerilmektedir (2, 4).

Talyum-201 ile yapılan miyokard perfüzyon sintigrafisi, HM tanısı için yaygın olarak kullanılmaktadır (1, 2, 5). Ancak Tl-201 uzun yarılanma ömrü ve düşük enerjili fotonları nedeniyle görüntüleme için ideal bir ajan değildir (2, 6). Bu nedenle MIBI (Methoxy-isobuthyl-isonitrile) ve tetrafosmin (1, 2 bis bis (2-ethoxyethyphosphino) ethane) gibi teknesyum-99m (Tc-99m) ile işaretlenebilen miyokard perfüzyon ajanları ile HM tespiti için klinik çalışmalar yapılmıştır (2. 6). Tl-201 ile yapılan miyokard perfüzyon sintigrafisine benzer doğrulukta sonuçlar elde edilmiş olmasına rağmen, canlı miyokard dokusunun gösterilmesinde Tc-99m ile işaretli ajanların etkinliği henüz tam olarak tespit edilmemiştir.

Tc-99m ile işaretlenebilen ajanların canlı miyokard dokusunun tespitindeki doğruluk oranlarını arttırabilmek amacıyla, nitrat uygulamasını takiben yapılan perfüzyon sintigrafisi çalışmaları vardır (7-10). Nitratlar, özellikle yüksek dozlarda, epikardial koroner arterler ile koroner atherosklerotik stenoz bölgelerinde dilatasyona sebep olurlar (11). Tl-201, Tc-99m-tetrafosmin ve Tc-99m-MIBI ile yapılan çalışmalarda nitrat verilmesinin HM tespit oranını artırdığı gösterilmiştir (7-10).

Bisi G ve arkadaşları (12), MI geçirmiş sol ventrikül disfonksiyonu olan 28 hastada bazal ve nitrat infüzyonu sonrası Tc-99m-MIBI SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) yaparak perfüzyonu, "first-pass radionuclide angiocardiology" (FPRNA) ile de sol ventrikül duvar hareketlerini değerlendirdikleri çalışmalarında; nitrat sonrası perfüzyondaki düzelme ile revaskularizasyon sonrası fonksiyonel iyileşme arasında % 91 oranında uyum bulunduğunu rapor ettiler.

Miyokardial perfüzyon sintigrafisine ek olarak, elektrokardiografik (EKG)-gated çalışmasının yapılması ile miyokardial perfüzyonun yanı sıra, global ve bölgesel sol

ventrikül fonksiyonu, bölgesel sistolik duvar kalınlığı ve duvar hareketleri değerlendirilebilir ve canlı miyokard dokusunun tespitindeki doğruluk artırılabilir (13, 14).

Ciavoella M ve arkadaşları (15), akut trimetazidine (1-(2,3,4,trimethoxy-benzyl)-piperazine dihydrochloride, TMZ), verilerek miyokard perfüzyon görüntüleme yapılmasının, canlı miyokard dokusunun tespit edilebilme oranını arttırdığını rapor etmişlerdir. TMZ, yeni geliştirilen bir anti-iskemik ilaç olup, kalp kası hücrelerindeki mitokondrileri iskemi nedeniyle oluşabilecek oksidatif hasardan koruyarak, hücrenin canlılığının devam etmesini sağlar (15, 16).

Çalışmamızın amacı, koroner arter hastalığı ve sol ventrikül disfonksiyonu olup, revaskülarizasyon planlanan hastalarda; akut TMZ verildikten sonra rest Tc-99m tetrafosmin gated SPECT yaparak, global ve bölgesel sol ventrikül fonksiyonları ile miyokardial perfüzyonu değerlendirmek ve bu verileri nitrat infüzyonu sonrası yapılan rest Tc-99m tetrafosmin gated SPECT çalışması ile karşılaştırarak, HM tespitinde akut TMZ verilmesinin değerini araştırmaktır.

II. GENEL BİLGİLER

II. A. KORONER ARTER HASTALIĞI

Son 50 yıldır özellikle gelişmiş ülkelerde iskemik kalp hastalıkları önemli morbidite ve mortalite sebebi olarak bildirilmiştir (17). Halen Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Avrupa'da ölümlerin yaklaşık % 25'inin koroner arter hastalığı nedeniyle olduğu bildirilmektedir (17).

İskemik kalp hastalıkları, en sık ateroskleroz nedeniyle koroner arterlerin tıkanması sonucu oluşur (18). Miyokard dokusunun mekanik fonksiyonu için gerekli olan oksijen miktarı ile, oksijen kaynağı arasındaki dengesizlik nedeniyle iskemi ortaya çıkar. İskeminin erken dönemlerinde doku canlıdır, ancak iskemi uzar veya şiddeti artarsa, miyokard enfarktı oluşabilir (18, 19). Akut miyokard enfarktüsü veya anstabil anjina, aterosklerotik plak zedelenmesi, trombüs formasyonu veya vasküler tıkanıklık sonucu koroner kan akımındaki azalma nedeniyle meydana gelir. Kronik koroner arter

hastalıkları ise, endotelial hasara cevap olarak gelişen aterosklerozun yavaş olarak ilerlemesi sonucu ortaya çıkar. Yavaş ilerleyen ateroskleroz, kronik stabil anjina, sessiz iskemi, enfarkt veya HM gibi klinik durumlar olarak görülür (18).

Koroner perfüzyon basıncındaki geniş dalgalanmalara rağmen, koroner vasküler yatakta bölgesel kan akımı otoregülasyon mekanizması ile birbirine yakın sınırlar içinde tutulur (20). Koroner arter tıkanıklığı kritik seviyelere ulaştığında, otoregülasyon mekanizmaları yetersiz kalır ve endokardial miyokardiumdan başlayan enfarkt epikardiuma doğru ilerler (18, 21). Kalıcı hasar oluşmadan perfüzyon normal veya normale yakın durumuna dönerse, mekanik fonksiyon bozukluğu görülebilir. Bu klinik duruma “stunned myocardium” (SM) denir (22-24). Uzamış subakut veya kronik hipoperfüzyona maruz kalan miyokard dokusu, azalan kan akımına uyum sağlayarak, canlılığını koruyabildiği halde bölgesel fonksiyonları bozulur. Bu durum HM olarak tanımlanır (22, 24-27).

Sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna sebep olan ve tedavi yaklaşımları farklı olan bu klinik durumların ayırıcı tanısında zorluklar yaşanmaktadır (24).

Önceden koroner arter hastalarında, bölgesel kontraksiyon bozukluğunun gösterilmesi miyokard dokusunda nekrozun işareti olarak kabul edilmekteydi (28). Rekanalizasyon tedavisindeki gelişmeler sonucu kan akımının düzelmesi ile fonksiyonların da düzelebileceği ve uzamış bölgesel iskemik disfonksiyonun her zaman kalıcı doku hasarına bağlı olmadığı gösterilmiştir (26, 29).

1. “Stunned Myocardium” (SM)

Koroner perfüzyonun normal veya normale yakın olarak tekrar sağlanmasına ve kalıcı hasar olmamasına rağmen, mekanik fonksiyon bozukluğunun devam etmesini tanımlamak için kullanılan genel bir terimdir (22-24).

SM'un fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, bir çok patolojik mekanizma ve kompleks hücrel etkileşimlerden oluşan, çok faktörlü bir süreç olduğu kabul edilmektedir. Bu konuda bir çok hipotez öne sürülmüş olmasına rağmen, en çok kabul gören oksijen radikalleri ve kalsiyum hipotezidir (23).

Serbest oksijen radikalleri oluşumu (SOR): Bir çok araştırmacı tarafından süperoxide anion, hidrojen peroksit ve hidroksil iyonu gibi reaktif oksijen metabolitlerinin SM'e sebep olabileceği öne sürülmüştür (25). Çeşitli hayvan modellerinde yapılan çalışmalarda, süperoksid dizmutaz ve katalaz gibi antioksidanların verilmesinin, reperfüzyondan sonra ventrikül fonksiyonlarının geri dönüşümünü anlamlı olarak arttırdığı gösterilmiştir (22, 23). Antioksidan tedavilerin, reperfüzyondan bir dakika sonra verildiğinde, etkisiz olduğu, fakat iskemiden veya reperfüzyondan önce verildiğinde SM'un belirtilerini azalttığı gösterilmiştir (30). Bu gözlemlere dayanarak, SOR'nin sebep olduğu hasarın önemli bir kısmının reperfüzyon sonrası ilk dakikalarda ortaya çıktığı sonucuna varılmıştır (22). SOR'i tüm hücrel komponentleri etkileyerek, kontraktıl fonksiyonların bozulmasına sebep olur (23). SOR'i, kalsiyum-ATPaz, sodyum-potasyum ATPaz ve sodyum-potasyum değiştiricisinin fonksiyonlarını bozarak, sarkolemmal membrandan kalsiyum girişini arttırır ve hücre içinde kalsiyum iyonu birikimine neden olur (23). Miyoflamentlerin SOR'ne geçici olarak maruz kalmasının kalsiyuma cevap verebilme yeteneğini azalttığı gösterilmiştir (23). Faydalı etkilerine rağmen hiçbir antioksidan tedavi SM'u tam olarak önleyememektedir (22).

Kalsiyum hipotezi: On beş dakikalık global iskemiye maruz bırakılan dağ gelinciği kalbinin, düşük konsantrasyonda kalsiyum içeren solüsyon ile reperfüze edilmesinden sonra iskemi sonrası kontraktıl anormalliğın azaldığı görülmüş ve kalsiyum artışının SM'un patogenezinde etkili olabileceği öne sürülmüştür (31). İskemi süresince sodyum-potasyum ATPaz aktivitesinin, metabolik olarak inhibe olması sonucu hücre içi sodyum konsantrasyonu artar. Hücre içi sodyumu azaltmak için sodyum-kalsiyum değişimi yapılır ve hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artar (31). Artmış kalsiyum konsantrasyonunun, uzamış kontraktıl bozukluğuna nasıl sebep olduğu tam olarak açıklanamamıştır (32). Hücre içindeki artmış kalsiyum, fosfolipazları ve diğer yıkıcı enzimleri aktive ediyor olabilir. Ayrıca hücre içi kalsiyumun ksantin oksidaz aracılığı ile SOR oluşumunu tetiklediği düşünülmektedir (22-24).

2. "Hibernatig Myocardium" (HM)

İlk olarak, önceden MI geçirmemiş olup, revaskülarizasyon sonrası düzelen kronik duvar hareket bozukluğu olan koroner arter hastalarında tanımlanmıştır (26).

HM'u tanımlayan üç ana özellikten bahsedilmektedir (33).

- Miyokard hüceleri, kronik azalmış perfüzyona spontan olarak adapte olabilir.
- Perfüzyon ile kontraksiyon arasında yeni bir denge oluşturulur.
- Bu denge uzun süre devam ettirilebilir.

Bozulmuş miyokard fonksiyonlarının, revaskülarizasyondan sonra hızlı olarak düzelmesi ve bu durumun uygun hayvan modellerinde gösterilebilmesi de tanımlamaya eklenebilir (26).

Miyokard dokusu, kan akımının azalması ile nekroz veya iskemik semptomlar olmadan, oksijen kullanımını ve buna bağlı olarak da fonksiyonlarını azaltarak, iskemiye spontan olarak uyum sağlar ve yeni oluşturulan bu denge uzun süre korunabilir (25).

Miyokardın oksijen tüketimi ile koroner kan akımı ve kontraktil fonksiyonlar arasında çok sıkı bir ilişki vardır. Bölgesel miyokardial kan akımı ile fonksiyonların doğru orantılı olarak azalmasına, akut perfüzyon-kontraksiyon uyumu denir ve akut miyokardial iskemi için tipiktir (26). Düşük koroner kan akımı kısa süreli (on dakikadan az) olursa, miyokardın performansında hızlı ve tam bir düzelme olur (34). Subendokardial kan akımında beş saat süre ile yaklaşık % 50 azalma oluşturulan köpeklerde, nekroz olmaksızın bölgesel fonksiyonlarda azalma olduğu ve reperfüzyondan yedi gün sonra bölgesel kontraktil fonksiyonların tam olarak düzeldiği izlenmiştir (35). Uzun süreli (beş saat) koroner stenozdaki akım-fonksiyon ilişkisi, kısa süreli (birkaç dakika) koroner stenozda görülen perfüzyon-kontraksiyon uyumu ile aynıdır. Bu durum kısa süreli “hibernation” olarak isimlendirilir (25). Kısa süreli “hibernation” un ilk dakikalarında miyokardial kreatinin fosfat içeriği azalır, fakat 60-85 dakika sonra normale döner. Stenozdan beş dakika sonra laktat üretimi, laktat tüketimine döner. Ancak stenozdan 120 dakika sonra laktat tüketimi normale yakın hale gelir (27, 36). Kısa süreli “hibernation” stabil olmayan bir durumdur. Kronik veya inotropik bir stresin bu duruma eklenmesi laktat üretimini artırır, fosfokreatinin düzeyi azalır ve sonunda miyokard nekrozu gelişir (25, 27, 36).

Açlık durumunda miyokard hücreleri oksidatif metabolik ihtiyaçlarının yaklaşık olarak % 60'ını yağ asitlerini kullanarak sağlar (37). Köpeklerde yapılan bir çalışmada, düşük akımlı iskemide, hücre içinde ve sarkolemmal membranda GLUT-1 ve GLUT-4 olarak isimlendirilen glikoz taşıyıcılarının anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (38). Bu bulgular kalbin iskemi süresince glikozu daha fazla kullandığının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (39).

Kronik koroner arter stenozunda, dinlenme anında bölgesel kan akımı normal veya normale yakındır. Fakat perfüzyon revervi bozulmuştur (40). Spontan uyarı ve

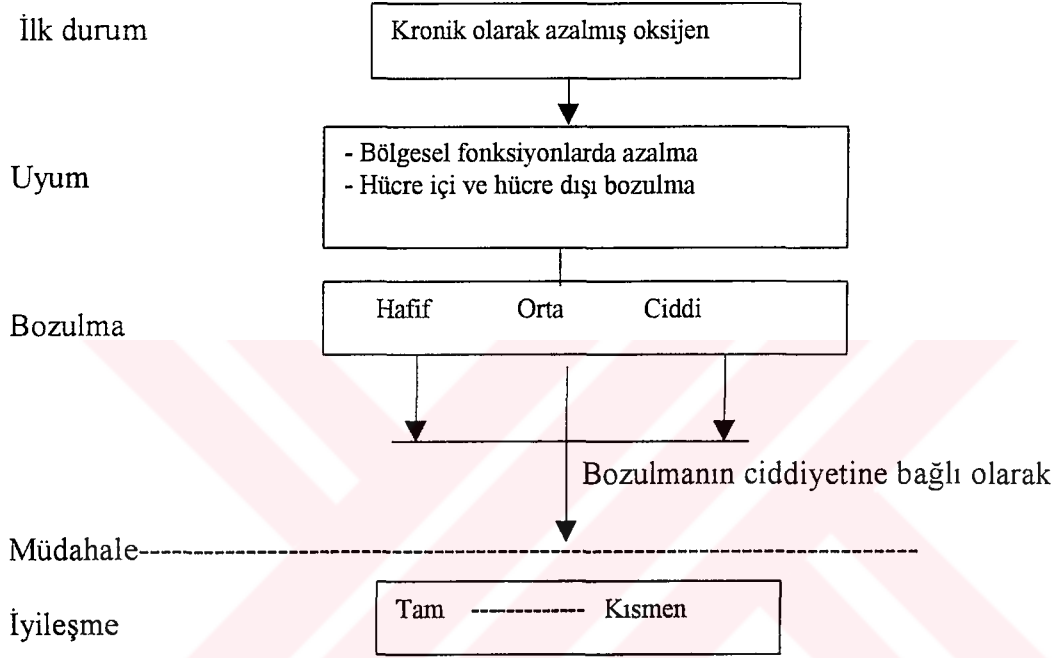
egzersizler sınırlı akım rezervini zorlayarak, iskemiye şiddetlendirir. İskemi hafiflediğinde, normal bazal perfüzyonuna rağmen, miyokard dokusu disfonksiyonel kalır (kronik “stunned”). Bu gözlemlere dayanarak, tekrar eden iskemi ve reperfüzyon dönemlerinin kronik “hibernation” ile sonuçlandığı öne sürülmektedir (25, 26, 41).

Kronik disfonksiyonel miyokard segmentinde bazı yapısal değişiklikler tanımlanmıştır (42). Miyofibrillerin kaybı, sitoplazmada amorf materyal ve glikojen birikimi, düz sarkoplazmik retikulum kaybı ve T tubul formasyonunda azalma görülür. Mitokondriler küçülmüş ve sitoplazmaya yayılmıştır, fakat fonksiyonları normaldir. Çekirdekte düzensizlik vardır. Dokunun ATP, total adenin nükleotidleri ve fosfokreatinin düzeyleri genellikle normal veya normale yakındır. Mitokondrial fonksiyonları yansıtan ADP/ATP oranı ve fosfokreatinin/ATP oranı değişmemiştir (25, 26, 42).

Son zamanlarda HM’da kalp kası hücrelerinde fetal miyokarda spesifik kontraktıl proteinlerin varlığı gösterilmiştir (42). Bu bulgular “hibernating” miyokard hücrelerinin kısmen “dedifferanciatiion” a uğradığının göstergesi olarak kabul edilmiştir (26, 42).

Revaskülarizasyon sonrası HM’un normale dönme zamanı, iskeminin süresi, iskeminin ciddiyeti, revaskülarizasyonun derecesi ve miyositlerdeki “dedifferanciatiion” miktarı gibi bir çok faktöre bağlıdır. İyileşme revaskülarizasyondan sonra günlerce veya haftalarca sürebilir (27). Şekil 1.’de HM’nin oluşum mekanizması özetlenmiştir.

