

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

TİP 2 DİABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA
MİYOKARD PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ İLE
MİYOKARD PERFÜZYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. DİLEK BATOK

Tez Danışmanı
YRD. DOÇ. DR. F. GÜL GÜMÜŞER

Manisa, 2007

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Nükleer Tıp Anabilim Dalı

TİP 2 DİABETES MELLİTUS'LU HASTALARDA
MİYOKARD PERFÜZYON SİNTİGRAFİSİ İLE
MİYOKARD PERFÜZYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
DR. DİLEK BATOK

Tez Danışmanı
YRD. DOÇ. DR. F. GÜL GÜMÜŞER

Manisa, 2007

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteğini gördüğüm, eğitimimde değerli katkıları olan , tezimin hazırlanmasında her aşamada bana yardımcı olan sayın hocalarım Prof. Dr. Elvan Sayıt Bilgin'e ve Yrd.Doç. Dr. F. Gül Gümüşer'e;

Uzmanlık eğitimimin ilk yılında birlikte çalışma fırsatı bulabildiğim, bana bu mesleği sevdiren değerli hocam Prof. Dr. Hatice Durak başta olmak üzere tüm Dokuz Eylül Üniversitesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı öğretim üyelerine;

Tezimin hazırlanmasında yardımları olan Doç. Dr. Zeliha Hekimsoy'a, Uz. Dr. Sabriye Özkaya Kafesçiler'e, Doç. Dr. Gönül Dinç'e;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm bölüm arkadaşlarıma;

teşekkür ederim.

Sevgisi ve dostluğu ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Dr. Tümay Batok'a, çalışmalarım sırasında benden ayrı kalarak büyük özveride bulunan biricik kızım Dilay'a ve her zaman bana destek olan aileme;

sevgilerimle...

ÖNSÖZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

GİRİŞ

1

GENEL BİLGİLER

2

1. Diabetes Mellitus

2

2. Kalbin anatomisi-Fizyolojisi

9

3. Koroner Arter Hastalığı

15

4. Koroner Arter Hastalığına Tanısal Yaklaşım

22

5. Koroner Arter Hastalığı Tanısında kullanılan
Radyonüklid Yöntemler

25

6. Kardiyak Stres Amacıyla Kullanılan Testler

31

III. GEREÇ VE YÖNTEM

36

IV. BULGULAR

41

V. TARTIŞMA

47

VI. ÖZET

51

VII. İNGİLİZCE ÖZET

53

VIII. EKLER

55

IX. KAYNAKLAR

58

I. GİRİŞ

Ateroskleroz ve aterosklerotik kalp hastalığı riski diabetlilerde normal popülasyona göre daha sıktır, daha erken yaşta görülmektedir ve prognozu daha kötüdür (1). Koroner arter hastalığı olan ve diabet teşhisi konmamış erkeklerin %37'sinde, kadınların %42'sinde glukoz yükleme testlerinin anormal sonuçlandığı bilinmektedir (2). Ayrıca diabetlilerde nöropati nedeniyle, göğüs ağrısı olmaksızın miyokard perfüzyon sintigrafisinde (MPS) stresin indüklediği perfüzyon defektleri, yani sessiz miyokardial iskemi de sıktır (3).

Diabetlilerde aterosklerozun hızlanmasının nedeni bilinmemekle birlikte, sebepleri muhtemelen multifaktöriyeldir. Ateroskleroz riskinin yüksek olması nedeniyle, vasküler hastalık için yüksek risk faktörleri ciddi olarak tedavi edilmelidir. Sigarayı bırakmaları önerilmeli, hipertansiyon mevcutsa dikkatli tedavi edilmeli, diabetlilerde daha sık görülen hiperlipidemi düşürülmelidir. Hipergliseminin kontrolü ile genellikle lipid düzeyleri de düşmektedir (1,2).

Bu çalışmada amacımız, göğüs ağrısı olan veya olmayan diabetli hastaları koroner arter hastalığı (KAH) varlığı yönünden MPS ile değerlendirerek KAH'ı erken tanıyabilmek ve perfüzyon defekti tespit edilenlerde eşlik eden klinik özellikleri belirleyebilmektir. Böylece klinisyene, diabetli hastalarda KAH'ın önlenmesi ve tedavisi konusunda yardımcı olabilmektir.

Bu amaçla; önceden bilinen KAH'ı olmayan ve kliniğimize göğüs ağrısı semptomu ile, veya göğüs ağrısı semptomu olmaksızın mevcut risk faktörleri nedeniyle miyokard iskemisi araştırılmak üzere gönderilmiş Tip 2 diabetli hastalarda, MPS ile miyokard perfüzyonunu değerlendirdik.

Bu hastalarda mevcut diabetin süresi, tedavi tipi, glukolize hemoglobin (HbA1c) düzeyleri, diabetik komplikasyonları ve KAH'a yönelik risk faktörleri sorgulandı ve laboratuvar verileri değerlendirildi. Hastaların tüm klinik özellikleri miyokard perfüzyon sintigrafisi sonuçları ile karşılaştırıldı. Perfüzyon defekti ile ilişkili klinik özellikler belirlenmeye çalışıldı.

II. GENEL BİLGİLER

1. DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus (DM) insülin sekresyonu, insülinin etkileri veya her ikisindeki bozukluklardan kaynaklanan hiperglisemi ile seyreden metabolik bir hastalıktır. Genellikle poliüri, polidipsi, polifaji gibi hiperglisemiye bağlı semptomlar görülür. Tip 1 DM direk olarak akut metabolik komplikasyonlarla, Tip 2 DM ise uzun yıllar asemptomatik olarak seyredip kronik komplikasyonlarla karşımıza çıkabilir (4).

Diabete eşlik eden metabolik bozukluk pek çok organı ilgilendiren fizyopatolojik değişikliklere ve buna bağlı olarak kişi ve toplum üzerinde ciddi bir sağlık yüküne neden olmaktadır. Gelişmiş ülkelerde son dönem böbrek hastalığının, travmaya bağlı olmayan alt ekstremitte amputasyonlarının, ve erişkin körlüklerinin en başta gelen nedeni diabetes mellitustur (5,6,7). Ayrıca aterosklerotik kalp hastalığı diabetlilerde normal popülasyona göre 2-10 kat, miyokard infarktüsü de 2 kat daha fazla görülür (4). DM giderek artan sıklığı ile dünya çapında başta gelen morbidite ve mortalite sebebi olmaya aday görünmektedir (8,9).