Hibernating Myocardium



Şekil 1. “Hibernating myocardium” un olası oluşum mekanizması (27).

3. “Preconditioning” (PC)

Yapılan hayvan çalışmalarında, tekrarlayan kısa süreli iskemiye maruz kalan miyokard dokusunun, uzun süreli iskemiye, önceden iskemiye maruz kalmamış miyokard dokusuna göre daha çok dayanabildiği gösterilmiş ve bu duruma “preconditioning” (PC) adı verilmiştir (43). Genel görüş, PC’nin insanlarda da görüldüğü ve miyokardı iskemik zarardan koruduğu yönündedir. Ancak PC’nin faydalı etkileri sınırlıdır. İskeminin 90 dakikadan uzun sürdüğü hayvan modellerinde PC’nin faydalı etkileri kaybolmaktadır. (24). Murry CD ve arkadaşlarının (44) köpeklerde yaptıkları çalışmada, PC’li dokuda,

yüksek kreatin fosfat konsantrasyonu, hücre içi glikozda artış, hücre içi glikojende azalma, adenin nükleotid havuzunda küçülme, potasyumda artma ve ödem olduğunu rapor ettiler. Ayrıca iskemi atağı sırasında laktat akümülyasyonunda ve ATP düşüşünde yavaşlama olduğu gösterilmiştir (44). PC'li dokuda enerji kullanımının yavaşlamasının iskemik dokuda hücre ölümünün gecikmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (24).

II. B. CANLI MİYOKARD DOKUSUNUN TESPİTİ İÇİN KULLANILAN YÖNTEMLER

Sol ventrikül fonksiyonları bozulmuş hastalarda mortalite oranı yüksektir (18, 45). Yapılan çalışmalarda, cerrahi revaskülarizasyonun bazı hastalarda kalp yetmezliği semptomlarını giderdiği ve yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (17, 18). Ancak sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda cerrahinin yüksek mortalitesi nedeniyle hastalar dikkatle seçilmelidir (17). Bu amaçla canlılığın işareti olan fizyolojik parametreleri tespit etmek için bir çok yöntem geliştirilmiştir (1, 2). Bu yöntemlerin başlıcaları şunlardır: PET ile miyokardial metabolik aktivitenin ve perfüzyonun değerlendirilmesi, SPECT ile metabolik aktivitenin, perfüzyonun ve sarkolemmal membran bütünlüğünün değerlendirilmesi, ekokardiografi ile kontraktıl rezervin değerlendirilmesi (2).

1. PET ile Canlılığın Değerlendirilmesi

a- PET ile perfüzyonun görüntülenmesi: PET ile perfüzyon görüntüleme amacıyla kullanılan başlıca ajanlar; O-15 su, N-13 amonyak, Rubidyum-82 (Rb-82)'dir. PET perfüzyon ajanları, bölgesel kan akımının kantitatif (ml/dk/gr) veya görsel olarak değerlendirilmesi için kullanılabilir. Bölgesel miyokard perfüzyonu, genellikle metabolik aktivite ile karşılaştırılır (18).

b- PET ile metabolizmanın görüntülenmesi: Dinlenme anında glikoz, laktat ve serbest yağ asitleri miyokardial enerji üretiminin ana kaynaklarıdır. Açlıkta serbest yağ asitleri oksidatif metabolik gereksinimin yaklaşık % 60'ını sağlar (46). Gıda alımı ile

uyarılan insülinin etkisi ile miyokardial glikoz kullanımı artar ve glikoz oksidatif metabolik ihtiyacın %68'ini karşılar. İskemi sırasında miyokard dokusunun metabolizmasında değişiklikler olur. Glikoz kullanımı artarken, yağ asidi kullanımı azalır (46, 47).

Fluorine-18 fluorodeoxyglucose (F-18-FDG): Bir glikoz analogu olan F-18-FDG, glikoz metabolizmasının erken basamaklarında substrat olarak kullanılır. Glikoz ile aynı yolları kullanarak hücre içine girer ve heksokinaz enzimi ile fosforillenir. Fakat glikoz metabolizmasının ileri basamaklarında kullanılamaz ve hücre içinde birikir (48). Perfüzyon azlığı olan bölgede, artmış F-18-FDG tutulumunun izlenmesi, metabolik aktivitenin ve canlılığın bir göstergesi olarak yorumlanır (47, 48, 49).

F-18-FDG'nin, Rb-82 ve N-13-amonyak gibi perfüzyon ajanları ile kombine edilerek, perfüzyon ve metabolizma eş zamanlı olarak kantitatif veya görsel olarak değerlendirilebilir (18). Perfüzyonu ve F-18-FDG tutulumu normal olan bölgeler, normal olarak kabul edilir. Perfüzyonun belirgin olarak azaldığı bölgede, F-18-FDG tutulumunun da azalması perfüzyon-metabolizma uyumu olarak adlandırılır ve enfarktın işareti olarak yorumlanır. Koroner kan akımının ciddi olarak azaldığı bölgede, artmış F-18-FDG tutulumunun gösterilmesi, perfüzyon-metabolizma uyumsuzluğu olarak bilinir ve miyokardial canlılığın göstergesi olarak değerlendirilir (50). Günümüzde revaskülarizasyon işlemi öncesi miyokardial canlılığın non-invaziv değerlendirilmesinde, bu yöntem referans standart olarak (gold standart) kullanılmaktadır (2, 49, 51).

Maddahi J ve arkadaşları (52), perfüzyon-metabolizma uyumsuzluğu gösteren hastaların % 80'inde revaskülarizasyon işlemi sonrası bölgesel sol ventrikül fonksiyonunda iyileşme olduğunu ve perfüzyon-metabolizma uyumu gösterenlerin % 83'ünde iyileşme olmadığını bildirdiler.

Tamaki N ve arkadaşları (3), miyokardial canlılığı değerlendirmek için yaptıkları bir çalışmada, F-18-FDG PET'in negatif öngörü değerini % 92, pozitif öngörü değerini ise % 76 olarak buldular.

Wijns W ve arkadaşlarının (53) çalışmasında, sol ventrikül fonksiyonları normal veya orta derecede bozulmuş hastalarda, HM'un tespitinde F-18-FDG PET'in pozitif öngörü değeri %83, negatif öngörü değeri ise % 90 olarak hesaplanmıştır.

PET, özellikle kalp yetmezliği olan ve ejeksiyon fraksiyonu kötü olan hastalarda, HM'nin tespitinde, öngörü değeri en yüksek metod olarak bildirilmiştir (54).

C-11 Palmitat: İskemik miyokard dokusunda yağ asidi kullanımı, beta oksidasyondaki azalma nedeniyle baskılanmıştır. Ciddi iskemik miyokard dokusunda, bölgesel C-11 palmitat uptake'i azalmıştır (55). C-11 palmitat, intravenöz olarak verildikten sonra "turnover" hızları farklı en az iki havuza katılır. Bu havuzlardan birinin klerensi hızlıdır ve C-11 CO₂ klerensi ile uyumludur. Bu komponent C-11 palmitat'ın beta oksidasyona uğrayan kısmını yansıtır. Diğerinin klerens hızı ise yavaştır ve trigliserid ve fosfolipid "turnover"ını yansıtır (56). Miyokardial iskemi sırasında C-11 palmitat'ın hem miyokard dokusu tarafından alınması, hem de klerensi azalır. Çelişkili olmakla birlikte deneysel hayvan çalışmalarında, akut miyokardial iskemide C-11 palmitat oksidasyonunun bozulduğu gösterilmiştir (57). Ancak klerensi ve miyokard tarafından tutulma oranı, arteryel substrat konsantrasyonundan, miyokardial perfüzyon değişikliklerinden ve hormonal faktörlerden etkilenir. Bu nedenle C-11 palmitat'ın kronik veya akut koroner arter hastalarının değerlendirilmesindeki rolü sınırlıdır (18, 57).

C-11 Acetate: Kan akımı ile doğru orantılı olarak miyokard dokusu tarafından tutulur. Asetil CoA'ya dönüştürülerek aktive edilir. Daha sonra mitokondrilerde trikarboksilik asit siklusuna (TCA) girerek okside edilir. Miyokardiumdan C-11-CO₂ olarak atılır.

Miyokardın ana enerji kaynaklarının tümü Asetil CoA'ya dönüşerek, TCA siklusuna girer. TCA siklusuna giriş ile miyokardın oksijen tüketimi arasında bir uyum vardır (58). Bu nedenle C-11 acetate görüntüleme ile miyokardın bölgesel oksijen kullanımı kantitatif ve non-invaziv olarak ölçülebilir (18).

Gropler RJ ve arkadaşlarının (59), koroner arter hastalığı ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda, F-18-FDG ve C-11 acetate ile karşılaştırmalı olarak yaptıkları bir çalışmada, miyokardial canlılığın tespitinde, C-11 acetate'nin pozitif öngörü değerini % 85, negatif öngörü değerini % 87; F-18-FDG'nin ise pozitif ve negatif öngörü değerlerini ise sırasıyla % 72 ve % 82 olarak buldular.

C-11 acetate'nin görüntüleme zamanının kısa olması, tek ajan ile rölatif bölgesel perfüzyonun ve metabolizmanın değerlendirilebilmesi, normal ve diabetik hastalarda dağılımının aynı olması F-18-FDG'den üstün olan özellikleridir (18).

PET pahalı, kompleks ve her merkezde bulunamayan bir yöntem olması nedeniyle daha kolay ucuz ve yaygın olan yöntemlerle sonuç elde edilemeyen vakalarda kullanılması önerilmektedir (2).

2. SPECT ile Canlı Miyokard Dokusunun Değerlendirilmesi

a. SPECT ile Miyokard Dokusunun Metabolizmasının Değerlendirilmesi

I-123 ile işaretli düz zincirli yağ asitleri: I-123 metabolik substratları işaretlemek için uygun bir ajandır (60). Bu grupta en çok araştırılan ajan 15-(p-(I-123) iodophenyl) pentadecanoic acid (IPPA)'dır (57). IPPA intravenöz olarak verildikten sonra hızlı bir şekilde miyokard dokusunda akümüle olur ve C-11 palmitat'a benzer şekilde hızlı bir şekilde temizlenir (61). Reske SN ve arkadaşları (62), yaptıkları çalışmada, IPPA'nın iskemik miyokard dokusu tarafından geç tutulduğunu ve yavaş temizlendiğini gösterdiler. Bu nedenle IPPA'nın rest çalışmalarında (dinlenme anında) koroner arter hastalığının tespiti için kullanılabileceğini bildirdiler. Murray G ve arkadaşlarının

(63), dinamik I-123-IPPA görüntüleri ile transmural biyopsi ve TL-201 görüntülerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, I-123-IPPA'nın canlı miyokard dokusunun tespit etmedeki sensitivitesini % 92, spesifitesini ise % 86 olarak hesapladılar.

I-123 ile işaretli modifiye yağ asitleri: Düz zincirli yağ asitleri mitokondrilerden hızlı bir şekilde temizlendiği için, hızlı ve dinamik bir çekim gerektirir. Hedef/ background oranının düşük olması görüntü kalitesini olumsuz etkiler. Mitokondrideki kalış süresini uzatarak, görüntü kalitesini iyileştirebilmek amacıyla işaretli modifiye yağ asitleri kullanıma sürülmüştür (57).

En sık kullanılan ajan, (5-(p-iodophenyl)-3(R,S)-methylpentadecanoic acid (BMIPP)'dir (57). Miyokard dokusunda hızlı ve yüksek oranda akümüle olur. Ajanın verilmesinden hemen sonra ve 20-30 dakika sonra elde edilen görüntülerden hem perfüzyon, hem de metabolizma hakkında bilgi elde edilebilir (64). Kudoh T ve arkadaşları (65), yaptıkları bir çalışmada, BMIPP-Tl-201 uyumsuzluğu gösteren alanların, kalp cerrahisi sırasında yapılan histolojik muayenede % 10'dan az fibrozis gösterdiğini buldular.

b. SPECT ile Perfüzyonun ve Sarkolemmal Bütünlüğün Değerlendirilmesi:

Tl-201: Potasyum analogu ve metalik bir element olan Tl-201 bir siklotron ürünüdür. Fiziksel yarı ömrü 73 saat, insan vücudundaki biyolojik yarı ömrü ise on gündür. Sodyum-potasyum ATPaz aracılığında aktif transport ile hücre içine alınır. İntravenöz olarak verildikten sonra, kan akımı ile doğru orantılı olarak miyokard dokusunda tutulur. İlk geçişte miyokard hücreleri tarafından tutulma oranı % 85'tir. Toplam dozun sadece % 4'ü miyokard dokusu tarafından tutulur (66, 67). Deneysel çalışmalarda, Tl-201 tutulumunun, kalıcı doku hasarı olmadıkça, hipoksiden etkilenmediği gösterilmiştir. Enfarkt dokusunda sodyum-potasyum ATPaz sistemi bozulduğu için Tl-201 tutulumu olmaz. İlk tutulumun ardından, sistemik kan havuzu ve miyokard dokusu arasında Tl-

201 değişimi devam eder. İskemik miyokard dokusunda kan akımındaki azalma nedeniyle başlangıç tutulumu gecikmiş, akümülyasyon azalmış ve temizlenme hızı yavaşlamış olmasına rağmen, Tl-201 tutulumu devam eder ve bu bölgelerde zamanla normal miyokard dokusuna benzer tutulum izlenir (68). Bu süreç redistribüsyon olarak isimlendirilir. Redistribüsyon görüntüleri, Tl-201 enjeksiyonundan 2-4 saat sonra elde edilir ve iskeminin belirlenmesi veya canlı miyositlerin dağılımı ile skar dokusunun yaygınlığının değerlendirilmesi amacıyla kullanılır. Erken görüntülerde var olan perfüzyon defekti, geç görüntülerde düzeliyor ise buna reversibl defekt denir ve canlı miyokardial dokunun işaretidir. Geç görüntülerde sebat eden defekt enfarktın göstergesi olarak yorumlanır. Miyokardial viabiliteyi değerlendirmek için bir çok Tl-201 protokolü kullanılmaktadır (2, 18, 50).

Stres-Redistribüsyon protokolü: Stres görüntülerinde, normal Tl-201 uptake'nin izlenmesi veya Tl-201 defektinin geç imajlarda redistribüsyon ile normale dönmesi miyokardial canlılığın bir göstergesidir. Fakat stres sırasında Tl-201 defektinin olması, geç imajlarda redistribüsyonun olmaması her zaman skar dokusunu göstermez (2, 18, 50).

Gibson RS ve arkadaşlarının (69) yaptıkları bir çalışma ile stres-redistribüsyon sintigrafisinde sabit defekt olarak izlenen segmentlerin, % 45'inde koroner arter by-pass cerrahisinden sonra Tl-201 tutulumunda düzelme olduğu gösterildi. Bu segmentler normal alanlardaki Tl-201 tutulumunun % 50'sinden fazlasını gösteren segmentlerdi. Bu çalışmada reversibl defektlerin, canlı miyokard dokusunu belirlemedeki pozitif öngörü değeri oldukça yüksek olarak bulunmuştur.

Manyari DE ve arkadaşları (70) yaptıkları bir çalışmada, geç imajlarda irreversibl veya parsiyel reversibl defektlerin % 83'ünün, başarılı koroner angioplastiden sonra

düzeldiğini gösterdiler. Bu nedenle standart stres-3-4 saatlik redistribüsyon Tl-201 sintigrafisi, canlı miyokard dokusunun tespitinde başarısız bulunmuştur (2, 18, 70).

Geç Redistribüsyon Görüntüleme: Gutman J ve arkadaşları (71), stresten 18-24 saat sonra elde ettikleri geç imajlarda, üç-dört saatlik imajlarda irreversibl olan defektlerin % 21'inin redistribüsyon ile dolduğunu gösterdiler. Geç redistribüsyona uğrayan miyokard segmentlerinin, ciddi koroner arter stenozu olan segmentler olduğu ve redistribüsyon için daha fazla zamanın gerektiği düşünülmektedir (2, 18).

Yang LD ve arkadaşları (72) yaptıkları bir çalışmada, dördüncü saatteki imajlarda irreversibl olan defektlerin % 22'sinin geç redistribüsyona uğradığı bildirildi.

Kiat H ve arkadaşları (73) ise geç redistribüsyon gösteren segmentlerin % 95'inin, erken ve geç redistribüsyon imajlarında sabit defekt olarak izlenen segmentlerin ise % 37'sinin fonksiyonlarının revaskülarizasyondan sonra düzeldiğini gösterdiler. Bu veriler geç redistribüsyon görüntülemenin, canlı miyokard dokusunun tespit etme oranını arttırdığını, ancak canlı dokunun hala yanlış olarak miyokard fibrozisi şeklinde değerlendirilebildiğini göstermektedir (2, 18, 50)

"Reinjection" Görüntüleme: Canlılığın değerlendirilmesinde geç redistribüsyon görüntülemeye yardımcı olması amacıyla "reinjection" yöntemi geliştirilmiştir (2). Stres ve redistribüsyon görüntüleme arasındaki kan Tl-201 seviyesi aynı kalır veya artarsa, defekt olarak görülen canlı dokuda Tl-201 tutulumu artabilir (2, 18). Üç-dört saatlik redistribüsyon görüntülerinden hemen sonra dinlenme sırasında Tl-201 "reinjection"u yapılarak alınan görüntülerde sabit defekt olarak izlenen alanların % 49'unun dolduğu gösterilmiştir (74).