Diabetes mellitusun etiyolojik sınıflaması (10)

1) **Tip 1 diabet** (β hücre harabiyeti olup, genellikle mutlak insülin eksikliği vardır)

a) Otoimmün tip

b) İdiyopatik tip

2) **Tip 2 diabet** (insülin direnci ve kısmi insülin eksikliği veya insülin sekresyon defekti ve insülin rezistansı olabilir)

3) **Diğer spesifik diabet tipleri**

- a) β hücre fonksiyonlarında defekte yol açan mutasyonlar
- Hepatosit nükleer transkripsiyon faktör 4 α (MODY 1)
 - Glukokinaz (MODY 2)
 - HNF-1 α (MODY 3)
 - İnsülin promoter faktör (IPF)-1 (MODY 4)
 - Mitokondrial DNA (MODY 5)
- b) İnsülin eklisinde genetik kusurlar
- Tip A insülin rezistansı
 - Leprechaunism
 - Rabson-Mendenhall sendromu
 - Lipoatrofik diabet
- c) Pankreas hastalıkları: pankreatit, pankreatektomi, neoplazi, kistik fibrozis, hemokromatozis, fibrokalkülöz pankreatopati
- d) Endokrinopatiler: akromegali, Cushing sendromu, glukogonoma, feokromasitoma, hipertiroidizm, somatostatinoma, aldosteronoma
- e) İlaçlar ve kimyasal maddeler: vakor, pentamidin, nikotinik asit, steroidler, tiroid hormonları, diazoksit, beta adrenerjik agonistler, tiazidler, fenitoin, α interferon, proteaz inhibitörleri, klozapin, beta blokerler
- f) İnfeksiyonlar: konjenital kızamıkçık, sitomegalovirus, koksaki virus
- g) İmmün diabetin diğer nadir şekilleri: stiff-man sendromu, antiinsülin antikolarlar
- h) Diabetin bazen eşlik ettiği nadir sendromlar: Down sendromu, Wolfram sendromu, Klinefelter sendromu, Fredreich ataksisi, Huntington koreası, Laurence-Moon-Biedl sendromu, myotonik distrofi, porfira, Prader-Willie sendromu

4) Gestasyonel diabetes mellitus (GDM)

Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

- Diabetes mellitus klasik semptomları ile birlikte herhangi bir zamanda ölçülen kan glukozunun 200 mg/dL (11.1 mmol/L) olması veya
- Açlık plazma glukozunun > 126 mg/dL (7 mmol/L) olması veya
- OGTT'de 2. saat plazma glukozunun > 200 mg/dL (11.1 mmol/L) olması

Belirgin hiperglisemi veya akut metabolik bozukluk yokluğunda bu kriterler en az iki farklı ölçümde doğrulanmalıdır. Herhangi bir zamanda kan glukozu ölçümü demek, son yemek zamanından bağımsız anlamındadır. Açlık süresi 8 saatten az olmamalıdır. Test 75 gr glukoz verilerek yapılmalıdır (11).

Tip 1 Diabetes Mellitus

Tip 1 diabet genetik zeminde progresif beta hücre harabiyeti sonucu insülin yetersizliği ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Yaşamın her döneminde görülebilir, ama ağırlıklı olarak 30 yaşın altında ortaya çıkar. 10-15 yaş grubunda görülme oranı daha yüksektir. Tip 1 diabet tüm diabetlilerin yaklaşık %7-10'unu kapsar (7).

Bu hastalarda insülin yokluğuna bağlı dolaşımda aşırı miktarlarda glukoz ve yağ asidi birikir. Glukoz ve yağ asitleri hiperozmolalite ve hiperketonemiye sebep olur. İnsülin eksikliğinin şiddeti ve ortaya çıkış hızı hastalığın şiddetini belirler (11,12).

Tip1 diabet etyopatogenezinde genetik faktörler, otoimmünite ve çevresel faktörler rol oynar (4). Bunlardan en önemlisi otoimmün saldırı nedeniyle ortaya çıkan beta hücre zedelenmesidir (12). Bu konudaki önemli hipotezlerden birine göre viral bir hastalık veya sebebi bilinmeyen bir etken, pankreas beta hücrelerini hasara uğratmaktadır. Bunu takiben, geriye kalan beta hücrelerinde

yavaş etki eden otoimmün olayların sonucunda harabiyet olmaktadır. Yüksek sıklıkla pankreas adacıklarına karşı antikor bulunmaktadır (13).

Tip 2 Diabetes Mellitus

Tip 2 diabet patogeneğinde pankreas beta hücrelerinden insülin salınımının bozuk olması yada salınan insüline periferik dokularda direnç gelişmesi rol oynamaktadır. Bugün için hangisinin öncelik taşıdığı hala tartışılmaktadır. Bir hastalık süreci içinde, bu iki durum da aynı hastada aynı anda veya değişik zamanlarda gelişebilmektedir. Tip 2 diabet açlık ve tokluk hiperglisemisiyle karakterli bir hastalıktır (4).

Tip 2 DM Tip 1'e göre daha sık görülmekte ve genellikle 40 yaşından sonra ortaya çıkmaktadır (13). Çoğunlukla belirtisiz ve bulgusuz uzun yıllarca tanı konmadan süregelmekte ve bu gizli süre içerisinde metabolik bozukluklar değişik dokuları yıpratmaktadır (10,14).

Tip 2 diabetlilerde karaciğerde glukoz üretimi sürekli olarak yüksek kalır ve kan glukozunun yükselmesine yol açar. Kan şekerinin sürekli olarak yüksek bulunması da periferde glukozu alacak olan dokulardaki insülin reseptörleri üzerinde toksik etki oluşturarak reseptörlerin insülin hassasiyetini azaltmaktadır (4). Aynı toksisite sadece insülin reseptörleri üzerinde değil bizzat pankreas adacık beta hücreleri üzerinde de etkili olarak insülin salınımını bozmakta ve tabloyu kötüleştirmektedir (4).