Bonow RO ve arkadaşları (75) F-18-FDG-PET ile yaptıkları karşılaştırmalı bir çalışmada Tl-201 stres-redistribüsyon görüntülerinde sabit defekt olarak izlenen ve "reinjection" sonrası dolma gösteren alanların, F-18-FDG görüntüleri ile % 88 oranında

uyumlu olduğunu bildirdiler. Ayrıca, hafif dereceli (normal alanlardaki Tl-201 aktivitesinin % 60-84) irreversibl defektlerin % 91'inde, orta dereceli (normal alanlardaki Tl-201 aktivitesinin % 50-59) irreversibl defektlerin ise % 84'ünde, F-18 FDG uptake'nin korunduğunu buldular. Bu nedenle hafif ve orta derecede defektler canlı miyokard dokusunun güvenilir bir göstergesi olarak kabul edilmiştir.

Bu veriler Tl-201 "reinjection" uygulamasının, kronik koroner arter hastalarında canlı dokunun tespiti için klinik olarak doğru, ucuz ve uygun bir yöntem olduğunu desteklemektedir (2, 18, 50).

Nitratların iskemik miyokardial segmentte ve tıkalı arter distalinde kollateral kan akımını artırmasından faydalanılarak, miyokardial canlılığın tespit oranını artırabileceği öne sürülmüştür (76, 77). He ZX ve arkadaşları (7, 78) yaptıkları çalışmalarında, "reinjection" dan önce nitrat verilmesinin, canlı miyokardial dokunun tespit edilebilme oranını artırabileceğini belirttiler. Rest-redistribüsyon imajlarında sabit defekt bulunan hastaların yarısına plasebo, yarısına da sublingual nitrogliserin vererek, "reinjection" sonrası SPECT görüntüleme yaptılar. Sabit defektlerin % 50'si nitrat-"reinjection" görüntülemeden sonra düzelirken, plasebo verilen hastalarda bu oran sadece % 33 olmuştur. Sabit defektlerde nitrat verildikten sonra iyileşme oranının koroner kollateral sirkülasyonu bulunan hastalarda, kollateral sirkülasyonu olmayanlara göre daha fazla olduğu dikkat çekmiştir (78).

Rest-Redistribüsyon Görüntüleme: Stres-redistribüsyon-"reinjection" Tl-201 protokolü önemli diagnostik ve prognostik bilgiler sağlar (2, 18, 50). Bununla birlikte araştırılan, disfonksiyonel bir alanda canlılığın varlığı ve yaygınlığı ise sadece rest-redistribüsyon görüntüleme yapılır. Bu tür hastalarda dinlenme anında miyokardial kan akımı düzensiz olduğu için verilen Tl-201'de kan akımını yansıtan şekilde düzensiz olarak tutulur. Eğer defekt veya belirgin hipoperfüzyon izlenen alan canlı ise iki-dört saat sonra alınan

imajlarda bu bölgelerde redistribüsyon izlenir. Böylece hastaya gereksiz stres testi yapılmamış olur (2, 18, 50).

Ragosta M ve arkadaşları (79), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ortalama % 27 olan 21 hasta ile yaptıkları bir çalışmada, tüm hastalara koroner by-pass cerrahisi öncesi ve sonrasında, rest-redistribüsyon Tl-201 sintigrafisi ve ventrikülografi uyguladılar. Redistribüsyon imajlarında normal miyokard dokusunun % 50'sinden fazla aktivite tutan ve ciddi hareket bozukluğu olan segmentlerin, % 57'sinde revaskülarizasyondan sonra hareket bozukluğu düzeldi. Ciddi fonksiyon bozukluğu gösteren ve canlı olarak nitelendirilemeyen segmentlerin ise sadece % 23'nün fonksiyonlarında düzelmeye görüldü.

Dilsizian V ve arkadaşları (80), kronik koroner arter hastalığı bulunan hastalarda, stres-“reinjection” ile rest-redistribüsyon görüntülemeyi F-18 FDG ile karşılaştırdılar ve rest-redistribüsyon görüntüleme ile stres-“reinjection” çalışması arasındaki uyumu % 94 olarak buldular.

Tl-201 rest-redistribüsyon görüntüleme, canlı miyokard dokusunun non-invaziv olarak değerlendirilmesi için revaskülarizasyon düşünülen, sol ventrikül yetmezliği ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılabilecek iyi bir yöntem olarak belirlenmiştir (2, 18, 50).

Tc-99m'e Bağlı Ajanlar: Miyokard perfüzyonunun ve canlılığının değerlendirilmesi için Tl-201'in fizyolojik özelliklerinin iyi olmasına rağmen, uygun olmayan fiziksel özellikleri problem oluşturmaktadır. Tl-201'in gama ışınlarının miktarı görüntüleme için yetersizdir (50). Bu nedenle görüntüleme X ışınlarından faydalanılır. Ancak Tl-201'in düşük olan X enerjisi (69-83 keV) nedeniyle belirgin “attenuation” ve saçılma uğrayarak, görüntü kalitesini azaltmaktadır. Fiziksel yarı ömrünün uzun olması hastaya

daha düşük dozda verilmesini gerektirmektedir. Tl-201, bir “cyclotron” ürünü olduğu için elde edilmesi nispeten zordur ve maliyeti yüksektir (67).

Tc-99m ise 140 keV’lik gama ışını ile gama kameralar için ideal bir görüntüleme ajanıdır. Fiziksel yarı ömrü 6.02 saat gibi kısa bir süre olduğu için hastaya daha yüksek dozda verilebilir ve hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu daha az olur (2). “Molybdenum-99m” jeneratörü ile üretilebildiği için kolay elde edilebilir. Bu nedenlerle Tc-99m ile işaretlenebilen miyokard görüntüleme ajanları geliştirilmiştir (67).

Tc-99m Methoxy-isobuthyl-isonitrile (MIBI, SESTAMIBI): MIBI, monovalan, lipofilik ve katyonik özellikleri olan bir miyokard perfüzyon görüntüleme ajanıdır (67).

Miyokardial hücre kültürü ile yapılan bir çalışmada, Tc-99m-MIBI’nin miyositler tarafından tutulumunun ve hücre içindeki dağılımının hücresel ve mitokondrial membranın negatif potansiyeline bağlı ve membranlardan geçişinin ise membran porları aracılığı ile ve pasif difüzyonla olduğu gösterilmiştir (81). Beanlands RSB ve arkadaşları (82), irreversibl hücre zararı oluşturulmuş, rat miyokardial hücre kültüründe Tc-99m-MIBI akümülyasyonunun anlamlı olarak azaldığını rapor ettiler. Böylece MIBI’nin miyokardial hücrede tutulumu için korunmuş plazma ve membran potansiyelinin gerekliliği gösterilmiş oldu.

Okada RD ve arkadaşları (83), sol sirkumfleks koroner arter oklüzyonu oluşturulmuş köpek modellerinde, mikrosfer kullanarak yaptıkları çalışmada, miyokardial MIBI aktivitesi ile kan akımının lineer bir ilişki ($r=0.92$) gösterdiğini buldular.

Köpek modellerinde Tl-201 ile Tc-99m-MIBI’nin redistribüsyon oranının karşılaştırıldığı bir çalışmada, iskemik alanda reperfüzyondan 3 saat sonra Tc-99m-MIBI aktivitesinde % 15, Tl-201 aktivitesinde ise % 96 oranında bir artış olduğu tespit edildi ve Tc-99m-MIBI’nin belirgin redistribüsyona uğramadığı sonucuna varıldı (84).

Tutulumu için korunmuş hücre ve mitokondri membranı gerekmesi ve yüksek parankimal hücre permeabilitesi nedeniyle, Tc-99m-MIBI'nin de miyokardial canlılığı değerlendirmek için kullanılabilceği bildirilmiştir (81).

Udelson JE ve arkadaşları (85), sol ventrikül disfonksiyonu olan koroner arter hastalarında canlılığın tespiti amacıyla Tc-99m-MIBI ve Tl-201 SPECT görüntülerini kantitatif olarak karşılaştırdılar. Bu çalışmada revaskularizasyondan sonra bölgesel ventriküler disfonksiyonun düzelmesini tahmin etmede Tl-201'in pozitif öngörü değeri % 75, Tc-99m-MIBI'nin pozitif öngörü değeri % 80, negatif öngörü değeri ise sırasıyla % 92 ve % 96 olarak hesaplanmıştır.

Dakik HA ve arkadaşları (86), myokardial canlılığı belirlemek amacıyla rest-Tc-99m-MIBI SPECT yaptıkları hastalara koroner by-pass uyguladılar. Operasyon sırasında fonksiyon bozukluğu gösteren ve normal miyokard dokusundan biopsi aldılar. Operasyon sonrası fonksiyonları düzelen segmentlerde Tc-99m-MIBI aktivitesi anlamlı olarak yüksek olarak bulundu. Bu çalışmada, Tc-99m-MIBI'nin canlılığı tahmin etmedeki pozitif öngörü değeri % 79, negatif öngörü değeri ise % 100 olarak bulunmuştur.

Bisi G ve arkadaşları (12), MI geçirmiş ve sol ventrikül disfonksiyonu bulunan hastalara, nitrat vermeden ve nitrat infüzyonu sonrası Tc-99m-MIBI ile dinlenme anında miyokard görüntülemesi yaptılar. HM'u ve revaskularizasyon sonrası fonksiyonel iyileşmeyi tahmin etmede nitrat kullanımının doğruluk oranını arttırdığını bildirdiler.

Maurea S ve arkadaşlarının (87) yaptıkları çalışmalarında, rest Tc-99m-MIBI çalışmasında şiddetli azalmış aktivite tutulumu gösteren segmentlerin % 27'sinin, nitrogliserin verilmesini takiben aktivite tutulumunda artış olduğunu gösterdiler. Bu çalışmada Tc-99m-MIBI ile canlı olarak değerlendirilen segmentlerin % 87'sinde

revaskularizasyon sonrası fonksiyonel iyileşme gözlenirken, cansız olarak değerlendirilen segmentlerin % 89'unda iyileşme izlenememiştir.

Tc-99m 1, 2 bis bis (2-ethoxyethylphosphino) ethane (tetrofosmin): Katyonik, lipofilik bir difosfino bileşigidir. Hücre içine uptake'i, MIBI'e benzer şekilde, hücre membranının elektropotansiyel gradientine bağlıdır (88)

Arbab AS ve arkadaşları (89), rat miyokardial hücre kültürü kullanarak, Tl-201, MIBI ve tetrofosmin'in tutulumunu ve hücre içi dağılım mekanizmalarını araştırdılar. Üç ajanın da tutulum kinetikleri birbirine benzer bulundu. Ancak yavaş temizlenmesine bağlı olarak tetrofosminin hücre içinde daha uzun süre kaldığı gösterildi. Aynı çalışmada MIBI ve tetrofosmin'in hücre içine alınmasında kısmen sodyum-hidrojen taşıyıcı sisteminin rol oynadığı gösterilmiştir. Hücre içine girdikten sonra Tc-99m-MIBI'nin % 52-70'i, tetrofosmin'in ise % 38'i mitokondride akümüle olmaktadır. Ayrıca tetrofosmin'in miyokard tutulumunun kan akımı ile lineer bir ilişki gösterdiği ve kan akım hızı 2 ml/dk/g üzerine çıktığında tutulum oranının sabit kaldığı bulunmuştur (90). LAD (left anterior descending) koroner arter oklüzyonu oluşturulmuş köpek modellerinde, Glover DK ve arkadaşlarının (91), yaptıkları bir çalışmada, Tc-99m-tetrofosminin koroner oklüzyon süresince akım heterojenitesini doğru olarak yansıttığı, reperfüzyondan sonra enfarkt oluşmuş alanlarda aktivitesinin anlamlı olarak azaldığı gösterildi. Bu sonuçlara dayanarak tetrofosminin, miyokardial enfarktın varlığını ve büyüklüğünü belirlemek için klinikte kullanılabileceği bildirildi. Tetrofosmin, intravenöz olarak verilmesini takiben kandan hızlı bir şekilde temizlenir. Miyokard dokusundan temizlenme hızının nispeten yavaş olması, yüksek kalp/ akciğer oranı, karaciğerden hızla temizlenmesi, intravenöz verilmesinden sonra yaklaşık olarak beşinci dakikadan itibaren görüntüleme yapılabilmesine olanak sağlar. Bu özelliklerinin yanı sıra işaretleme kolaylığı ve işaretleme süresinin MIBI'den daha kısa olması

tetrofosmin'in üstün özellikleridir. Belirgin redistribüsyonu olmadığı için stres ve rest görüntüleri için ayrı ayrı verilmesi gerekmektedir (92).

Matsunari I ve arkadaşları (93), sol ventrikül disfonksiyonu bulunan koroner arter hastalarında canlı miyokard dokusunun tespiti amacıyla, stres-rest Tc-99m-tetrofosmin SPECT görüntüleri ile stres-redistribüsyon-“reinjection” Tl-201 SPECT görüntülerini karşılaştırdılar ve kantitatif analiz yapıldığı takdirde elde edilen sonuçların karşılaştırılabilir olduğunu bildirdiler.

Nicolai E ve arkadaşları (94), canlı miyokard dokusunu değerlendirmek amacıyla redistribüsyon-“reinjection” Tl-201 SPECT ile stres-rest Tc-99m-tetrofosmin SPECT görüntülerini karşılaştırdılar. Her iki yöntemin miyokard dokusunun canlılığının ve perfüzyon durumunun belirlenmesinde birbirine yakın bilgiler sağladığını ve aralarındaki uyumun % 91 olduğunu rapor ettiler.

Moragas G ve arkadaşları (95), stres-rest Tl-201 ve Tc-99m-tetrofosmin SPECT ile canlı miyokard dokusunu değerlendirmek amacıyla yaptıkları kantitatif çalışmada, iki ajan arasındaki uyumu % 93 olarak buldular.

F-18-FDG PET ile rest tetrofosmin SPECT görüntülemenin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise “attenuation-correction” (AC) yapıldıktan sonra viabiliteyi belirlemede iki yöntem arasındaki uyum % 90.8+/- 10.6 olarak bulunmuştur (96). Anterior, lateral, inferior ve septal duvarlar ayrı ayrı değerlendirildiğinde AC' nin özellikle inferior ve septal duvarlarda tanı değerini artırdığı belirlendi (96).

Flotats A ve arkadaşları (97), sol ventrikül disfonksiyonu bulunan koroner arter hastalarında, Tl-201 rest-redistribüsyon, Tl-201 rest-“reinjection” SPECT görüntüleme ile bazal ve sublingual nitrat sonrası dinlenme anında Tc-99m-tetrofosmin görüntülerini karşılaştırdılar. En fazla aktiviteye sahip olan segmentin aktivitesinin % 50'sine veya daha fazlasına sahip olan segmentler canlı olarak kabul edildi. Rest Tc-99m-tetrofosmin

çalışması ile cansız olarak nitelendirilen (pik aktivitenin % 50'sinden az) segmentlerin % 14.5'inde nitrat verildikten sonra sonra aktivite oranında artış olduğu izlendi. Rest Tc-99m-tetrofosmin ile Tl-201 görüntülerinin uyumu % 87, nitrat sonrası rest Tc-99m-tetrofosmin görüntülerinin uyumu ise % 90 olarak hesaplandı .

Flotats A ve arkadaşlarının (98), yaptıkları başka bir çalışmada, Tl-201 rest-“reinjection” SPECT ile oral nitrat verilmesini takiben yapılan rest Tc-99m-tetrofosmin SPECT görüntüleri karşılaştırıldı. Bazal Tc-99m-rest tetrofosmin görüntüleme ile pik aktivitenin % 50'sinden az aktivite tutan segmentlerin % 15'inin nitrat verildikten sonra düzeldiği görüldü. Bu segmentler Tl-201 ile görüntüleme de canlı olarak izleniyordu. Fakat 20 segment, Tl-201 ile canlı olarak değerlendirildiği halde, nitrat-rest Tc-99m-tetrofosmin çalışmasında cansız olarak değerlendirildi. Canlı olarak değerlendirme kriteri pik aktivitenin % 40 ve/veya üstü olarak kabul edildiğinde tetrofosmin çalışmasında cansız olan yedi segment kaldı. Miyokardial canlılığı değerlendirmede iki ajan arasındaki uyum % 90 olarak hesaplandı.

Derebek E ve arkadaşları (99), rest-redistribüsyon Tl-201 görüntüleme de sabit defekti olan hastalarda, bu defekt alanlarında canlılığı belirlemek amacıyla “reinjection” -geç redistribüsyon Tl-201 SPECT, stres-rest Tc-99m-tetrofosmin SPECT ve oral nitrat verilmesini takiben elde edilen rest Tc-99m-tetrofosmin SPECT görüntülerini karşılaştırdılar. Rest-redistribüsyon Tl-201 çalışmasında, 225 segmentin 102'si sabit defekt olarak belirlendi. “Reinjection” uygulamasından sonra defektlerin 85'i sabit olarak kalırken, 17'si düzeldi. Stres-rest Tc-99m-tetrofosmin görüntüleme de ise 225 segmentin 100'ü sabit defekt olarak bulundu. Bu sabit defektlerin 15'inin nitrat verildikten sonra düzeldiği izlendi.

Trimetazidine (1-(2,3,4,trimethoxy-benzyl)-piperazine dihydrochloride, TMZ):

Yeni geliştirilen bir anti-iskemik ilaçtır. Anti-iskemik etkisini; sistemik hemodinamiği veya koroner kan akımını etkilemeden hücresele seviyede yapar (110).

Düşük akımlı miyokardial iskemide, intrasellüler kan havuzu ve sarkolemmal membranda GLUT-1 ve GLUT-4 adı verilen glukoz taşıyıcılarının miktarı artar. Böylece düşük kan akımına rağmen hücre içine glikoz girişi artırılabilir (39).