Diabetin Komplikasyonları

Akut Metabolik Komplikasyonlar

- 1) Diabetik ketoasidoz
- 2) Hiperosmolar hiperglisemik sendrom

Kronik Komplikasyonlar

- 1) Makrovasküler hastalık (kalp ve periferik damar hastalıkları)
- 2) Diabetik ayak
- 3) Diabetik dermopati
- 4) Diabetik nefropati
- 5) Diabetik retinopati
- 6) Diabetik nöropati (4)

Diabetes Mellitus Tedavisinin Genel Prensipleri

Tip 1 diabetikler hiperglisemi kontrolü, kabul edilebilir HbA1c düzeylerini sağlayabilmek ve ketoasidozu önleyebilmek için dışarıdan insülin kullanmak zorundadırlar. HbA1c; eritrosit yaşamı boyunca ortalama kan glikoz düzeyini yansıtır. Dolayısı ile 2-3 ay önceki integre kan glukoz düzeyinin göstergesidir. Tip 1 diabetiklerin insülinle tedavi edilmelerinin amacı kan şekerinin mümkün olduğunca normale yakın tutulması ve uzun vadede komplikasyonlara neden olabilecek kan şekeri konsantrasyonundaki büyük değişikliklerin önlenmesidir (15,16).

Tip 2 diabetin tedavisinde amaç plazma glukoz konsantrasyonunu normal sınırlarda tutmak ve hastalığa bağlı uzun dönem komplikasyonları önlemektir. Kilo verilmesi, egzersiz ve beslenme alışkanlığının değiştirilmesi insülin direncini azaltır ve bazı Tip 2 diabetiklerin kan şekerini normal seviyelerde tutabilir. Ancak pek çok hastanın oral antidiabetiklerle tedavi edilmeleri gerekir. Yeterli kontrol sağlayabilmek için insülin tedavisi gerekebilir (16).

İnsülin:

Pankreas langerhans adacıklarının beta hücreleri tarafından üretilen polipeptid yapıda bir hormondur. Bu hücreler, pankreas kütlesinin yaklaşık %1'ini oluşturur. İnsülin salınımı glukoz ve aminoasit alımı ile uyarılır. Glukoz insülin salgısını uyarırken, glukagon insülin salgısını azaltır. Ayrıca yiyecek alımını takiben intestinal bir polipeptit olan sekretin salgılanarak, diğer gastrointestinal hormonlar gibi insülin salgılanmasını uyarır (16).

İnsülinin metabolik etkileri anaboliktir. Karaciğerde; glukoneogenesis ve glukojen yıkımını inhibe ederek, glukoz üretimini azaltır. Kas ve karaciğerde; glukojen sentezini artırır. Kas ve yağ dokusunda; hücre membranlarında glukoz taşıyıcılarını artırarak, glukoz alımını çoğaltır. İntravenöz insülin uygulaması sonrası kan glukozunda ani bir düşme gözlenir (16).

İnsülin; yağ dokusunda hormona duyarlı lipazın aktivitesini inhibe ederek, dolaşımdaki yağ asitlerinin miktarını azaltır, glukozun yağ hücreleri içine taşınımı ve metabolizmasını artırarak triaçilgliserol sentezi için substrat olan gliserol-3-fosfat sağlanmış olur. İnsülin çoğu dokuda, aminoasitlerin hücre içine girişini ve protein sentezini uyarır (16).

Oral Hipoglisemikler:

Sülfonilüre grubu; pankreas beta hücrelerinden insülin salgısını stimüle ederek, serum glukagon seviyesini azaltır, insülinin hedef doku ve reseptörlere bağlanmasını artırarak etki eder (16).

Biguanidler; insülin sekresyonunu uyarmaz. Glukoneogenezi engelleyerek karaciğerden kana verilen glukoz miktarını azaltır. Hiperlipidemiye önler (16).

Alfa glukozidaz inhibitörleri; bağırsakların fırça kenarlı epitelindeki alfa glukozidazı inhibe ederek nişasta ve disakkaritlerin emilimini azaltır. Böylece kan

şekerindeki postprandial artış önlenmiş olur. Pankreastan insülin salgısını veya insülinin periferik dokulardaki etkisini artırmaz (16).

Thiazolidinedionlar, insüline duyarlı genlerin transkripsiyonunda rol alan PPAR reseptörlerine bağlanıp agonistik etki gösterirler. İnsülini hassaslaştırarak, dolayısı ile insülin rezistansını azaltarak etki yaparlar (4).

2. KALBİN ANATOMİSİ-FİZYOLOJİSİ

Kalp üst yarısında ince duvarlı sağ ve sol atrium ile alt yarısında sağ ve sol ventriküllerden oluşur. Yüksek sistemik basınca karşı kan pompaladığı için, sol ventrikülün duvarları sağ ventriküle oranla daha kalındır. İki ventrikülü interventriküler septum ayırır. Sol ventrikülün serbest duvarı ile aynı kalınlıkta olan interventriküler septumun alt geniş kısmına müsküler interventriküler septum denir. Septumun en üst kısmı ile sağ atrium duvarının bir bölümünü membranöz interventriküler septum oluşturur (17).

Sağ atriumla sağ ventrikül arasında bulunan triküspit kapak; üç kapakçıklı bir yapıdır. Sol atrium ile sol ventrikül arasında yer alan mitral kapağın ise büyük anteromedial ve küçük posterolateral konumlu iki kapakçığı vardır. Fibröz bir çember olan anulus, kapaklara destek sağlar ve kalbin fibröz yapıdaki iskeletinin bir bölümünü oluşturur. Fibröz doku kordları olan kordae tendinea'lar, her iki atrioventriküler (AV) kapağın ventriküler yüzeylerinden çıkıp papiller kaslara uzanır. Papiller kaslar ventrikül duvarının iç yüzeylerinden çıkan kas demetleridir. Ventriküllerle birlikte papiller kaslar da kasılır ve kordaları çekerek atrioventriküler kapakların atrium içine doğru bombeleşmesini engelleyerek kaçak yapmalarını önlerler. Ventriküllerle çıkış yolları arasında semilunar kapaklar bulunur. Pulmoner kapak, sağ ventrikülün çıkış yolundaki arter kapağıdır ve üç fibröz kapakçığı vardır. Aort kapağı yapısal olarak pulmoner kapağa benzer, ancak üç kapakçığı daha kalındır. Bu üç kapakçığın arkasında bulunan aort duvarı, dışarı doğru bombeleşip valsalva sinüslerini oluşturur. Sağ ve sol koroner arterler valsalva sinüslerinin aort duvarlarından çıkar (17, 18).

Perikard, kalbi çevreleyen fibröz yapıda iki katlı bir oluşumdur. Kalbin hemen üzerinde bulunan viseral kat, üst yüzeydeki epikardiumla iç içedir. Parietal kat ise bunu saran dıştaki kattır. İki perikard katı arasında, kalbin perikard boşluğu içinde serbest hareketini sağlayan 10-20 ml kaygan bir sıvı bulunur (18).

Vücuttan dönen venöz kan, inferior ve süperior vena kavadan sağ atriuma girer. Koroner venöz dönüş ise büyük ölçüde koroner sinüsten sağ atriuma

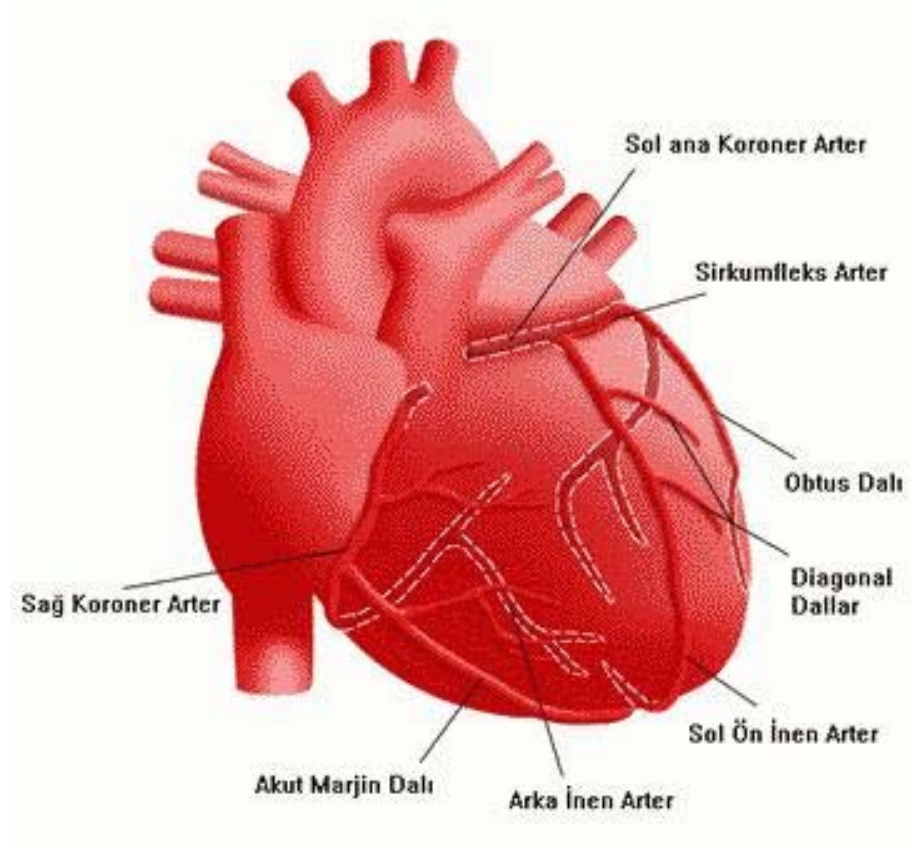
dökülür. Bu üç kaynaktan dönen kan atrium içinde karışır ve diyastolde açılan triküspit kapaktan sağ ventriküle geçer. Sağ ventrikülün sistolde kasılması ile kan kitlesinin geri kaçmasını önlemek için triküspit kapak kapanır. Böylece kan, pulmoner kapak yoluyla pulmoner artere atılır. Pulmoner arter, sağ ve sol akciğerlere giden sağ ve sol dallara ayrılır. Pulmoner venler ile sol atriuma dönen oksijenlenmiş kan, mitral kapaktan geçip sol ventriküle girer. Buradan sistolde aort kapağı açılıp kan aorta atılır. Aort küçük damar dallarına ayrılarak kanı tüm vücuda taşır. Periferik kapiller damarlardan dönen kan, venöz sistem yoluyla sağ atriuma döner (17,18).

Epikardial Koroner Arterler

Kalbin arter sistemi sağ ve sol koroner arterlerden oluşur. Bunlar sırasıyla sağ ve sol valsalva sinüslerindeki ostiumlardan çıkarlar. İnsanların %50'sinde "conus artery" denen üçüncü bir koroner arter sağ sinüsteki ayrı bir ostiumdan köken alır (18).

Sol ana koroner arter; sol ön inen (LAD) ve sol sirkumflex (LCx) olarak dallanmadan önce 1-25 mm, LAD; 10-13 cm, sıklıkla nondominant olan LCx; 6-8 cm, dominant sağ koroner arter (RCA) arka inen arteri vermeden önce 12-14 cm uzunluğundadır. Lümen çapları, LAD; 2-5 mm, LCx; 1.5-5.5 mm, RCA; 1.5-5.5 mm'dir (18).

LAD ve LCx giderek daralmasına karşın RCA, arka inen arter dalını verene kadar sabit çapta devam eder. Subendokardial koroner arterler subepikardial yağ dokusunun yataklık ettiği kalp yüzeyinde seyrederek. Bir kısmı ise miyokard dokusunun içinde seyrederek ve bunlara mural arter denir. Ana koroner arterler ve dalları Şekil 1 'de gösterilmiştir.



Şekil 1: Koroner arter anatomisi

Epikardial Arterlerin Ana Dalları

Sol ön inen arter (LAD) dalları:

- Birinci diagonal
- Birinci septal perforatör
- Sağ ventriküler (her zaman görülmez)
- Diğer septal perforatörler
- Diğer diagonal dallar

Diagonal dallar LAD ve LCx arasındaki açıda sol ventrikülün serbest duvarına uzanırlar. Septal dallar LAD'yi sağdan terkederek ventriküler septuma uzanırlar.

Sol sirkumflex arter (LCx) dalları:

- Sinüs nod arteri (%40-50)
- Sol atrium
- Anterolateral marjinal
- Distal sirkumflex
- Posterior interventriküler dal (%10-15)
- Bir veya daha fazla posterolateral marjinaller

Sağ koroner arter (RCA) dalları:

- Konus arteri (%40-50)
- Sinüs noduna (%50-60)
- Anterior sağ ventriküler dallar
- Sağ atrium dalı, sol ventrikül ve sol atriuma terminal dallar
- Sağ marjinal dal
- Atriyovertriküler nod dalı
- Posterior interventriküler arter

Koroner ostiumlar valsalva sinüsünün içinde veya aortanın sinotübüler birleşme kısmında bulunurlar. Bu yerleşim ventrikül diastolü sırasında maksimum koroner kanlanmasını sağlar (18).