İskemi anında glikoz oksidasyonunun stimülasyonu ve yağ asidi oksidasyonunun inhibe edilmesinin kalp fonksiyonlarını anlamlı derecede artırdığı bulunmuştur (29, 111).

TMZ'nin rat miyokardial hücre mitokondrisinde, carnitine palmitoyltransferase-1 (CPT-1) enzimini inhibe ederek, mitokondri içine uzun zincirli yağ asidi girişini engellediği gösterilmiştir (112). Bununla birlikte, 3-ketoacyl coenzyme A (CoA) thiolase aktivitesini azaltarak, uzun zincirli yağ asidi oksidasyonunu inhibe eder ve glikoliz stimülasyonunu aktive eder (113). Glikoz oksidasyonunun artışı ile her mol oksijen başına üretilen ATP miktarı artar (14, 110).

Mody FV ve arkadaşlarının (114) köpeklerde F-18 FDG PET kullanarak yaptıkları çalışmada TMZ'nin iskemik miyokard dokusunda yağ asidi oksidasyonunu azaltarak, glikoz oksidasyonunu artırdığı gösterilmiştir. TMZ ile tedaviden sonra miyositlerin metabolik durumu iyileşir ve direkt olarak hücre koruyucu etki gösterir (115). TMZ tedavisi miyokardın oksijen kullanımında ve miyokarda gelen oksijen miktarında değişiklik yapmadan enerji metabolizmasında koruyucu bir rol oynar ve hücre içi asidozu, sodyum ve kalsiyum birikimini engeller (116, 117).

Deneysel çalışmalarda, TMZ'nin mitokondrilerin fonksiyonlarını düzelterek, hücre koruyucu etkisini gösterdiği bulunmuştur (118). Deneysel hayvan ve insan çalışmalarında Tc-99m tetrofosminin canlı miyokard dokusunda tutulan bir perfüzyon ajandır ve % 38'i mitokondride akümüle olmaktadır (89, 91). Tetrofosmin'in

mitokondrideki birikimi, enerji metabolizması ile ilişkili olan elektronegatif membran potansiyeline bağlıdır. Yani tetrafosmin'in miyokard tarafından tutulumu koroner kan akımı ve mitokondrial metabolizma ile ilişkilidir (89, 91). TMZ ile tedavi edilen hastalarda miyokardın hipoperfüze alanlarında, mitokondrilerin fonksiyonlarındaki düzelme ve ilacın hücrel koruyucu etkisi nedeniyle MIBI ve tetrafosmin gibi miyokard perfüzyon görüntüleme ajanlarının miyokard dokusundaki tutulum oranının artacağı öngörülmektedir (15, 16).

Nitratların tersine tıkalı koroner arter alanında veya kollateral koroner arterlerdeki kan akımını etkilemez ve hastada herhangi bir sistemik hemodinamik değişikliğe sebep olmaz (15, 16).

3. EKG-Gated SPECT Görüntüleme

Standart SPECT imajlarında, kalbin hareketi dikkate alınmaz. Fakat kalp kasılan ve gevşeyen hareketli bir organdır. Ayrıca miyokard dokusundan elde edilen imajların yoğunluğu verilen "radiotracer"ın tutulumu ile ilgili olduğu kadar, miyokardial duvarın kalınlığı ile de ilgilidir. EKG-gated SPECT görüntüleme ile kalbin perfüzyonunun yanında, hareketi ve kontraksiyonu da değerlendirilebilir (100).

EKG-Gated SPECT görüntüleme, her bir kardiyak siklus (QRS kompleksi) frame adı verilen bölümlere ayrılır (8, 16, 32 frame) ve her frame için ayrı sayım alınır. Bu işlem çekim süresince, her kalp atımında ve her açıda tekrar edilir (100). Gated SPECT görüntüleme ile end-sistolik volüm ve end-diastolik volüm belirlenerek, stres ve rest anında global sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplanabilir. Duvar hareketleri, duvar kalınlıkları ve bölgesel ejeksiyon fraksiyon oranları belirlenebilir (13, 14, 100).

Bölgesel sistolik duvar kalınlaşması, canlılığın önemli bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (101). Duncan BH ve arkadaşları (102), sol ventrikül disfonksiyonu bulunan koroner arter hastalarına revaskülarizasyon işlemi öncesinde ve sonrasında Tc-

99m-MIBI kullanılarak yapılan rest EKG-gated SPECT görüntüleri ile rest-redistribüsyon Tl-201 SPECT görüntülerini karşılaştırdılar. Her iki tekniğin canlı miyokard dokusunu belirlemedeki uyumu % 89 olarak bulundu. Rest-redistribüsyon Tl-201 görüntülemenin sensitivitesi % 95, spesifitesi % 59, pozitif öngörü değeri % 88, negatif öngörü değeri % 78 ve doğruluğu % 86 olarak hesaplandı. EKG-gated SPECT MIBI görüntülemenin ise sensitivitesi, spesifitesi, negatif öngörü değeri, pozitif öngörü değeri ve doğruluğu sırasıyla % 96, % 55, %87, % 80 ve % 86 olarak bulundu. Sonuç olarak miyokardial viabilitenin tespitinde her iki teknik karşılaştırılabilir olarak bulunmuş, ancak EKG-gated SPECT, hem perfüzyon hem de ventriküler fonksiyon hakkında bilgi verdiği için klinik olarak kullanılabilirliği bildirilmiştir.

Bavelaar-Croon CDL ve arkadaşları (103), MI geçirmiş 55 hastaya, Tc-99m-tetrofosmin ile rest-stres EKG-gated yaparak, sistolik duvar kalınlıklarını değerlendirdiler. Hastaların % 35'inde sabit defekt olarak izlenen alanlarda duvar kalınlaşmasının korunduğu gözlemlendi ve bu alanlar canlı olarak nitelendirildi. Hastaların % 29'unda ise perfüzyon normal olduğu halde duvar kalınlaşmasının ciddi olarak azaldığı izlendi ve "stunning" ile uyumlu olarak değerlendirildi.

Wahba FF ve arkadaşları (104), MI geçirmiş hastalarda, EKG-gated Tc-99m-tetrofosmin SPECT ile ekokardiografiyi karşılaştırdılar. Ekokardiografi ile segmentlerin % 23'ünde, EKG-gated SPECT Tc-99m-tetrofosmin ile % 21'inde anormal duvar hareketi (akinetik veya diskinetik) belirlediler. Miyokardial duvar hareketi anormalliğini belirlemede iki yöntem arasındaki uyum % 80 olarak bulundu. Miyokardial duvar hareketleri ile miyokardial perfüzyon arasındaki uyum gated SPECT için % 82, ekokardiografi için ise % 76 olarak hesaplandı.

4. Kalbin Kontraktil Rezervinin Değerlendirilmesi

Dobutamin Stres Ekokardiografi (DSE): DSE'nin amacı, dinlenme anında anormal olan bölgesel kontraktil fonksiyonun inotropik stimülasyondan sonra düzelip (pozitif kontraktil rezerv), düzelmediğine (negatif kontraktil rezerv) bakmak, böylece canlı miyokard dokusu ile enfarkt alanını ayırtmaktır (18). Ancak kan akımı normal olan ve fonksiyonel bozulma gösteren, SM'da kontraktil rezerv korunmuştur. Bu nedenle SM ile HM DSE ile ayıramaz (25, 51). İlk klinik çalışmalar nitrogliserin veya epinefrin gibi ajanlarla yapılmış, daha sonra ise dobutamin ekokardiografi üzerinde yoğunlaşmıştır (18, 105, 106). Dobutamin sentetik bir semptomimetiktir. Düşük dozlarda inotrop etkisi ortaya çıkar ve kalp hızında belirgin artış olmaz. Yüksek dozlarda ise pozitif kronotropik etkisi belirginleşir. Bu etkileri miyokardın oksijen ihtiyacını artırır (18, 25). Hemodinamik etki oluşturmadan fonksiyonel iyileşmeyi uyurabilecek en düşük dobutamin dozu tercih edilmektedir (2, 18). Ancak, Afridi I ve arkadaşlarının (107), yaptıkları bir çalışmada, düşük dozlarda (5-7.5 µg/kg/dk) duvar hareketlerinde iyileşme gösteren, fakat doz arttığında (≥ 20 µg/kg/dk) fonksiyonları bozulan segmentlerin revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel düzelmeyi tahmin etmede en yüksek öngörü değerine (% 72) sahip olduğunu göstermişlerdir. Senior R ve arkadaşları (108), sol ventrikül disfonksiyonu olan kronik koroner arter hastalarında, nitrat verilmesini takiben çekilen rest-redistribüsyon görüntüleri ile DSE'yi karşılaştırdılar. Revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel düzelmeyi tahmin etmede Tl-201'in sensitivitesi % 92, spesifitesi % 78; ekokardiografinin sensitivitesi ve spesifitesi ise sırasıyla % 87 ve % 82 olarak hesaplanmıştır.

Pace L ve arkadaşları (109), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu belirgin olarak azalmış (% 31 ± 7) kronik koroner arter hastalarında canlılığın tespiti amacıyla,

revaskularizasyon işlemi öncesinde ve sonrasında düşük doz DSE ile rest-redistribüsyon Tl-201 SPECT görüntülerini karşılaştırdıkları çalışmalarında, rest-redistribüsyon Tl-201 görüntülemenin sensitivitesi % 72, spesivitesi % 86; DSE'nin sensitivitesi % 53, spesivitesi ise % 88 olarak hesaplanmıştır.

DSE'nin canlı miyokard dokusunu tespit etmedeki sensitivitesi özellikle perfüzyonu ciddi olarak azalmış alanlarda düşüktür. Miyokardial kan akımındaki azalma ile fonksiyon arasındaki hassas denge, oksijen ihtiyacını artıran katekolamin stimülasyonu ile bozulur ve koroner akım rezervi tükenir. Bunun sonucunda kontraktıl fonksiyonda bir iyileşme izlenemez (2, 51). Ayrıca HM'nin ilerleyen dönemlerinde hücresel "dedifferenciatiön", myofibriler ünitelerde kayıp ve intrasellüler glikojende artma görülebilir (25, 26, 46). Bu nedenle de katekolamin stimülasyonuna kontraktıl cevap azalır veya hiç alınmaz (18, 51).

Bizim bu çalışmada amacımız, miyokardial canlılığı belirlemede, istirahat anında nitrat infüzyonu ve akut TMZ sonrası Tc-99m-tetrofosmin uygulamasını takiben yapılan gated SPECT'in tanı değerini belirlemektir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

III. A. HASTALAR

Bu çalışmaya MI geçirmiş, revaskülarizasyon işlemi planlanan, yaş ortalaması 60.6 ± 9.3 olan 25 erkek ve yaş ortalamaları 62.2 ± 6.3 olan beş kadın olmak üzere toplam 30 hasta alındı. Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Polikliniği'ne 01.02.2001-30.08.2001 tarihleri arasında başvuran hastalar arasından, çalışma şartlarına uygun olanlar seçilerek çalışmaya alındı. Klinik veya elektrokardiografik olarak en az dört hafta öncesine ait MI hikayesi bulunan, sol ventrikül disfonksiyonu olan ve en az bir koroner arterinde anlamlı darlığı bulunan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların sintigrafik görüntülerinin tamamı Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Ana Bilim Dalı'nda elde edildi. Kardiyomiyopati ve kalp kapak hastalığı gibi ek problemleri olan, önceden koroner angioplasti veya by-pass graft operasyonu geçiren, anstabil anjinası ve aritmisi olan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınmadan önce tüm hastalar, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu kurallarına uygun olarak, çalışma hakkında bilgilendirilerek rızaları alındı.

Çalışmadan en az iki hafta önce hastalara “Judkins” tekniği ile koroner anjiyografi yapıldı. Koroner anjiyografiler hastanın klinik verilerinden habersiz iki deneyimli kardiolog tarafından değerlendirildi. Koroner arter lümenin % 50’den fazla daralmış olması anlamlı olarak kabul edildi. Oniki hastada tek damar, 10 hastada iki damar ve 8 hastada üç damar hastalığı tespit edildi. Hastaların özellikleri Ek Tablo 1.’ de özetlenmiştir.

III. B. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Hastaların tamamına, bazal, nitrat infüzyonu sonrası ve akut oral TMZ verilmesini takiben, toplam üç kez Tc-99m-tetrofosmin ile gated SPECT çalışması yapıldı.

Üç çalışma içinde hastaların hazırlıklar benzer şekilde yapıldı. Çalışma öncesinde, hastalar beta blokör ilaç kullanıyor ise 48 saat ve uzun etkili nitratları kullanıyor ise 24 saat öncesinden tedavilerine ara verildi. Çalışma öncesinde en az 4 saat süre ile aç kalmaları söylendi.

Üretici firmanın önerilerine göre hazırlanan Tc-99m-tetrofosmin (Myoview, Amersham International, England), 20 mCi dozunda IV olarak verildikten on dakika sonra hastalara 200 ml’lik süt ve 40 gr’lık çikolata verildi. Enjeksiyondan 45 dakika sonra 28 hastaya gated SPECT, 2 hastaya ise sadece SPECT görüntüleme yapıldı. Her gün bir çalışma yapılarak üç gün içinde tüm görüntüler tamamlandı.

Nitrat İnfüzyonu: Bazal çalışmadan bir gün sonra infüzyon pompası kullanarak, 0.4 µg/kg/dk başlangıç hızı ile her beş dakikada bir 0.4 µg/kg/dk artışlarla toplam doz iki µg/kg/dk olacak şekilde nitrat (glycerol trinitrate, Perlinganit ampul, Adeka, Turkey) infüzyonu yapıldı. İnfüzyona başlanmadan önce ve infüzyon sırasında her beş dakikada bir, infüzyon dozu arttırıldıktan sonra ve infüzyon sonrası hastaların kan basıncı ve

nabız ölçümleri yapıldı. İnfüzyon esnasında hastalar elektrokardiografi ile monitörize edildi.

İnfüzyon sırasında, sistolik kan basıncında 20 mmHg'dan daha fazla düşme olması veya sistolik kan basıncının 90 mmHg'nın altına düşmesi halinde, Tc-99m-tetrofosmin enjeksiyonunu takiben test sonlandırıldı. İnfüzyonu sonlandıracak bir durum oluşmadığı takdirde, maksimum doz hızı olan iki $\mu\text{gr}/\text{kg}/\text{dk}$ hızına ulaşıldığında, 20 mCi Tc-99m-tetrofosmin enjeksiyonu yapıldı ve infüzyona bir dakika kadar daha devam edildikten sonra infüzyon sonlandırıldı.

TMZ çalışması: Nitratlı çalışmadan bir gün sonra hastalara 60 mg TMZ (Vastarel 20 mg tablet, Servier, France) oral olarak verildi. Otuz dakikalık aralarla hastaların nabız ve kan basıncı ölçümleri yapıldı. TMZ'nin verilmesinde iki saat sonra hastaya 20 mCi Tc-99m-tetrofosmin IV olarak verildi. Bazal ve nitrat çalışmaları ile aynı protokol kullanılarak görüntüleme işlemi yapıldı.

Gated SPECT görüntülerinin tamamı düşük enerjili yüksek rezolüsyonlu kolimatör takılı çift başlıklı gama kamera sistemi (Siemens, E-Cam, made in USA) kullanılarak elde edildi. Sağ anterior oblik pozisyonundan başlanarak, toplam 180°, saat yönünün tersine, 64x64 matrikste, 40'ar saniyelik 32 görüntü alındı. Gated çalışması için iki R dalgasının arası 16'ya bölündü. Görüntüleme işlemi sırasında, enerji piki 140 keV ve pencere aralığı % 20 olacak şekilde ayarlandı.

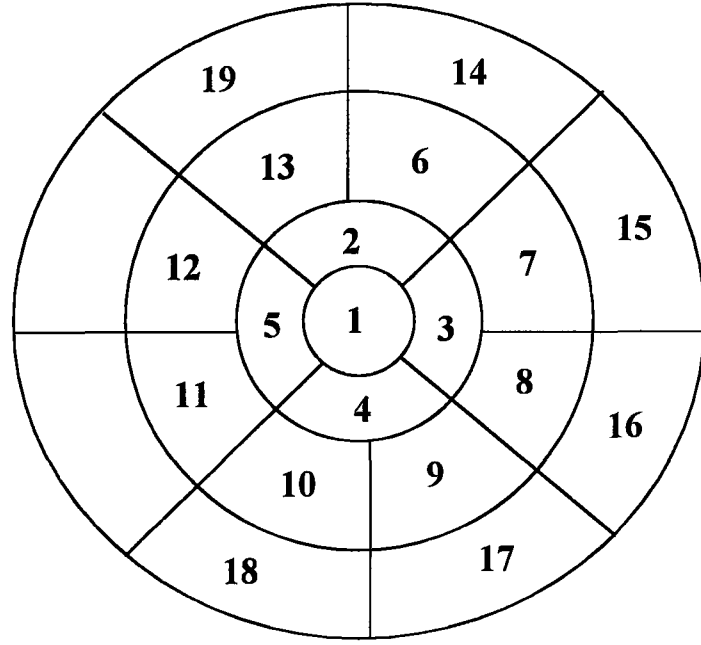
Elde edilen ham veriler, "back-projection" tekniği ile "Butterworth" ve "Ramp" filtresi kullanılarak, (order 5, cutoff sıklığı 0.5 cycles/piksel) işlemlendi. "Attenuation correction" yapılmadan, bir piksel kalınlığı 6.4 mm olacak şekilde transaksiyel kesitler elde edildi. Transaksiyel kesitler tekrar işlemlenerek sol ventrikülün kısa ve vertikal uzun eksenine paralel kesitler elde edildi.

Verilerin Analizi: Perfüzyon görüntüleri, Siemens ICON software'inde bulunan miyokardial SPECT "quantitification" paket programı kullanılarak, kısa eksen (short-axis) kesitleri üzerinden değerlendirildi. Ondokuz segment (bir apeks, 4 pre-apikal, 8 ventrikül ortası, 6 bazal) modeli kullanıldı (Şekil III-1). Septumun bazale yakın kesimlerindeki segmentler mitral kapak ile üst üste geldiği için değerlendirilmedi. En fazla sayımın alındığı miyokard segmenti normal referans (%100) olarak kabul edildi ve diğer segmentlerin sayımı referans segmentin sayımı ile oranlanarak hesaplandı. Aktivite tutulum derecelerine göre segmentler dört kategoriye ayrıldı. Ortalama segmental tutulum % 30'un altında ise 0 (şiddetli derecede azalmış), % 30-55 arasında ise 1 (orta derecede azalmış tutulum), % 56-80 arasında ise 2 (hafif azalmış tutulum), % 81-100 arasında ise 3 (normal tutulum) olarak skorlandı.

Duvar hareketlerinin analizi, Siemens ICON gated SPECT programında, "hot metal" renk skalası ile iki deneyimli nükleer tıp uzmanı tarafından 19 segment modeline göre görsel olarak değerlendirildi ve skorlandı. Normal hareket eden segmentler 3, hipokinetik segmentler 2, akinetik veya diskinetik segmentler ise 1 olarak skorlandı.

Ejeksiyon fraksiyonu, Siemens ICON gated SPECT software'i ile sol ventrikülün end-diastolik ve end-sistolik hacimleri, short, horizontal ve vertikal long-axis kesitlerinden, manuel olarak ventrikül boşluğunun belirlenmesi ile hesaplandı.

Canlı miyokard dokusunun değerlendirilmesi: Aktivite tutulum değeri % 55'ten fazla segmentler ile normal hareket eden veya hipokinetik segmentler canlı olarak kabul edildi (119).



Şekil 2. Bazal, nitrat sonrası ve TMZ sonrası yapılan çalışmaların kantitatif analizi için kullanılan şema. (1: Apeks, 2-5: Pre-apikal, 6-13: Ventrikül ortası, 14-19: Bazal) Bölgesel aktivite tutulumlarının hesaplanması amacıyla, tüm sol ventrikülü yansıtan kısa eksen kesitleri

III. C. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm veriler, ortalama \pm standart deviasyon (mean \pm SD) olarak ifade edildi. Nitrat infüzyonu sırasında ve akut TMZ verilmesini takiben elde edilen hemodinamik değişiklikler, karşılıklı miyokard segmentlerindeki bölgesel aktivite tutulumları, bazal, nitrat ve TMZ sonrası hesaplanan EF'lerinin karşılaştırılmasında "T test" ve "Chi-square" testleri kullanıldı. P değeri <0.05 olduğunda anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

IV.A. BAZAL ÇALIŞMA

Toplam 570 segment incelendi. Bazal çalışmada 142 segment (% 25), normal aktivite tutulumu gösterirken, 222 segmentte (% 39) hafif azalmış, 150 segmentte (% 26) orta derecede azalmış ve 56 segmentte (% 10) ileri derecede azalmış aktivite tutulumu izlendi.

Gated SPECT çalışmasında, 136 segment (% 25) normal hareket gösterirken, 200 segment (% 38) hipokinetik, 196 segmentte (% 37) akinetik veya diskinetik olarak izlendi.

Bazal çalışmada perfüzyonu şiddetli azalmış 53 segmentin, 4'ü (% 8) hipokinetik olarak izlendi. Perfüzyonu orta derecede azalmış 138 segmentin, 8'i (% 6) normal hareket ederken, 38'i (% 28) hipokinetik, 92 segment (% 66) ise akinetik veya diskinetik olarak izleniyordu (Tablo I).

Tüm hastaların bazal EF ortalamaları % 36.5±11.3 olarak hesaplandı.

Tablo I. Bazal çalışmada tüm segmentlerin perfüzyon ve hareketlerinin karşılaştırılması

		BPS				
		0	1	2	3	T
BHS	1	49	92	48	7	196
	2	4	38	99	59	200
	3		8	59	69	136
	T	53	138	206	135	532

$$\chi^2= 217.7, p<0.05$$

BPS: Bazal perfüzyon skoru, **0:** Perfüzyonu, şiddetli derecede azalmış, **1:** Perfüzyonu, orta derecede azalmış, **2:** Perfüzyonu, hafif azalmış, **3:** Normal perfüzyon,

BHS: Bazal hareket skoru, **1:** Akinetik veya diskinetik, **2:** Hipokinetik, **3:** Normal hareket, **T:** Toplam

IV.B. NİTRATLI ÇALIŞMA

Nitrat infüzyonu sırasında hiçbir hastada nitrogliserine bağlı yan etki gözlenmedi. Yirmiiki hastada maksimum doz olan iki µgr/kg/dk dozuna ulaşılırken, sekiz hastada daha önce belirtilen infüzyonun kesilme kriterleri olduğundan, Tc-99m-tetrofosmin injeksiyonu gerçekleştirildi. İnfüzyon öncesi ve infüzyon sonrasında hastalardan elde edilen hemodinamik parametreler Tablo II'de gösterilmektedir.

Bazal ve nitrat sonrası yapılan çalışmada tüm segmentlerin ortalama aktivite tutulumları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (62.6±22.7, 64.9±22.4, p<0.05). Bazal çalışma ve nitrat sonrası yapılan Tc-99m-tetrofosmin gated SPECT çalışmalarında kantitatif bölgesel aktivite tutulumları arasında anlamlı bir korelasyon tespit edildi (r=0.895).

Tablo II: Nitrat infüzyonuna alınan hemodinamik cevaplar.

	n	İnfüzyon Öncesi	İnfüzyon Sonrası	p
Nabız	30	71±11	79±12	<0.05
Sistolik KB	30	125±17	108±15	<0.05
Diastolik KB	30	80±8	76±7	<0.05

KB: Arteriyel kan basıncı (mmHg), n: Hasta sayısı

Bazal çalışma ile nitrat sonrası yapılan Tc-99m-tetrofosmin görüntülemenin kantitatif analiz sonuçları arasındaki uyum % 70.5 olarak hesaplandı.

Tablo III'te nitrat infüzyonu sonrası tüm segmentlerin perfüzyon skorları ve bazal perfüzyon çalışması ile karşılaştırılması gösterilmiştir.

Bazal çalışmada perfüzyonu şiddetli derecede azalmış aktivite tutulumu gösteren 56 segmentten 22'sinde (% 39) ortalama aktivite tutulumu bir skor yükselmesine rağmen % 55'sinin altında kaldı ($p<0.05$). Perfüzyonu şiddetli derecede azalmış segmentlerden sadece biri hafif azalmış aktivite tutulumu gösterdi. Perfüzyonu orta derecede azalmış 150 segmentten, 38'i (% 25) nitrat infüzyonu sonrası hafif azalmış aktivite tutulumu gösterirken, ($p<0.05$), iki segment (% 1) ise normal aktivite tutulumu gösterdi. Hafif azalmış aktivite tutulumu gösteren, 222 segmentin 50'sinin (% 22) perfüzyonu nitrat infüzyonu sonrası normal olarak izlendi ($p<0.05$).

Bazal çalışmada perfüzyonu şiddetli veya orta derecede azalmış, 134 segment (% 65) ile hafif azalmış aktivite tutulumu gösteren 147 segmentin (% 66) ortalama aktivite tutulum miktarlarında, nitrat infüzyonu sonrasında belirgin değişiklik izlenemedi ve sabit defekt olarak nitelendirildi ($p>0.05$). Ayrıca 55 segmentin (% 9) ortalama aktivite tutulumunda nitrat infüzyonu sonrasında kötüleşme izlendi ($p<0.05$).

Bazal çalışmada anormal olarak izlenen segmentlerin, nitrat sonrası ortalama aktivite tutulumları Tablo IV’de gösterilmiştir.

Tablo III. Tüm segmentlerin bazal ve nitrat sonrası perfüzyon skorlarının karşılaştırılması

		BPS				
		0	1	2	3	T
NPS	0	33	9			42
	1	22	101	25		148
	2	1	38	147	21	207
	3		2	50	121	173
	T	56	150	222	142	570

$\chi^2=687.3$, $p<0.05$, uyum %70.5

NPS: Nitrat sonrası perfüzyon skoru, **BPS:** Bazal perfüzyon skoru

Gated çalışmasında, 188 segment (% 35) normal hareket gösterirken, 212 segment (% 40) hipokinetik, 132 segmentte (% 25) diskinetik veya akinetik olarak izlendi. Nitrat sonrası yapılan çalışmada perfüzyonu şiddetli azalmış segmentlerin 8’i (% 20) hipokinetik, 31’i (% 80) ise akinetik veya diskinetik olarak izlendi. Perfüzyonu normal veya hafif azalmış olarak izlenen segmentlerin 44’ü (% 12) akinetik ve diskinetik olarak hareket ediyordu (Tablo V).

Bazal çalışmada akinetik veya diskinetik olarak izlenen 62 segment (% 31) nitratlı çalışmada hipokinetik olarak izlenirken, 4 segment (% 2) ise normal hareket ediyordu. Bazal çalışmada hipokinetik olarak izlenen 49 segmentin (% 24) hareketleri nitrat sonrasında düzeldi ($\chi^2=531.1$, $p<0.05$).

Tüm hastaların nitrat çalışması EF ortalamaları % 42.1 ± 12.7 olarak hesaplandı

Tablo IV. Bazal çalışmada perfüzyonu anormal olan segmentlerin, nitrat infüzyonu sonrası yapılan çalışmada ortalama aktivite tutulum oranları.

	n	BP (mean±SD)	NP (mean±SD)
Reversibl şiddetli defekt	23	% 23.1±6.3	% 37.1±6.7
Sabit şiddetli derecede defekt	33	% 24.7±4.8	% 25.3±1.2
Reversibl orta derecede defekt	40	% 50.3±5.4	% 64.5±8.7
Sabit orta derecede defekt	101	% 34.7±8.4	% 35.2±7.4
Reversibl hafif derecede defekt	50	% 72.4±6.7	% 85.9±5.8
Sabit hafif derecede defekt	147	% 67.9±8.3	% 68.2±5.7

BP: Bazal çalışmanın ortalama aktivite tutulumu (mean±SD), **NP:** Nitratlı çalışmanın ortalama aktivite tutulumu (mean±SD), n: Segment sayısı

Tablo V. Tüm segmentlerin nitrat sonrası perfüzyon skoru ile hareket skorlarının karşılaştırılması.

		NPS				
		0	1	2	3	T
NHS	1	31	57	36	8	132
	2	8	68	77	59	212
	3		12	76	100	188
	T	39	137	189	167	532

$$\chi^2=170.8, p<0.05$$

NHS: Nitrat sonrası hareket skoru

IV.C. TMZ ÇALIŞMASI

Akut TMZ verildikten sonra hiçbir hastada TMZ'e bağlı yan etki gözlenmedi. TMZ öncesi ve Tc-99m-tetrofosmin injeksiyonu sırasında hastalardan elde edilen hemodinamik parametreler Tablo VI'da gösterilmektedir.

Tablo VI. TMZ verilmeden önce ve sonra elde edilen hemodinamik parametreler

	n	TMZ öncesi	TMZ sonrası	p
Nabız	30	72±9	71±8	>0.05
Sistolik KB	30	128±10	129±11	>0.05
Diastolik KB	30	79±8	80±7	>0.05

Bazal çalışma ve TMZ sonrası tüm segmentlerin ortalama aktivite tutulumları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (62.6 ± 22.7 , 63.6 ± 22.6 , $p < 0.05$).

Bazal ve TMZ sonrası yapılan Tc-99m-tetrofosmin çalışmalarında kantitatif bölgesel aktivite tutulumları arasında anlamlı bir korelasyon tespit edildi ($r = 0.905$).

Bazal çalışma ile TMZ sonrası tüm segmentlerin perfüzyon görüntülerinin kantitatif analiz sonuçları arasındaki uyum % 69.2 olarak hesaplandı.

Bazal çalışmada, perfüzyonu şiddetli derecede azalmış 56 segmentin 18'inde (% 32), TMZ sonrasında orta derecede azalmış aktivite tutulumu izlenirken, perfüzyonu orta derecede azalmış 150 segmentin 42'sinde (% 28) ise hafif azalmış perfüzyon izlendi ($p < 0.05$). Bazal çalışmada hafif azalmış perfüzyon gösteren 222 segmentin 40'ı (% 18), TMZ sonrasında normal perfüzyon ($p < 0.05$) gösterdi.

Bazal çalışmada şiddetli ve orta derecede azalmış perfüzyon gösteren 206 segmentin 135'inde (% 65) ve hafif azalmış perfüzyon gösteren 222 segmentin 151'inde (% 68), TMZ sonrası belirgin değişiklik görülmedi ($p>0.05$). Ayrıca bazal çalışmada normal olarak perfüze olan 109 segmentin ortalama aktivite tutulum oranlarında da belirgin değişiklik izlenmezken ($p>0.05$), 74 segmentte (% 11) bazal çalışmaya göre en az 1 skor kötüleşme ($p<0.05$) olduğu gözlemlendi. Tablo VII'de bazal ve TMZ çalışması sonrası perfüzyon skorlarının karşılaştırılması gösterilmiştir.

Bazal çalışmada anormal olarak izlenen segmentlerin TMZ sonrası ortalama aktivite tutulumları Tablo VIII'de gösterilmiştir.

Tablo VII. Tüm segmentlerde bazal ve TMZ sonrası perfüzyon skorlarının karşılaştırılması.

		TPS				
		0	1	2	3	T
BPS	0	37	18	1		56
	1	10	98	42		150
	2		31	151	40	222
	3			33	109	142
	T	47	147	227	149	570

$$\chi^2=2676.4, p<0.05$$

TPS: TMZ sonrası perfüzyon skoru

Gated çalışmada, 161 segmentte (% 30) normal hareket izlenirken, 195 segment (% 37) hipokinetik, 176 segment (% 33) ise akinetik veya diskinetik olarak değerlendirildi.

TMZ sonrası perfüzyonu şiddetli azalmış olan 4 segment (% 8) hipokinetik olarak izlendi. Perfüzyonu orta derecede azalmış segmentlerden 38'i (% 25) hipokinetik, 11'i

(% 7) ise normal hareket ediyordu. Perfüzyonu normal veya hafif azalmış 50 segment (% 13) diskinetik veya akinetik olarak hareket ediyordu (Tablo IX).

Bazal çalışmada, akinetik veya diskinetik olarak izlenen 19 segment (% 10) TMZ çalışmasında hipokinetik, 1 segment (% 0.5) ise normal hareket ediyordu. Bazal çalışmada hipokinetik olarak izlenen 23 segmentin (% 11) hareketleri TMZ sonrasında düzeldi ($\chi^2=749.7$, $p<0.05$).

Tüm hastaların TMZ çalışması EF ortalamaları % 38.3 ± 10.9 olarak hesaplandı

Tablo VIII. Bazal çalışmada anormal olarak izlenen segmentlerin TMZ sonrası ortalama aktivite tutulumları

	n	BP (mean \pm SD)	TP (mean \pm SD)
Reversibl şiddetli defekt	18	% 22.9 \pm 5.5	% 36.7 \pm 8.7
Sabit şiddetli derecede defekt	37	% 25.2 \pm 4.5	% 25.9 \pm 1.2
Reversibl orta derecede defekt	43	% 49.2 \pm 5.6	% 61.0 \pm 4.2
Sabit orta derecede defekt	98	% 35.4 \pm 3.1	% 35.9 \pm 7.6
Reversibl hafif derecede defekt	40	% 71.5 \pm 4.9	% 84.9 \pm 5.8
Sabit hafif derecede defekt	151	% 67.7 \pm 6.1	% 68.1 \pm 5.8

BP: Bazal çalışmanın ortalama aktivite tutulumu (mean \pm SD), **TP:** TMZ sonrası yapılan çalışmanın ortalama aktivite tutulumu (mean \pm SD), n: Segment sayısı

Tablo IX: TMZ sonrası tüm segmentlerin perfüzyon skoru ile hareket skorlarının karşılaştırılması.

		TPS				
		0	1	2	3	T
THS	1	40	86	46	4	176
	2	4	38	95	58	195
	3		11	72	78	161
	T	44	135	213	140	532

$\chi^2=212.1, p<0.05$

THS: TMZ sonrası duvar hareket skoru

IV.D. NİTRAT ve TMZ ÇALIŞMALARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Nitrat ve TMZ sonrası yapılan Tc-99m-tetrofosmin çalışmalarında kantitatif bölgesel aktivite tutulumları arasında anlamlı bir korelasyon tespit edildi ($r=0.870$).

Nitrat ve TMZ ile tüm segmentlerin ortalama aktivite tutulumları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($64.9\pm 22.4, 63.6\pm 22.6, p<0.05$).

Nitrat sonrası perfüzyonu şiddetli azalmış 13 segment (% 30), TMZ sonrası orta derecede azalmış perfüzyon gösterirken, perfüzyonu orta derecede azalmış 36 segmentin (% 24) perfüzyonu TMZ sonrası hafif azalmış olarak izlendi ($p<0.05$). Nitrat sonrası hafif azalmış perfüzyon gösteren 29 segmentte (% 14) ise TMZ ile normal aktivite tutulumu izlendi ($p<0.05$).

Nitrat çalışması ile karşılaştırıldığında, TMZ sonrası 105 segmentin ortalama aktivite tutulumunun azaldığı dikkat çekti ($p<0.05$).