Koroner Arter Dağılımı

Bir koroner arter tarafından beslenen miyokard dokusu değişkendir ve kollateral damarlardan etkilenir. Konjenital malformasyonlar ve başka faktörler olabilir, ancak genellikle aşığıdaki gibidir;

LAD;

Septumun bazal yarısı

Sol anterior duvar

Sol ventrikül apeksi

Sol ventrikülün posterior apikal kısmı dominant olarak LAD ile beslenir.

LCx;

Sol ventrikül lateral duvarı

RCA;

Sağ ventrikülün anterior, lateral, posterior duvarları

Septumun apikal yarısı (PDA)

Sol ventrikülün posterior duvarı(PDA)

Bazal ventriküler septum (sıkça PDA)

LAD değişen uzunluklarda sol ventrikülün posterioruna doğru apeksi dolanır. Apikal duvarı, sağ-sol ileti sisteminin çoğunu ve sol ventrikülün anterolateral papiller adelelerini besler. LAD aynı zamanda sağ ventrikülün anterior duvarına Vioussens sirkülasyonu ile kollateral dolaşım sağlayabilir, septal perforatörlerle septumun arka segmentine ulaşabilir.

Kogel arteri: Proksimal RCA'den veya LCx'den ya da nadiren LAD'den köken alır. Atrial septumun posteriorunu besler ve AV nod arterleri ile anastamoz yapar (17,18).

Koroner Dolaşımın Fizyolojisi:

Miyokard oksijen kullanımını belirleyen başlıca üç etken; kontraktilite, kalp atım hızı ve duvar gerilimidir. Ventrikül içi basınç ve ventrikül çapı, miyokard duvar gerilimi ile doğrudan ilişkilidir (Laplace ilişkisi). Ventrikül kitlesi, duvar gerilimini ve dolayısı ile miyokardın oksijen kullanımını belirleyen diğer bir etkenidir. Kas kitlesi büyüdükçe, oksijen gereksinimi de artar (19).

Koroner damar yatağı kendi kendini ayarlama yeteneğindedir. Miyokardın oksijen ve diğer metabolik gereksinimleri, taşınan miktarla dengelenir. Koroner damar direncini normal koşullarda arterioller belirler, ancak nörolojik ve metabolik faktörlerin de etkisi vardır. Koroner arterlere hem sempatik, hem de parasempatik sinir sistemi etki eder. Alfa reseptör uyarısı; damarlarda daralmaya, beta-2 reseptörleriyle vagus (asetilkolin) genişlemeye neden olur. Metabolik faktörler, yerel perfüzyonu düzenler. Bu yönleriyle önemli bazı etkenler; oksijen, karbondioksit ve adenozin gibi metabolitlerdir. Azalan koroner perfüzyona yanıt olarak dokular tarafından üretilen adenozin çok güçlü bir koroner dilatatördür ve koroner akımın düzenlenmesinde önemli bir araçtır. Ancak, koroner perfüzyon basıncı 60-70 mmHg'nin altına düştüğünde damarlarda maksimum dilatasyon olduğu ve otokontrol yeteneği kaybolduğu için akım, yalnız perfüzyon basıncının kontrolüne girer. Normal koroner arter yatağı, maksimum gereksinim karşısında kan akımını 4-5 kat artırabilir. Koroner perfüzyonu etkileyen hemodinamik faktörler arasında; arter basıncı (özellikle, miyokard kanlanması büyük ölçüde diastolde olduğundan diastol basıncı), diastol süresi ve ventrikül içi basınç (miyokard duvarına yaptığı gerginlik nedeniyle koroner kan akımını azalttığı için) bulunur (19).

3. KORONER ARTER HASTALIĞI

Erişkin yaş grubunda en önemli mortalite ve morbidite nedeni olan ateroskleroz sıklığı giderek artmaktadır. Koroner arter hastalığı hemen daima ateroskleroz sonucudur. Sağlıklı kişiler üzerinde gerçekleştirilen gözleme dayalı epidemiyolojik çalışmalarda, bu kişilerde, daha sonra koroner arter hastalığının ortaya çıkışı ile ilgili olduğu saptanan bazı özellikler söz konusudur. Bu özellikleri tanımlamak için yaygın olarak risk faktörleri terimi kullanılmaktadır. Risk faktörleri, değiştirilebilir ve değiştirilmesi olanaksız faktörleri kapsar (20,21).

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri:

- Değiştirilemeyen risk faktörleri
İleri yaş
Erkek cinsiyet
Aile öyküsü
- Değiştirilebilen, bağımsız risk faktörleri
Hipertansiyon
Hiperkolesterolemi(LDL)
Sigara kullanımı
Glukoz intoleransı, DM
- Olası diğer etkenler
Obesite
Sedanter yaşam
Oral kontraseptif kullanımı

Ateroskleroz:

Ateroskleroz, elastik arterler (aorta, karotis ve iliyak arterler) ile orta ve küçük boy müsküler arterlerin (koroner ve popliteal arterler) hastalığıdır. Son yıllarda moleküler biyoloji ve hücre biliminde elde edilen gelişmeler ile aterom plağının dinamik bir oluşum olduğu bilinmektedir. Damar duvarının yapısında bulunan hücreler, buraya göç eden kan hücreleri, bunların salgıladıkları maddeler, enfeksiyon ajanları ve tüm bunların etkileşimi, aterom plağına dinamik bir özellik verir (22).

Aterosklerozu açıklamaya yönelik geliştirilen hipotezler içinde en yaygın kabul gören, hasara karşı yanıt hipotezidir. Bu hipotezde olayları endotel disfonksiyonu başlatmaktadır. Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ve enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Bilinen risk faktörleri (hipertansiyon, diabet, sigara, hiperkolesterolemi, okside LDL kolesterol) endotelde işlev bozukluğuna yol açabilir. Disfonksiyon, tek hücre katından oluşan endotel tabakasının, kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur (23).