Nitrat sonrası yapılan çalışmada anormal olarak izlenen segmentlerin TMZ sonrası ortalama aktivite tutulumları (mean±SD) Tablo X'da gösterilmiştir. TMZ ve nitrat sonrası tüm segmentlerin perfüzyon skorlarının karşılaştırılması Tablo XI'de gösterilmiştir.

Nitrat sonrası 117 segmentin (% 30) duvar hareketlerinde düzelme izlenirken, TMZ ile sadece 43 (% 10) segmentin duvar hareketlerinde düzelme izlendi. Nitrat ve TMZ sonrası tüm segmentlerin hareket skorlarının karşılaştırılması Tablo XII'de gösterilmiştir.

Bazal çalışmada tüm hastaların EF ortalamaları % 36.5±11.3 iken, nitrat çalışmasında hastaların EF ortalamaları % 42.1±12.7 olarak hesaplandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Bazal çalışma ile TMZ çalışması sonrası hastaların EF ortalamaları arasındaki fark anlamlı bulunmadı (p>0.05).

Tablo X. Nitrat ve TMZ sonrası anormal segmentlerin ortalama aktivite tutulumları arasındaki değişiklikler.

	n	NP (mean±SD)	TP (mean±SD)
Reversibl şiddetli defekt	13	% 26.0±1.2	% 37.9±1.9
Sabit şiddetli defekt	29	% 24.7±1.3	% 24.1±1.5
Reversibl orta dereceli defekt	37	% 47.7±5.3	% 63.6±6.8
Sabit orta dereceli defekt	93	% 36.4±3.6	% 36.1±1.4
Reversibl hafif dereceli defekt	29	% 72.9±4.7	% 86.5±6.8
Sabit hafif dereceli defekt	141	% 68.3±6.4	% 67.3±6.6

Tablo XI. TMZ ve nitrat sonrası tüm segmentlerin perfüzyon skorlarının karşılaştırılması

		TPS				
		0	1	2	3	T
NPS	0	29	13			42
	1	18	93	36	1	148
	2		37	141	29	207
	3		4	50	119	173
	T	47	147	227	149	570

$\chi^2=595.7, p<0.05$

Tablo XII. Nitrat ve TMZ sonrası tüm segmentlerin hareket skorlarının karşılaştırılması

		NHS			
		1	2	3	T
THS	1	130	43	3	176
	2	1	167	27	195
	3	1	2	158	161
	T	132	212	188	532

$\chi^2=689.8, p<0.05$

Bölgesel aktivite tutulumunun kantitatif analizi sonrası, aktivite tutulumu en yüksek olan segmentin >%55'inden fazla olması canlılık kriteri olarak alındığında, bazal çalışmada 364 (% 63.8), nitrat sonrası 380 (% 66), TMZ sonrası ise 376 (% 65) segment canlı olarak değerlendirildi. Bazal çalışmada şiddetli azalmış aktivite tutulumu gösteren

Tablo XVI.

		TMZ' li Çalışma		
Nitrat' lı Çalışma		Cansız	Canlı	Toplam
	Cansız	153	37	190
	Canlı	41	339	380
	Toplam	194	376	570

$\chi^2=595.7$, $p<0.05$, uyum: % 87

Perfüzyonu şiddetli veya orta derecede azalmış olduğu halde hareketi korunmuş olan segmentler canlı olarak yorumlandı.

Perfüzyon verileri ve duvar hareketleri birlikte değerlendirildiğinde, bazal gated SPECT çalışmasında, canlı olarak yorumlanan segment sayısı; 414 (% 77.8), nitrat sonrası yapılan Tc-99m tetrofosmin gated SPECT çalışmasında 468 (% 87), TMZ gated SPECT çalışmasında ise 429 (% 80) olarak hesaplandı.

V. TARTIŞMA

Sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği KAH' lı hastalarda koroner arter by-pass cerrahisi veya anjioplastiye bağlı komplikasyonların yüksek riski nedeniyle, revaskülarizasyon işleminden fayda görebilecek, canlı miyokard dokusuna sahip olan hastaların seçimi önemlidir (1). Canlı miyokard dokusunun tespitinde en iyi yöntem olarak bilinen PET, pahalı ve her yerde bulunmayan bir yöntemdir (1, 2). Tl-201 ile yapılan çalışmalarda PET ile benzer sonuçlar elde edilmektedir (2, 5). Ancak, Tl-201'in miyokardial perfüzyon ve viabiliteyi değerlendirmek için fizyolojik özelliklerinin iyi olmasına rağmen, uygun olmayan fiziksel özellikleri problem oluşturmaktadır (50). Tl-201'in gama ışınlarının miktarı görüntüleme için yetersizdir. Fiziksel yarı ömrünün uzun olması nedeniyle, hastaya daha düşük dozda verilmesi gerekmektedir. Tl-201, bir "cyclotron" ürünü olduğu için elde edilmesi nispeten zordur ve maliyeti yüksektir (67).

Tc-99m'in ise fiziksel özellikleri gama kameralar için çok uygundur (67). Hastanın maruz kaldığı radyasyon dozu daha azdır. Kolay elde edilebilir. Bu nedenlerle Tc-99m ile işaretlenebilen miyokard görüntüleme ajanları Tl-201'e alternatif olarak gösterilmektedir. Yapılan klinik çalışmalarda, Tc-99m ile işaretlenebilen miyokardial perfüzyon ajanlarının miyokardial viabiliteyi değerlendirmede Tl-201 ile iyi bir uyum gösterdiği bulunmuştur (86, 93).

Tc-99m ile işaretlenebilen ajanlardan sestamibi'nin hazırlanması zaman alıcıdır ve personelin yüksek dozda radyasyona maruz kalmasına sebep olmaktadır (88).

Tetrofosmin'in ise hazırlanması kolaydır. Miyokardial klerensinin nispeten yavaş olması, yüksek kalp/ akciğer oranı, karaciğerden hızla temizlenmesi yaklaşık olarak 5. dakikadan itibaren görüntüleme yapılabilmesine olanak sağlar (88, 92).

Nicolai E ve arkadaşları (94), miyokardial viabiliteyi tespit etmede Tl-201 ile tetrofosmin arasındaki uyumu % 91 olarak buldular ve kantitatif stres-rest tetrofosmin ve Tl-201 reinjeksiyon SPECT görüntülemenin miyokardial viabilitenin ve perfüzyon durumunun belirlenmesinde birbirine yakın bilgiler sağladığını rapor ettiler.

Nitratlar, arterler ve arteriyollerin vazodilatasyonu yanında selektif olarak venöz dilatasyona yol açarak kalbin önündeki ve arkasındaki yükü azaltan vazodilatatör ilaçlardır. Bu etkilerine bağlı olarak miyokardın yaptığı işi ve oksijen ihtiyacını azaltırlar (76, 77). Koroner arterler üzerine olan etkileri özellikle yüksek dozlarda, epikardial koroner arterlerin ve koroner atherosklerotik stenoz bölgelerinin dilatasyonu şeklindedir (11). Ek olarak tıkalı bir koroner arterin distalinde kollateral kan akımını arttırarak ve diastol sonucu sol ventrikül basıncını düşürerek, subendokardial miyokard dokusu üzerindeki baskıyı azaltırlar. Böylece miyokard perfüzyonunu iyileştirerek iskemiye azaltırlar (77).

TMZ, mitokondrileri iskemik hasardan koruyan bir anti-iskemik ilaçtır (120). Nitratlardan farklı olarak koroner kan akımı, kan basıncı veya kalp hızı üzerine etkileri yoktur (111). Grynberg A ve arkadaşları (120), TMZ'nin, iskemik miyokard hücrelerinin azalmış kan akımındaki oksijeni ve diğer substratları daha iyi kullanmasını sağladığını düşünmektedir.

TMZ ile tedaviden sonra miyositlerin metabolik durumunun iyileştiği ve hemodinamik parametrelerde belirgin değişikliğe sebep olmadan direkt olarak hücre koruyucu etki gösterdiği öngörülmektedir (118).

Deneysel çalışmalarda, nasıl olduğu tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte, TMZ'nin mitokondri fonksiyonlarını düzelttiği öne sürülmüştür (118). Ciavolella M ve arkadaşlarına (15) göre, HM'da azalmış kan akımı ile uyumlu olarak mitokondrial oksidatif metabolizma da azalmıştır, TMZ mitokondrial oksidatif metabolizmayı arttırmakta ve mitokondrilerde daha fazla MIBI'nin birikimine sebep olmaktadır. Ciavolella M ve arkadaşları bu hipotezden yola çıkarak, TMZ'nin HM'un tespiti amacıyla kullanılabileceğini öngördüler (15).

Sol ventrikülünde, perfüzyonun azalmış olmasına rağmen, hareketlerin korunmuş olması, miyokard dokusunun canlılığının bir belirtisi olarak kabul edilmiştir (102, 103).

Amacımız, aynı hasta grubunda, akut TMZ verilmesinden sonra ve nitrat infüzyonu sonrası, elde edilen Tc-99m-tetrofosmin gated SPECT görüntülerini karşılaştırarak, HM'nin değerlendirilmesinde TMZ'nin rolünü ve TMZ ile nitratın sol ventrikülün global ve bölgesel fonksiyonları üzerindeki etkisini araştırmaktır.

Çalışmamızda, bazal çalışmada cansız olarak değerlendirilen segmentlerin % 19.9'u nitrat infüzyonu sonrası canlı olarak değerlendirilmiştir. Halbuki Flotats A ve arkadaşlarının çalışmalarında (97), bazal Tc-99m-tetrofosmin görüntülerinde cansız olarak izlenen (ortalama aktivite tutulumu<50) segmentlerin % 15'inin sublingual nitrat

verildikten sonra canlı olduğu tespit edilmiştir. Onların çalışmalarında canlı doku tespit oranının düşük olarak tespit edilmesinin nedeninin, nitratın sublingual olarak verilmesi ve hasta sayılarının az olması gibi teknik farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

TMZ ve nitrat sonrası yapılan Tc-99m-tetrofosmin gated SPECT görüntüleme tüm segmentlerin kantitatif perfüzyon analiz sonuçları arasındaki uyum % 67 olarak hesaplandı. Nitrat sonrası elde edilen ortalama aktivite tutulumları, TMZ çalışmasının ortalama aktivite tutulum oranlarından yüksek olarak bulunmuştur ($p < 0.05$).

TMZ sonrasında, bazal çalışmada cansız olarak değerlendirilen (aktivite tutulum oranı $< \% 55$) segmentlerin 42'si (% 20), nitrat infüzyonu sonrasında ise 41'i (% 19.9) canlı olarak yorumlandı. Her ikisi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). TMZ ve nitrat infüzyonu sonrası elde edilen görüntülerin canlı miyokard dokusunu belirlemedeki uyumu ise % 87 olarak hesaplanmıştır.

Ciavolella M ve arkadaşları (15), önceden MI geçirmiş 12 hastada, akut TMZ ve plasebo sonrası Tc-99m-MIBI tutulumunu karşılaştırmışlar ve hastalara revaskülarizasyon öncesi ve sonrasında ekokardiografi yaparak, sol ventrikülün duvar hareketlerini değerlendirmişlerdir. Oniki hastanın 11'inde plasebo ile karşılaştırıldığında, TMZ sonrasında perfüzyon defekti alanında anlamlı derecede küçülme olduğunu rapor edilmiştir ($p < 0.001$). Revaskülarizasyon işleminden sonra hastaların % 75'nin duvar hareketlerinde düzelme izlenirken, 2 hastada değişmediği, bir hastada da kötüleşme olduğu bildirilmiştir (15).

Spadafora M ve arkadaşları (16), 14'ü daha önceden MI geçirmiş 22 KAH'lı hastada, bazal ve bir hafta süreyle TMZ tedavisi sonrasında Tc-99m-tetrofosmin SPECT yaparak, sonuçlarını kantitatif olarak karşılaştırmış ve her iki hasta grubunda da bazal

çalışmada izlenen hipoperfüze alanların ortalama aktivite tutulum oranlarında TMZ sonrası anlamlı bir artış olduğunu bildirmişlerdir ($p<0.001$).

Spadafora ve arkadaşlarının (16) yaptıkları çalışma ile Ciavolella ve arkadaşlarının (15) yaptıkları çalışmaların her ikisinde de miyokardial bölgesel perfüzyon, normal ve azalmış perfüzyon (<maksimum aktivitenin %70) olarak sınıflandırılmıştır. Bizim çalışmamızda ise, miyokardial bölgesel perfüzyon; normal, hafif azalmış, orta derecede azalmış ve şiddetli azalmış olarak sınıflandırılmıştır. Bazal çalışmada perfüzyonu şiddetli azalmış segmentlerden, 37'sinin (% 66) ortalama aktivite tutulum oranlarında TMZ sonrası anlamlı artış izlenemezken, 19'unun (% 34) ortalama aktivite tutulum oranlarının bir skor arttığı tespit edilmiştir. Bazal çalışmada perfüzyonu orta derecede azalmış segmentlerin 42'sinin (% 28) ortalama aktivite tutulum oranlarında artış izlenmiştir. Ciavolella M (15) ve arkadaşlarının çalışmasında, TMZ'in akut olarak verilmiş olmasına rağmen, Spadafora M (16) ve arkadaşları ise bir hafta süre ile TMZ tedavisinden sonra görüntüleme yapmışlardır.

Çalışmalardaki teknik farklılıklardan dolayı tam bir değerlendirme yapılamamakla birlikte, Ciavolella M (15) ile Spadafora M (16) ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma ile bizim çalışmamızın sonuçları kısmen uyumlu olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda, bazal görüntülemelerde perfüzyon ile duvar hareketleri arasındaki uyum % 58, nitrat sonrası % 49.8, TMZ sonrası % 56 olarak hesaplanmıştır. Bazal görüntülerde perfüzyonu şiddetli ve orta derecede azalmış olan 191 segmentin 50'sinde (% 26), nitrat sonrası 176 segmentin 88'inde (% 50), TMZ sonrası ise 179 segmentin 53'ünde (% 29) duvar hareketleri korunmuş olarak izlenmiştir.

Bazal çalışmada 55 segmentin (% 16) , nitrat sonrası 44 segmentin (% 12) ve TMZ sonrası ise 50 segmentin (% 14) perfüzyonu normal veya hafif azalmış olarak izlendiği

halde akinetik veya diskinetik olarak hareket ediyordu. Bu segmentler “stunned myocardium” olarak yorumlanmıştır.

Duncan BH ve arkadaşları (102), MI geçirmiş sol ventrikül disfonksiyonu olan 30 hastada revaskülarizasyon işleminden önce rest-redistribüsyon Tl-201 SPECT ve Tc-99m-MIBI gated SPECT yaptılar ve elde edilen verileri revaskülarizasyon işleminden sonra tekrar edilen Tc-99m-MIBI gated SPECT görüntüleri ile karşılaştırmışlardır. Revaskülarizasyon öncesi Tc-99m-MIBI gated SPECT ile perfüzyon görüntülerinde cansız olarak değerlendirilen segmentlerin % 21’inin hareketlerinin korunmuş olduğunu ve bu segmentlerin % 88’inin revaskülarizasyon işlemi sonrasında hem hareketlerinde hem de perfüzyonunda düzelme olduğu rapor edilmiştir.

Bizim çalışmamızda da, bazal görüntülerde perfüzyonu azaldığı halde, hareketi korunmuş olan segmentlerin oranı, Duncan BH ve arkadaşlarının (102), elde ettiği orana yakın bulunmuştur.

Wahba FF ve arkadaşları (104), MI geçirmiş 25 hastaya sol ventrikülün duvar hareketlerini ve duvar hareketleriyle perfüzyonun ilişkisini değerlendirmek amacıyla Tc-99m-tetrofosmin gated SPECT ve ekokardiografi yaptılar. Her iki yöntem ile tespit edilen bölgesel duvar hareket skorları, 172 bölgenin 136’sında (% 80) benzer bulundu. Ayrıca miyokardial perfüzyon skoru ile duvar hareketleri arasında yüksek bir uyum (% 82) rapor edildi. Perfüzyonu olmayan veya ciddi olarak azalmış, 56 bölgenin 19’unda (% 34) hem gated-SPECT ile hem de ekokardiografi ile normal veya hipokinetik duvar hareketleri belirlendi ve gated-SPECT’in miyokardial viabilitenin belirlenmesinde, tek yöntemle önemli ek bilgiler sağladığı sonucuna varıldı.

Wahba FF ve arkadaşları (104), çalışmalarına 25 hasta aldı. Bizim çalışmamızda ise 30 hasta vardı. Ayrıca çalışmaya alınan hastaların koroner anjiyografi bulguları ile ilgili ayrıntılı bilgi verilmemiştir. Bizim çalışmamıza alınan hastaların, 12’sinde tek damar,

onunda iki damar ve sekizinde ise üç damar hastalığı tespit edildi. Bazal çalışmamızda hareketi korunduğu halde, perfüzyonu azalmış olan segmentlerin, Wahba FF ve arkadaşlarının (104), çalışmasından daha az olmasının sebebi, hasta sayılarının az olması ve belkide bizim hastalarımızda stenotik koroner arter sayısının daha fazla olması olabilir.

Preckel B ve arkadaşları (121), anestezi altındaki, 8 köpekte yaptıkları çalışmada, LAD artere nitrat infüzyonu yaptılar. İnfüzyonun ilk 120 saniyesinde LAD akımının ve miyokardial kontraktıl fonksiyonların arttığını buldular.

Bazal görüntülerde akinetik veya diskinetik olarak izlenen segmentlerden 66'sının (% 33) nitrat infüzyonu sonrasında hareketlerinde düzelme izlenirken, TMZ sonrası sadece 20 segmentin (% 10) hareketlerinde düzelme izlendi. Ayrıca tüm hastaların bazal EF ortalamalarında nitrat sonrası anlamlı bir artış izlenirken, (%36.5±11.3, %42.1±12.7, p<0.05) TMZ sonrası EF oranlarında belirgin bir artış izlenmedi (%36.5±11.3, %38.3±10.9, p>0.05).