Amerikan Kalp Birliği, aterosklerotik lezyonları sınıflandırmıştır. Tip 1 lezyon, monositlerin endotel yüzeyine yapışıp arter lümeninden intimaya geçmeleri ile oluşur. Tip 2 lezyon, çoğunluğu monosit kökenli olan lipit yüklü köpük hücrelerinin sağlam endotel altında bölgesel kümelenmesinden oluşan yağlı çizgilerdir. Tip 3 lezyon, ek olarak az miktarda ekstraselüler lipit kümeleri içerir. Tip 1-3 lezyonlar, daha ileri lezyonların öncüleri olmalarına rağmen klinik semptomlara yol açmazlar. Tip 4'te endotel altında lezyon içinde düz kas hücreleri belirir ve ekstraselüler lipit kümeleri bir araya gelerek bir lipit çekirdek oluşturur. Tip 5'te lipit plağı çevreleyen fibröz kapsül oluşur (23).

Ateroskleroza, değişik damarların değişik tutulma oranları vardır; koroner arterler en sık ilk 6 cm'de olmak üzere özellikle duyarlıdır. Plaklar, muhtemelen tırbılan akım nedeniyle, daha çok arter yol ayrımlarında oluşmaktadır (23).

İskemik Kalp Hastalığı;

Miyokard iskemisi, kan akımının miyokardın metabolik gereksinimlerine göre yetersiz kalması ile karakterize bir durumdur. Bunun en sık nedeni koroner arterleri tutan ve durağan daralmaya neden olan aterosklerozdur. Buna ek olarak, ana koroner arterlerde henüz yeterince bilinmeyen nedenlerle geçici veya dinamik tıkanıklıklar da olabilir (koroner arter spazmı; varyant ya da Prinzmetal anjina).

Özellikle aort darlığı gibi bazı durumlarda, hipertrofik kas kitlesi ve yüksek duvar gerilimi nedeniyle oksijen gereksinimi artar, ancak yüksek intramural basınç ve düşük aort basıncı sonucu, diastolde koroner kan akımı ve dolayısı ile gelen oksijen miktarı azalır (24).

İskemi kalp hücrelerinin metabolizmasını etkileyerek, kasılma ve elektriksel işlevlerinde değişikliğe neden olabilir. ATP üretimindeki azalma, miyokardın sistolde kasılmasında ve diastolde gevşemesinde anormalliklere neden olur. Bu işlev bozukluğu, egzersizle beliren iskemideki gibi geçici ya da miyokard infarktüsünde görüldüğü gibi kalıcı olabilir. Hücre yapısının bozulması, dolaşıma bazı enzimlerin karışmasına neden olur (AST, LDH, CK) ve bu enzimlerin kan düzeyinin artması miyokard infarktüsü tanısında kullanılır. Hücre duvarı iyon transport mekanizmasındaki farklılıklar, elektriksel değişikliklere neden olarak ciddi ritm bozukluklarına sebep olabilir (en sık ventriküler taşikardi ve fibrilasyon) (24).

Akut Miyokard İnfarktüsü (AMI)

Miyokard infarktüsü, geri dönüşümsüz 'miyokard nekrozu' anlamını taşır. Akut miyokard infarktüsünün en sık sebebi ateromatöz plaklarda oluşan daralma ve hassas plak bölgelerinde çeşitli etkenlere bağlı olarak görülen yırtılmalardır. Ayrıca, koroner arter embolisi de akut miyokard infarktüsüne neden olur. Koroner emboliler infektif endokardit, trombotik endokardit, protez kapaklar, neoplazmlar nedeni ile görülebilir (25).

Miyokard infarktüsü sol ventrikül duvar kalınlığının tümünü tuttuğu zaman transmural, yalnız subendokard ve çevre dokuyu tuttuğu zaman ise nontransmural infarktüs olarak tanımlanır.

Transmural infarktülerin %90'ında, koroner arteri, kritik darlık üzerinde oluşan taze trombüsün tıkadığı görülür. Nontransmural miyokard infarktüsü ise, sıklıkla kan akımının durmadığı, ancak önemli darlık gelişen arterlerin distalinde görülür (25).

Diabet ve Koroner Arter Hastalığı

Diabetlilerde KAH insidansı, diabeti olmayanlara oranla daha yüksektir, prognozu daha kötüdür ve daha erken yaşta başlar. Diabete bağlı olan ve olmayan ateroskleroz lezyonları arasında histopatolojik bakımdan bir fark yoktur. Ancak diabetik vakalarda aterosklerotik lezyon ve plak gelişimi hızlanmıştır. Diabette hızlanmış aterosklerozun nedeni, hiperglisemi, insülin rezistansı ve obezite dahil olmak üzere, diabetin bazı tipik özelliklerinin aynı hastada birlikte bulunması ve bunların her birinin KAH risk faktörü olmasıdır. Bu nedenle diabetli hastaların KAH yönünden çok dikkatli araştırılması önem taşır (26).

Amerikan diabet birliğinin (ADA) tavsiyelerine göre, diabetlilerde kardiovasküler hastalık risk değerlendirmesinin yıllık olarak yapılması gereklidir. ADA'nın tavsiyelerine göre kardiyak test endikasyonları Tablo 1'de verilmiştir.

Buna göre aşağıdaki kriterlerden en az birini taşıyan diabetlilere KAH'a yönelik test endikasyonu vardır (27).

Tablo 1: Diabetik hastalarda kardiyak test endikasyonları

-
1. Tipik veya atipik kardiyak semptomlar
 2. Rest EKG'de iskemi veya enfarkt belirtisi
 3. Periferik arterlerde veya karotiste tıkalıcı arter hastalığı
 4. 35 yaş üstü sedanter yaşam tarzı olup, yoğun egzersiz programına başlamayı düşünöenler
 5. Diabete eşlik eden aşağıdaki risk faktörlerinden iki veya daha fazlası;
 - a) Total kolesterol \geq 200mg/dl, LDL kolesterol \geq 100mg/dl, veya HDL kolesterol erkek için \leq 45 mg/dl, kadın için $<$ 55 mg/dl
 - b) Kan basıncı $>$ 130/80 mm Hg
 - c) Sigara kullanımı
 - d) Erken KAH'a yönelik aile hikayesi
 - e) Mikro/makroalbüminüri
-

Amerikan Diabet Derneğinin tavsiyeleri temel alınmıştır (27).