Bisi G ve arkadaşları (12), bazal ve nitrat infüzyonu sonrası Tc-99m-MIBI SPECT yaparak perfüzyonu, FPRNA ile ventrikül duvar hareketlerini değerlendirdiler. Revaskülarizasyon işleminden sonra Tc-99m-MIBI SPECT ve FPRNA tekrar ettiler. Revaskülarizasyon öncesinde hareket bozukluğu gösteren 95 segmentin, 44'ünün (% 46) nitrat infüzyonu sonrasında hareketlerinde düzelme olduğunu, revaskülarizasyon işlemi sonrasında ise nitrat infüzyonu ile hareketleri düzelen segmentlerin 31'inin, düzelmeyen segmentlerin ise 9'unun hareketlerinin iyileştiğini rapor ettiler. Bu nedenle nitrat sonrası sol ventrikül duvar hareketlerinde izlenen düzelmenin yanlış pozitif oranının yüksek olduğu sonucuna vardılar. Ayrıca sol ventrikül duvar hareketlerinin nitrata olan cevabında yanlış negatif oranının da, perfüzyon görüntüleme ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğunu buldular. Nitrat sonrası perfüzyondaki

değişiklik ile revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel düzelme arasındaki uyumu % 91, sol ventrikül duvar hareketlerinin nitrate olan cevabı ile revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel iyileşme arasındaki uyumu ise % 67 olarak buldular. Bisi G ve arkadaşları (12), sol ventrikülün duvar hareketlerini, FPRNA ile değerlendirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise duvar hareketleri gated SPECT ile değerlendirildi. Bisi G ve arkadaşlarının (12) çalışmasında, nitrat infüzyonu sonrası hareketleri düzelen segment sayısının daha fazla olmasının sebebi değerlendirme yöntemindeki bu farklılık olabilir.

Nitratlar, dinlenme ve egzersiz anında bölgesel miyokardial perfüzyonu iyileştirerek, bölgesel ve global sol ventrikül fonksiyonunu da düzeltirler (11). Nitrat verilmesinden sonra hareketi bozulmuş alanlarda kontraktıl rezervin ortaya çıkması, kalbin yükündeki azalma ve kollateral kan akımındaki artış ile açıklanabilir (122).

Bizim bu çalışmadaki amacımız TMZ'nin HM'un tespitindeki etkinliğini, akut TMZ sonrası ve nitrat infüzyonu sonrası elde edilen Tc-99m-tetrofosmin gated SPECT görüntülerini kantitatif olarak karşılaştırmak, ayrıca nitrat infüzyonu ve TMZ sonrasında sol ventrikül duvar hareketlerini değerlendirmektir. Çalıştığımız hastaların revaskülarizasyon sonrası duvar hareketlerinin veya perfüzyonlarının durumu ile ilgili verilen elimizde olmaması ve canlılık için tanı kriterimizin (gold standart) bulunmaması çalışmamızın kısıtlamalarıdır. Nitrat ve TMZ sonrası yapılan perfüzyon çalışmalarında tüm segmentlerin kantitatif analizi arasındaki uyum % 67, canlı segmentlerin belirlenmesindeki uyum ise % 87 olarak bulunmuştur. Bu nedenle HM'nin tespitinde, nitrat infüzyonu daha iyi olarak bulunmakla birlikte, akut TMZ sonrası yapılan perfüzyon görüntülemenin HM' un tespiti amacıyla, özellikle hemodinamik parametreleri kötü olan hastalarda kullanılabilceği sonucuna vardık.

VI. SONUÇLAR

Kronik KAH olan ve sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda, canlılığı değerlendirmede nitrat ve TMZ sonrası elde edilen çalışmalar arasındaki uyum % 87 olarak bulunmuştur. Tüm segmentler değerlendirildiğinde, nitrat sonrası ortalama aktivite tutulumu TMZ sonrası elde edilen ortalama aktivite tutulumlarından yüksek olarak bulunmuştur ($p<0.05$).

TMZ sonrası yapılan gated SPECT çalışması ile karşılaştırıldığında, nitrat sonrası yapılan gated SPECT çalışmasında, daha fazla segmentin hareketlerinde düzelme olduğu izlendi. Ayrıca hastaların hemodinamik parametrelerinde ve EF'larında TMZ sonrası belirgin artış izlenmemiştir.

HM'nin tespitinde; hem hareketleri düzelen segment sayısının, hem de tüm segmentlerin ortalama aktivite tutulum oranlarının, TMZ çalışmasına göre daha fazla olması nedeniyle, nitrat infüzyonu daha iyi olarak bulunmuştur. Ancak, akut TMZ

sonrası Tc-99m-tetrofosmin görüntülemenin, özellikle hemodinamik parametreleri kötü olan hastalarda, HM'un tespiti amacıyla klinik olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.



VII. ÖZET

MI geçiren hastalarda, canlı miyokard dokusunun araştırılması amacıyla nitrat infüzyonu ve akut TMZ sonrası Tc-99m-tetrofosmin gated SPECT yaparak sonuçları karşılaştırıldı.

Çalışmaya revaskularizasyon işlemi planlanan, MI geçirmiş 30 hasta alındı. Hastalara ayrı günlerde bazal, nitrat infüzyonu ve akut TMZ sonrası Tc-99m-tetrofosmin gated SPECT yapıldı. Perfüzyon görüntülerinden elde edilen veriler kantitatif olarak, hareket görüntüleri ise görsel olarak skorlandı. Maksimum aktivitenin % 55'inden fazlasını tutan segmentler ile normal hareket eden veya hipokinetik olan segmentler canlı olarak yorumlandı. Elde edilen veriler "paired samples" ve "chi-square" testleri ile değerlendirildi.

Bazal çalışmada cansız olarak değerlendirilen 206 segmentin 41'i (% 19.9), nitrat sonrası canlı olarak değerlendirilirken, TMZ sonrası 42 segment (% 20) canlı olarak değerlendirildi. Nitrat sonrası 117 segmentin (% 30) hareketleri düzelirken, TMZ

sonrası 43 segmentin (% 10) hareketlerinde düzelme izlendi. Nitrat sonrası hesaplanan sol ventrikül EF'larında bazal çalışmaya göre anlamlı (% 36.5±11.3, % 42.1±12.7, p<0.05) bir artış izlenirken, TMZ sonrası anlamlı bir değişiklik izlenmedi (% 36.5±11.3, % 38.3±10.9, p>0.05). Ayrıca, nitrat infüzyonu sonrası hastaların kan basınçlarında düşme izlenirken, akut TMZ sonrası hastaların hemodinamik parametrelerinde anlamlı değişiklik gözlenmedi.

TMZ ve nitrat çalışmalarının perfüzyon görüntülerinin, canlılığı belirlemedeki uyumu % 87 olarak hesaplandı. HM'nin tespitinde; hem hareketleri düzelen segment sayısının, hem de tüm segmentlerin ortalama aktivite tutulum oranlarının, TMZ çalışmasına göre daha fazla olması nedeniyle, nitrat infüzyonu daha iyi olarak bulunmuştur. Ancak, akut TMZ sonrası Tc-99m-tetrofosmin görüntülemenin, özellikle hemodinamik parametreleri kötü olan hastalarda kullanılabileceği sonucuna vardık.

SUMMARY

With the aim of investigating of the myocardial viability on the patients with MI, the results obtained from Tc-99m-tetrofosmin gated SPECT following the nitrate infusion and acute TMZ were compared.

For this study, 30 patients who had MI and were be planned of revascularization process were taken. The patients were applied Tc-99m-tetrofosmin gated SPECT basally and following nitrate infusion and acute TMZ separately each day. The data from perfusion were quantitatively evaluated whilst wall motion images were visually scored. The segments having more than 55% of maximum activity and moving normally or being hypo-kinetic were concluded as viable. The data obtained were statistically evaluated by “t” and “chi-square” tests.

While the 41 segments (19.9%) of non-viable 206 segments from the basal study were considered as viable after nitrate study, 42 segments (20%) were considered as viable after TMZ study. While the wall motions of 117 segments improved in the nitrate study, wall-motions of 43 segments improved in the TMZ study. Although there were more significant increases ($36.5\% \pm 11.3$, $42.1\% \pm 12.7$, $p < 0.05$) in the post-nitrate left ventricle EFs than basal study, no significant changes ($36.5\% \pm 11.3$, $38.3\% \pm 10.9$,

p>0.05) occurred in the TMZ study. Moreover, while the blood pressures of the patients decreased after nitrate, the hemodynamic parameters of patients did not change significantly after acute TMZ.

The concordance of perfusion images from TMZ and nitrate studies in determining the myocardial viability was calculated as 87%. In the evaluation of HM, nitrate infusion was found better since both the number of segments whose wall-motions improved and the mean activity uptake ratios of all segments were many more than the results of TMZ studies. However, it was concluded that post-TMZ Tc-99m-tetrofosmin imaging can be especially useful for the patients whose hemodynamic parameters are not well.



Ek Tablo 1. Çalışmaya alınan hastaların özellikleri.

İsim	Yaş	Cins.	MI	Anjiyografi Bulguları	Duvar hareket bozukluğu
MA	73	E	İ	RCA % 90, LAD % 50	PB3
ÖA	65	E	AS	LAD % 90	A3, Aİ3, AA3
NB	75	E	İ	RCA % 100, LAD % 50	PB3
HE	68	E	A	LAD % 70	Aİ4, AL 4
OŞ	50	E	A	LAD % 70, CFX % 80	AP2, AA.2
HY	46	E	AL	LAD % 60	SP3, AP4, Aİ4, AL4
YÖ	57	K	A	LAD % 100	AA3, AL3
YU	52	E	İ	RCA % 100, LMCA % 50	PB4, PL4, AL3, Aİ4
İS	46	E	İL	RCA % 100, CFX % 70	PL4, PB4
FY	67	K	A	RCA % 90, LAD % 95, CFX % 90	AL4, AP4, Aİ4
İÖ	58	E	AS	LAD' % 100, RCA % 100	A3, İ3, Aİ3, AP4
MK	55	E	AS	LAD % 70, CFX % 80	AP4, AL3
SD	75	E	A	LAD % 98, RCA % 70, CFX % 60	AA4, AP4, Aİ4, SP4
MK	69	E	İL	CFX % 100, RCA % 50	AP3, PL2, İ3
SD	60	E	AS	LAD % 80	AP4
HT	55	K	AS	CFX % 80, RCA % 90, LAD % 80	AL3, Aİ3 ve AP3
İK	59	E	A	LAD % 80	AL4, AP4, Aİ4
NK	66	E	A	LAD % 70, CFX % 50	Aİ2, AP2, AL2
AÇ	70	E	İ	LAD % 100, RCA % 100, CFX % 60	A2, L2, SP2, İ2, AP2
DE	65	E	AS	RCA % 70, CFX % 80, LAD % 90	AB2, SP2, PL2, AL3, AP4
KŞ	57	E	A	LAD % 50, CFX % 70, RCA % 70	AB2, AL3, AP2, SP2, İ2
FT	70	K	L	CFX % 90	PL3, AL3
MÖ	61	E	A	LAD % 100	Aİ3, AP3, AL3, A3
HD	58	E	AS	LAD % 80	İ4, AB4, AL4, AP4
Yİ	40	E	AS	LAD % 70	AL3, AP3
HÇ	60	K	AS	LAD % 100, CX % 70	AP4, Aİ4, AA4, L3
HK	71	E	AL	RCA % 80, CX % 100, LAD % 80	İ3, AP4, AL4, PL2
HT	60	E	İ	RCA % 100, CX % 70, LAD % 50	PB2, İ2, SP2, PB2
AG	62	E	A	LAD % 90	AP3, AL3, Aİ3
YU	55	E	İ	RCA % 100	PB3, AL3, SP3, AP4

AP: Apeks, **Aİ:** Apikal inferior, **AL:** anterolateral, **İ:** İnférieur, **A:** Anterior, **L:** Lateral, **AS:** Anteroseptal, **PB:** Posterobazal, **AA:** Apikal anterior, **AB:** Anterobazal, **SP:** Septum, **2:** hipokinetik, **3:** Akinetik, **4:** Diskinetik

VIII. KAYNAKLAR

1. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;10:1465.
2. Dilsizian V, Bonow RO. Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium. *Circulation* 1993;87:1-20.
3. Tamaki N, Kawamoto M, Tamadura E, et al. Prediction of reversible ischemia after revascularization: Perfusion and metabolic studies with positron emission tomography. *Circulation* 1995;91:1694-1705.
4. Bergman SR. Use and limitations of metabolic tracers labeled with positron-emitting radionuclides in identification of viable myocardium. *J Nucl Med* 1994;35(Suppl):15S-22S.

5. Rozanski A, Berman DS, Gray R, et al. Use of thallium-201 redistribution scintigraphy in the preoperative differentiation of reversible and nonreversible myocardial asynergy. *Circulation* 1981;64:936-944.
6. Dilsizian V, Arrighi JA, Diodati JG, et al. Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. Comparison of Tc-99m sestamibi with thallium reinjection and (F-18) fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1994;89:578-587.
7. He ZX, Darcourt J, Guignier A, et al. Nitrates improve detection of ischemic but viable myocardium by thallium-201 reinjection SPECT. *J Nucl Med* 1993;34:1472-1477.
8. Sciagra R, Bisi G, Santoro GM, et al. Comparison of baseline-nitrate technetium-99m sestamibi with rest-redistribution thallium-201 tomography in detecting viable hibernating myocardium and predicting postrevascularization recovery. *J Am Coll Cardiol* 1997;30 (2):384-391.
9. Flotats A, Carrio I, Estorch M, et al. Nitrate administration to enhance the detection of myocardial viability by technetium-99m tetrofosmin single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1997;24(7):767-773.
10. Bisi G, Sciagra R, Santoro GM, et al. Sublingual isosorbide dinitrate to improve Tc-99m teboraxime perfusion defect reversibility. *J Nucl Med* 1994;35:1274-1278.
11. Abrarams J. Hemodynamic effect of nitroglycerin and long-acting nitrates. *Am heart J* 1985;110:216-224.
12. Bisi G, Sciagra R, Santoro GM, et al. Tc-99m-sestamibi imaging with nitrate infusion to detect viable hibernating myocardium and predict postrevascularization recovery. *J Nucl Med* 1995;36:1994-2000.

13. Stollfuss JC, Haas F, Matsunari I, et al. Tc-99m tetrofosmin SPECT for prediction of functional recovery defined by MRI in patients with severe left ventricular dysfunction: Additional value of gated SPECT. *J Nucl Med* 1999;40:1824-1831.
14. Mochizuki T, Murase K, Tanaka H, et al. Assessment of left ventricular volume using ECG-gated SPECT with Tc-99m-MIBI and Tc-99m-tetrofosmin. *J Nucl Med* 1997;38:53-57.
15. Ciavolella M, Greco C, Tavolaro R, et al. Acute oral trimetazidine administration increases resting Tc-99m sestamibi uptake in hibernating myocardium. *J Nucl Cardiol* 1998;5:128-133.
16. Spadafora M, Cuocolo A, Golia R, et al. Effect of trimetazidine on Tc-99m-tetrofosmin uptake in patients with coronary artery disease. *Nucl Med Com* 2000;21:49-54.
17. Pasquet A, Robert A, D'Hont AM, et al. Prognostic value of myocardial ischemia and viability in patients with chronic left ventricular ischemic dysfunction. *Circulation* 1999;100:141-148.
18. Dilsizian V, Arrighi JA. Myocardial viability in chronic coronary artery disease: Perfusion, metabolism and contractile reserve. In: Gerson MC (eds), *Cardiac Nuclear Medicine*. WB Saunders, Cincinnati, Ohio 1997, pp 143-191.
19. Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch Pathol* 1960;70:68-78.
20. Weis JL, Weisfeldt ML, Mason SJ, et al. Evidence of Frank-Starling effect in man during severe semisupine exercise. *Circulation* 1979;59:655-673.
21. Opie LH, Hesse B. Radionuclide tracers in the evaluation of resting myocardial ischaemia and viability. *Eur J Nucl Med* 1997;24:1183-1193.
22. Bolli R. Mechanism of myocardial stunning. *Circulation* 1990;82:723-738.

23. Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanism of myocardial stunning. *Physiological Reviews* 1999;79:609-634.
24. Kloner RA, Bolli R, Marban E, et al. Medical and cellular implications of stunning, hibernation and preconditioning. *Circulation* 1998;97:1848-1867.
25. Heusch G. Hibernating myocardium. *Physiological Reviews* 1999;78:1055-1085.
26. Vanoverschelde JL, Wijns W, Borgers M, et al. Chronic myocardial hibernation in humans. *Circulation* 1997;95:1961-1971.
27. Camici PG, Wijns W, Borgers M. Pathophysiological mechanisms of chronic reversible left ventricular dysfunction due to coronary artery disease (hibernating myocardium). *Circulation* 1997;96:3205-3214.
28. Tennant R, Wiggers CJ. The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 1935;112:351-361.
29. Rahimtoola S. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for stable angina. *Circulation* 1985;72(suppl V):123-135.
30. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, et al. Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion evidence that myocardial stunning is a manifestation of reperfusion injury. *Circ Res* 1989;65:607-622.
31. Kusuoka H, Porterfield JK and Weisman HF. Pathophysiology and pathogenesis of stunned myocardium: Depressed Ca^{+2} activation of contraction as a consequence of reperfusion-induced cellular calcium overload in ferret hearts. *J Clin Invest* 1987;79:950-961.
32. Marban E, Koretsune Y, Corretti M. Calcium and its role in myocardial cell injury during ischemia and reperfusion. *Circulation* 1989;80 (suppl IV):17-22.