Risk faktörlerinin varlığı temeline dayanan yaklaşım, ilk tanısal değerlendirmede asemptomatik diabetik hastalarda KAH varlığını tespit edebilmek için önerilir. Diabetlilerde iskemi veya infarktüs sırasında görölen göğüs ağrısı semptomunun olmaması diabetik nöropati ile ilişkilidir. Otonom nöropati kardiyak ağrı iletim yolunu oluşturan afferent sempatik sinir liflerini etkiler. Klinik çalışmalar sessiz MI veya iskemi ile otonom nöropati arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır (28, 29).

Diabetlilerde hızlanmış aterosklerozun fizyopatolojisinde, endotel disfonksiyonu anahtar komponenti oluşturur. Endotel, tüm damarların iç yüzeyini kaplayan tek katlı hücre tabakası içeren otokrin/parakrin bir organ olarak kabul edilir. Kan ve vücut dokuları arasında bir bariyer gibi davranır. Endotel, kan

içindeki glukoz, insülin, C Reaktif Protein (CRP) gibi pek çok faktöre yanıt olarak biyolojik aktif substanslar salgılar ve bunlarla vasküler tonüsü, lipit metabolizmasını, trombosit aktivasyonunu ve trombogenezini modüle eder. Diabetli hastalarda görülen endotel disfonksiyonu, aterogenez ve trombozise eğilimi artırarak miyokard iskemisi ve MI gelişme riskine katkıda bulunur (26).

Normal endotel, nitrik oksit (NO) üretimini ve salgılanmasını sağlar. NO potent bir vazodilatördür, trombosit agregasyonunu, lökosit adezyonunu ve vasküler düz kas hücre proliferasyonunu inhibe eder, böylece aterogenez engellenir. Diabetli hastalarda hiperglisemi, insülin rezistansı ve artmış inflamatuvar uyarılar endotel NO üretimini ve biyoyararlılığını inhibe eder. Diabete eşlik eden diğer kardiyovasküler risk faktörleri de (hipertansiyon, obezite, sigara) değişik mekanizmalarla endotel disfonksiyonuna neden olur (26).

Normalde postprandiyal plazma glukozu, LDL kolesterol ve insülin konsantrasyonundaki artış, endotelin-1, anjiotensin-1 ve prostanoidler vazokonstriktörlerin aktivite ve ekspresyonunu arttırarak vazokonstrüksiyona neden olur. Endotelin-1, vazokonstrüksiyonu arttırır, renin-anjiotensin sistemini uyarır. Endotelin-1 üretimi diabetli hastalarda hiperglisemiye yanıt olarak ortaya çıkan glikozillenme son ürünlerinin varlığı ile artıyor gibi görünmektedir (26).

Diabette ateroskleroza neden olabilen diğer bir metabolik anormallikte oksidatif strestir. Oksidatif stres, azalmış NO üretimi, hiperinsülinemi gibi faktörler, monositleri ve proinflamatuvar sitokinleri (interlökin-1, TNF v.b) aterom plağının olduğu bölgeye duyarlı hale getirir. Artmış plazma glukoz düzeyi, trombositlerin içindeki protein kinaz C'nin aktivasyonunu tetikler, oksidan iyonların formasyonunu arttırıp NO üretimini azaltır, agregasyon ve tromboksan formasyonunu kontrol eden kalsiyum homeostazisini bozar. Hiperglisemiye endotel yanıtı ile, antiagregan NO ve prostasiklin üretiminin azalması, trombin ve von Willebrand faktörü gibi trombositleri aktive eden bazı faktörlerin artması, trombüs formasyonu ve trombosit agregasyonunda artışa katkıda bulunur. Böylece endotel ve trombositler beraberce tromboz oluşumunu arttırırlar.

Fibrinojen yıkımını sağlayan bazı faktörler tip 2 diabette inhibe olmuş gözükmektedir. Bu nedenle kan koagülasyonu artar, trombozis, aterosklerozis ve akut arteriyel oklüzyona eğilim yükselir (26).

Diabetlilerde miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm riskini belirlemede MPS, klinik değerlendirme ve diabet tablosunun değerlendirilmesinden çok daha üstün risk belirleyici olarak bulunmuştur. MPS sonuçlarına göre risk değerlendirme Tablo 2'de verildi (30).

Tablo 2: Diabetik hastalarda MPS sonuçlarına göre risk değerlendirme ve yaklaşım

MPS sonucu	Yıllık Kardiyak Olay Görülme Riski	Tedavi yaklaşımı
Normal	% 1-2	Risk faktörlerinin değerlendirilmesi, 1-2 yıl sonra MPS tekrarı
İlimli anormal	%3-4, kardiyak ölüm için düşük risk, MI için orta risk	Risk faktörlerini agresif değerlendirme, medikal tedavi
Orta-ciddi anormal	>%7, kardiyak ölüm ve MI riski orta-yüksek	Kateterizasyon ve revaskülarizasyon, risk faktörlerinin değerlendirilmesi

4. KORONER ARTER HASTALIĞINA TANISAL YAKLAŞIM

Elektrokardiyografi: Koroner damarlardaki kan akımının değişik derecelerde ve sürelerde engellenmesi ile kalp kasında farklı fizyopatolojik değişiklikler meydana gelir. Koroner dolaşımın çok kısa bir süre veya kısmen engellenmesi, iskemi meydana getirir. Miyokardın bir iki dakika kansız kalması ile daha ilerlemiş tablo olarak lezyon meydana gelir. Lezyonun sonraki basamağı ise nekrozdur. Elektrokardiyogramda iskeminin karşılığı T dalgası değişiklikleri, lezyonun karşılığı ST yükselmesi, nekrozun karşılığı ise Q dalgasıdır (31).

Egzersiz Stres Testi: Kardiyovasküler hastalıkların tanı ve prognozunu değerlendirmede, fonksiyonel kapasiteyi belirlemede önemli yere sahiptir. Sensitivite ve spesifitesi tutulan damara ve tutulan damar sayısına bağlı olmak üzere %60-70'tir. Kapak hastalığı, sol ventrikül hipertrofisi, dijital kullanımı ve bazal EKG'de ST depresyonu bulunması testin tanı gücünü azaltır (32).

Ekokardiyografi: Sol ventrikül duvar hareketleri ve fonksiyonu değerlendirilebilir. AMI'de komplikasyonların değerlendirilmesinde kullanılır (33).