33. Rahimtoola S. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211-221.
34. Heyndrickx GR, Millard RW and Mc Ritchie RJ. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary occlusions in conscious dogs. *J Clin Invest* 1975;56:978-985.
35. Matsuzaki M, Gallagher KP, Kemper WS, et al. Sustained regional dysfunction produced by prolonged coronary stenosis: Gradual recovery after reperfusion. *Circulation* 1983;68:170-182.
36. Schulz R, Rose J, Martin C, et al. Development of short-term myocardial hibernation: its limitation by the severity of ischemia and inotropic stimulation. *Circulation* 1993;88:684-695.
37. Neely JR, Rovetto MJ, Oram JF. Myocardial utilization of carbohydrate and lipids. *Prog Cardiovasc Dis* 1972;15:289-298.
38. Young LH, Renfu Y, Russel R, et al. Low-flow ischemia leads to translocation of canine heart GLUT-4 and GLUT-1 glucose transporters to the sarcolemma in vivo. *Circulation* 1997;95:415-422.
39. Lopaschuk GD and Stanley WC. Glucose metabolism in the ischemic heart. *Circulation* 1997;95:313-315.
40. Marinho NVS, Keogh BE, Costa DC. Pathophysiology of chronic left ventricular dysfunction: New insights from the measurement of absolute myocardial blood flow and glucose utilization. *Circulation* 1996;93:734-744.
41. Ross J Jr. Myocardial hibernation, stunning or both ? In: Heusch G, Schulz R, eds. *New Paradigms Coronary Artery Disease: Hibernation, Stunning, Preconditioning*. New York, NY: Springer 1996, pp 42-44.
42. Ausma J, Schaart G, Thone F, et al. Chronic ischemic viable myocardium in man: aspects of dedifferentiation. *Circulation* 1995;4:29-37.

43. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA, et al. Preconditioning with ischemia: A delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;75:1124-1136.
44. Murry CD, Richard VJ, Reimer KA, et al. Ischemic preconditioning slows energy metabolism and delays ultrastructural damage during a sustained ischemic episode. *Circ Res* 1990;66:913-931.
45. Dakik HA, Howell JF, Lawrie GM, et al. Assessment of viability with Tc-99m-sestamibi tomography before coronary bypass graft surgery: Correlation with histopathology and postoperative improvement in cardiac function. *Circulation* 1997;96:2892-2898.
46. Depre C, Vanoverschelde JLJ, Taegtmeyer. Glucose for the heart. *Circulation* 1999;99:578-588.
47. Camici P, Ferrannini E, Opie LH. Myocardial metabolism in ischemic heart disease: Basic principles and application to imaging by positron emission tomography. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;32:217-222.
48. Phelps ME, Schelbert HR, Mazziotta JC. Positron computer tomography for studies of myocardial and cerebral function. *Ann Intern Med* 1983;98:339-345.
49. Tillsch JH, Brunken R, Marshall R, et al. Reversibility of cardiac wall motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986;314:884-888.
50. Bonow RO. Assessment of myocardial viability in hibernating myocardium. In: Murray IPC, Ell PJ (eds), *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. WB Saunders, London 1994, pp 1119-1217.
51. Bonow RO. Identification of viable myocardium. *Circulation* 1996;94:2674-2680.
52. Maddahi J, Schelbert H, Brunken R, et al. Role of thallium -201 and PET imaging evaluation of myocardial viability and management of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Nucl Med* 1994;35:707-715.

53. Wijns W, Vatner SF, Camici PG. Hibernating myocardium. *N Engl J Med* 1998;339:173-254.
54. Camici P. Positron emission tomography and myocardial imaging. *Heart* 2000;83:475-480.
55. Weis ES, Hoffman EJ, Phelps ME, et al. External detection and visualization of myocardial ischemia with C-11 substrates in vivo and in vitro. *Circ Res* 1976;39:24-32.
56. Schon HR, Schelbert HR, Robinson G, et al. C-11 labeled palmitic acid for the noninvasive evaluation of regional myocardial fatty acid metabolism with positron emission tomography. *Am Heart J* 1982;103:532-561.
57. Tamaki N, Koichi M, Kuge Y, et al. The role of fatty acids in cardiac imaging. *J Nucl Med* 2000;41:1525-1534.
58. Armbrecht JJ, Buxton DB and Schelbert HR. Validation of C-11 acetate as a tracer for noninvasive assessment of oxidative metabolism with positron emission tomography in normal, ischemic postischemic and hyperemic canine myocardium. *Circulation* 1990;81:1594-1603.
59. Gropler RJ, Geltman EM, Sampathkumaran K, et al. Comparison of carbon-11 acetate with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for delineating viable myocardium by positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1587-1596.
60. Knapp FF Jr and Kropp J. Iodine-123-labeled fatty acids for myocardial single photon emission tomography: Current status and future perspectives. *Eur J Nucl Med* 1995;22:361-381.
61. Reske SN, Sauer W, Machulla HJ, et al. 15 (p-(I-123)-pentadecanoic acid as a tracer of lipid metabolism: Comparison with (C-14) palmitic in murine tissues. *J Nucl Med* 1984;25:1334-1342.

62. Reske SN, Biersack HJ, Lackner K, et al. Assessment of regional myocardial uptake and metabolism of ω -(p-I-123-iodophenyl)-pentadecanoic acid with serial single-photon emission tomography. *J Nucl Med* 1982;23:249-253.
63. Murray G, Schad N, Ladd W, et al. Metabolic cardiac imaging in severe coronary disease: Assessment of viability with iodine-123-iodophenyl-pentadecanoic acid and multicrystal camera and coronary relation with biopsy. *J Nucl Med* 1992;33:1269-1277.
64. Kobayashi H, Kusakabe K, Momose M, et al. Evaluation of myocardial perfusion and fatty acid uptake using a single injection of iodine-123-BMIPP in patients with acute coronary syndrome. *J Nucl Med* 1998;39:1117-1122.
65. Kudoh T, Tadamura E, Tamaki N, et al. Iodinated free fatty acid and Tl-201 uptake in chronically hyperperfused myocardium: Histologic correlation study. *J Nucl Med* 2000;41:293-296.
66. Weich HF, Straus HW and Pitt B. The extraction of thallium ions in muscle. *Circulation* 1977;56:188-195.
67. Gerson MC, Mc Goron A, Roszell N, Biniakiewicz D and Milard RW. Myocardial perfusion imaging: Radiopharmaceuticals and tracer kinetics. In: Gerson MC (eds), *Cardiac Nuclear Medicine*. WB Saunders, Cincinnati, Ohio 1997, pp 3-27.
68. Leppo JA. Myocardial uptake of thallium and rubidium during alterations in perfusion and oxygenation in isolated rabbit hearts. *J Nucl Med* 1987;28:878-883.
69. Gibson RS, Watson DD, Taylor GJ, et al. Prospective assessment of regional myocardial perfusion before and after coronary revascularisation surgery by quantitative thallium-201 scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:804-813.
70. Manyari DE, Knudtson M, Kloiber R, et al. Sequential thallium-201 myocardial perfusion studies after successful percutaneous transluminal coronary artery

- angioplasty: Delayed resolution of exercise-induced scintigraphic abnormalities, *Circulation* 1988;77:86-95.
71. Gutman J, Berman DS, Freeman M, et al. Time to completed redistribution of thallium-201 exercise myocardial scintigraphy: Relationship to degree of coronary artery stenosis. *Am Heart J* 1983;106:989-995.
 72. Yang LD, Berman DS, Kiat H, et al. The frequency of late reversibility in SPECT Tl-201 stress-redistribution studies. *J Am Coll Cardiol* 1989;15:334-340.
 73. Kiat H, Berman DS, Maddahi J, et al. Late reversibility of tomographic myocardial thallium-201 defects: An accurate marker of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1456-1463.
 74. Dilsizian V, Rocco TP, Freedman NM, et al. Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med* 1990;323:141-148.
 75. Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, et al. Identification of viable myocardium in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with F-18 fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1991;83:26-27.
 76. Fam WM, McGregor M. Effect of nitroglycerin and dipyridamole on regional coronary resistance. *Circ Res* 1986;22:649-659.
 77. Brown BG, Bolson R, Petersen RB, et al. The mechanism of nitroglycerin action: Stenosis vasodilatation as a major component of drug response. *Circulation* 1981;64:1089-1097.
 78. He ZX, Medrano R, Hays JT, et al. Nitroglycerin-Augmented Tl-201 reinjection enhances detection of reversible myocardial hypoperfusion. *Circulation* 1997;95:1799-1805.

79. Ragosta M, Beller GA, Watson DD, et al. Quantitative planar rest-redistribution Tl-201 imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary by-pass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation* 1993;87:1630-1641.
80. Dilsizian V, Perrone-Filardi P, Arrighi JA, et al. Concordance and discordance between rest-redistribution-reinjection thallium imaging for assessing viable myocardium: Comparison with metabolic activity by positron emission tomography. *Circulation* 1993;88:941-952.
81. Piwnica-Worms D, Kronauge JF, Holman BL, et al. Uptake and retention of hexakis (2-methoxyisobutyl isonitrile) technetium(1) in cultured chick myocardial cell. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. *Circulation* 1990;82:1826-1838.
82. 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.
83. Okada RD, Glover D, Gaffney T, et al. Myocardial kinetics of Tc-99m-hexakis-2-methylpropyl-isonitrile. *Circulation* 1988;77:491-502.
84. Li QS, Frank TL, Franceschi D, et al. Tc-99m methoxyisobutyl isonitrile (RP30) for quantification of myocardial ischemia and reperfusion in dogs. *J Nucl Med* 1988;29:1539-1547.
85. Udelson JE, Coleman PS, Metherall J, et al. Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction: Comparison of resting scintigraphy with Tl-201 and Tc-99m sestamibi. *Circulation* 1994;89:2552-2561.
86. Dakik HA, Howell JF, Lawrie GM, et al. Assessment of myocardial viability with Tc-99m-sestamibi tomography before coronary bypass graft surgery: Correlation

- with histopathology and postoperative improvement in cardiac function. *Circulation* 1997;96:2892-2898.
87. Maurea S, Cuocolo A, Soricelli A, et al. Enhanced detection of viable myocardium by Tc-99m-MIBI imaging after nitrate administration in chronic coronary artery disease. *J Nucl Med* 1995;36:1945-1952.
88. Rigo P, Braat S. Radiopharmaceuticals for the study of the heart. In: Murray IPC, Ell PJ (eds), *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. WB Saunders, London 1994, pp 1059-1068.
89. Arbab AS, Koizumi K, Toyoma K, et al. Tc-99m-tetrofosmin, Tc-99m-MIBI and Tl-201 uptake in rat myocardial cells. *J Nucl Med* 1998;39:266-271.
90. Sinusas AJ, Shi QX, Saltzberg MT, et al. Tc-99m tetrofosmin to assess myocardial blood flow: Experimental validation in an intact canine model of ischemia. *J Nucl Med* 1992;35:664-702.
91. Glover DK, Ruiz M, Allen TR, et al. Myocardial uptake of Tc-99m tetrofosmin in canine models of coronary occlusion and reperfusion. *Circulation* 1993;88:441-453.
92. Kelly JD, Forster AM, Higley B, et al. Tc-99m Tetrofosmin as a new radiopharmaceutical for myocardial imaging. *J Nucl Med* 1993;34:222-227.
93. Matsunari I, Fujino S, Taki J, et al. Myocardial viability assessment with Technetium-99m-tetrofosmin and Thallium-201 reinjection in coronary artery disease. *J Nucl Med* 1995;36:1961-1967.
94. Nicolai E, Cuocolo A, Acampa W, et al. Exercise-rest Tc-99m tetrofosmin SPECT in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction: direct comparison with Tl-201 reinjection. *J Nucl Cardiol* 1999;6:270-277.

95. Moragas G, Gonzalez JM, Buxeda M, et al. Stres and rest myocardial SPET quantification with Tl-201 and Tc-99m-tetrofosmin: a comparison. *Nucl Med Commun* 1998;19:633-673.
96. Matsunari I, Boning G, Ziegler SI, et al. Attenuation-corrected 99mTc-tetrofosmin SPECT in detection of viable myocardium: comparison with PET using 18F-fluorodeoxyglucose. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:927-962.
97. Flotats A, Carrio I, Estorch M, et al. Evaluation of myocardial viability using perfusion cardiac SPECT. Tl-201 rest/redistribution, Tl-201 rest/reinjection and Tc-99m tetrofosmin rest/postnitrate. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:45-52.
98. Flotats A, Carrio I, Estorch M, et al. Nitrate administration to enhance the detection of myocardial viability by technetium-99m tetrofosmin SPECT. *Eur J Nucl Med* 1997;24:767-773.
99. Derebek E, Kozan O, Durak H, et al. Sublingual nitrate plus Tc-99m tetrofosmin infusion in the detection of severely ischaemic but viable myocardium: A comparative study with stress, redistribution, reinjection and late redistribution Tl-201 imaging. *Nuc Med Comm* 1996;17:864-871.
100. Faber TL. Tomographic imaging. In: Gerson MC (eds), *Cardiac Nuclear Medicine*. WB Saunders, Cincinnati, Ohio 1997, pp 53-80.
101. Perrone FP, Bacharach SL, Dilsizian V. Regional left ventricular wall thickening: relation to regional uptake of F-18 FDG and Tl-201 in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Circulation* 1992;86:1125-1137.
102. Duncan BH, Ahlberg AW, Levine Mg, et al. Comparison of electrocardiographic-gated technetium-99m sestamibi SPECT imaging and rest-

- redistribution thallium-201 in the prediction of myocardial viability. *Am J Cardiol* 2000;85:680-684.
103. Bavelaar-Croon CDL, Atsma DE, Van Der Wall EE, et al. The additive value of gated SPET myocardial perfusion imaging in patients with known and suspected coronary artery disease. *Nucl Med Comm* 2001;22:45-55.
104. Wahba FF, Bavelaar-Croon CD, Baur LH, et al. Detection of residual wall motion after sustained myocardial infarction by gated Tc-99m-tetrofosmin SPECT: a comparison with echocardiography. *Nucl Med Comm* 2001;22(2):175-182.
105. Helfant RH, Pine R, Meister SG, et al. Nitroglycerin to unmask reversible asynergy: Correlation with post coronary bypass ventriculography. *Circulation* 1974;50:108-117.
106. Horn HR, Teicholz LE, Cohn PF, et al. Augmentation of left ventricular contraction pattern in coronary artery disease by an inotropic catecholamine: The epinephrine ventriculogram. *Circulation* 1974;49:1063-172.
107. Afridi I, Kleiman NS, Raizner A, et al. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation: optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:663-670.
108. Senior R, Glenville B, Basu S, et al. Dobutamine echocardiography and thallium-201 imaging predict functional improvement after revascularisation in severe ischaemic left ventricular dysfunction. *Br Heart J* 1995;74:358-367.
109. Pace L, Perrone-Filardi P, Storto G, et al. Prediction of improvement in global left ventricular function in patients with chronic coronary artery disease and impaired left ventricular function: Rest Tl-201 SPECT versus low-dose dobutamine echocardiography. *Eur J Nucl Med* 2000;27(12):1740-1746.

110. Lewandowski ED. Metabolic mechanisms associated with antianginal therapy. *Circ Research* 2000;86(5):487-493.
111. Lopaschuk GD, Belke DD, Gamble J, et al. Regulation of fatty acid oxidation in mammalian heart in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1994;1213:263-276.
112. Kennedy JA, Horowitz JD. Effect of trimetazidine on carnitine palmitoyltransferase-1 in rat heart. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998;12:359-363.
113. Kantor PF, Lucien A, Kozak R, Lopaschuk GD. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Resarc* 2000;86:580-581.
114. Mody FV, Sing BN, Mohiuddin IH, et al. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1998;82(5A):42-49.
115. Veitch K, Maisin L, Hue L, et al. Trimetazidine effect on the damage to mitochondrial functions caused by ischemia and reperfusion. *Am J Cardiol* 1995;76:25-30. De Maison L, Fantini E, Sentex E, et al. In vitro influence on heart mitochondrial function. *Am J Cardiol* 1995;76:31-37.
116. Guarnieri C, Muscari C. Beneficial effects of trimetazidine on mitochondrial function and superoxide production in cardiac muscle of monocrotaline-treated rats. *Biochem Pharmacol* 1988;24:4685-4693.
117. Renaud JF. Internal pH, Na(+) and Ca(++) regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 1988;1:677-686.
118. Demasion L, Fantini E, Sentex E, et al. Trimetazidine: in vitro influence on heart mitochondrial function. *Am J Cardiol* 1995;76:31-37.

119. Gunning MG, Anagnostopoulos C, Davies G, et al. Simultaneous assessment of myocardial viability and function for the detection of hibernating myocardium using ECG-gated Tc-99m-tetrofosmin emission tomography: A comparison with Tl-201 emission tomography combined with cine magnetic resonance imaging. *Nucl Med Comm* 1999;20:209-214.
120. Grynberg A. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation. *J Moll Cell Cardiol* 1994;26:949-958.
121. Preckel B, Kojda G, Schlack W, et al. Inotropic effects of glyceryl trinitrate and spontan NO donors in dog heart. *Circulation* 1997;96(8):2675-2682.
122. Fujita M, Yamanishi K, Hiral F, et al. Significance of collateral circulation in reversible left ventricular asynergy by nitroglycerin in patients with relatively recent myocardial infarction. *Am Heart J* 1990;120:521-528.