Koroner anjiyografi: Koroner arter hastalığının tanısında altın standart olarak kabul edilir. Koroner anjiyografi, sadece koroner anatomi haritasını ortaya koymaz, aynı zamanda lezyon yerini, ağırlığını, lezyonun biçimini, özelliklerini, distal akımın durumunu, aterosklerozun yaygınlığını, kollateral dolaşımın durumunu değerlendirmeyi mümkün kılar (34). Bu yöntemin bazı sınırlamaları vardır;

- İnvaziv bir metoddur.
- Gözlemciler arasında değişkenlik yüksektir.

- Eksantrik lezyonlarda duyarlılığı düşüktür.
- Hastalık genellikle gerçekte olduğundan daha dar kapsamlı olarak teşhis edilmektedir.
- Vazospazmların yakalanması güçtür (34).

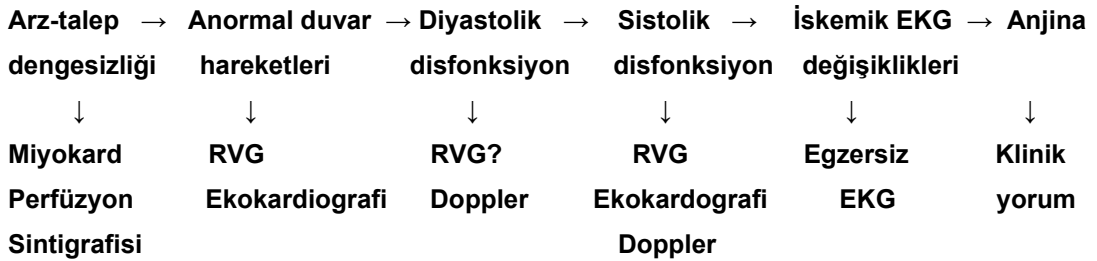
Elektron beam tomografi (EBT): KAH'ın erken göstergesi olan koroner arter kalsifikasyonu ölçümüne dayanır. EBT ile kalsiyum birikimlerinin saptanmasına ek olarak, kalsiyum alan ve yoğunluğunun belirlenmeside mümkündür (35).

Kardiyak Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): Kalbin ve ana damarlarının morfoloji ve fonksiyonlarının değerlendirilmesi, kalp perfüzyonunun gösterilmesi, MI'dan sonra miyokard canlılığının ve komplikasyonlarının saptanması ve koroner arterlerin görüntülenmesi amacıyla yapılır (35, 36).

Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi: Nükleer kardiyolojinin en sık uygulama alanı olan miyokard perfüzyon sintigrafisi, verdiği yararlı bilgiler nedeniyle, noninvaziv kardiyak tanı yöntemleri arasında yerini almıştır. Günümüzde nükleer kardiyolojik yöntemlerin değeri, noninvaziv oluşları, foksiyonel ve metabolik parametreleri doğru göstermeleri nedeniyle giderek artmaktadır (37). Miyokard perfüzyon sintigrafisi koroner arterlerin ilgili alanları kanlandırma yeteneğini test eder. Bu yetenek aterosklerotik plaktan etkileneceği gibi, damar duvarında oluşan vazomotor değişikliklerden de etkilenir. Ayrıca kollaterallerin varlığı ve arteriyoler direncin dinamik yapısı bu çerçeveyi daha da karmaşık hale sokan faktörlerdir. Böylece %90 stenozu olan bir damarın ilgili olduğu miyokard alanında etkili bir kollateral koroner dolaşım mevcut ise sintigrafi normal olabilir.

Bu olay %90 stenozu atlamakla birlikte, risk altındaki bölgenin perfüzyon durumunu doğru bir şekilde yansıtmaktadır (38, 39).

Miyokard iskemisinin gelişim basamakları Şekil 2’de gösterilmiştir. İskeminin erken safhalarında gözlenen bölgesel duvar hareketi bozuklukları iskemi ilerledikçe yerini sırasıyla diastolik ve sistolik disfonksiyonlara, daha sonra da iskemik EKG değişiklikleri ve anjina bırakır (40).



Şekil 2: Koroner akım azalmasıyla oluşan kardiyak olayların ve bu spektrumdaki farklı basamaklarda kullanılan değişik araştırma yöntemlerinin şematik diagramı (41).

RVG : Radyonüklid Ventrikülografi

Aterosklerotik plak miyokard iskemisine iştirak eden karmaşık anatomofizyolojik olayların sadece bir parçasını teşkil eder. Egzersiz EKG ile bölgesel iskemi, miyokard perfüzyon sintigrafisi ile bölgesel miyokard kanlanması, eksternal beam bilgisayarlı tomografi ile koroner arter kalsifikasyon ölçümü, koroner anjiyografi ile de aterosklerotik plağın karakteristikleri test edilir. Dolayısı ile bu dört yöntem arasında uyumsuz sonuçlar elde edilebilir (39).

5. KORONER ARTER HASTALIĞI TANISINDA KULLANILAN RADYONÜKLİD YÖNTEMLER

Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi (MPS):

Miyokard perfüzyon sintigrafisinin koroner arter hastalığı tanısında bir yöntem olarak gelişiminde ilk çalışmalar 1970-1980 yılları arasında yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu koroner arteryografi baz alınarak, stres EKG ve perfüzyon sintigrafisi sonuçları karşılaştırılarak yapılmıştır. Bulunan duyarlılık ve özgül değerler sintigrafik yöntemler için %80-92, stres EKG için %64-82 olarak saptanmıştır (42,43,44). Yine bu çalışmalara göre miyokard perfüzyon sintigrafisi ile istirahat halinde koroner akım bozukluğunun saptanabilmesi için %80-90, stres ile indüklenen iskemi oluşabilmesi için en az %50 koroner stenozun olması gerekmektedir. İlk çalışmalar planar görüntüleme ve görsel değerlendirme ile yapılarak, koroner arter hastalığı tanısında sintigrafik yöntemlerin stres EKG'den daha anlamlı olduğu gösterilmiştir (45).

İlk çalışmalardan günümüze kadar miyokard perfüzyon sintigrafisi hem teknik hem de kullanılan radyoizotoplar açısından gelişim göstermiştir. Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) yöntemi ile miyokard perfüzyon sintigrafisi, koroner arter hastalığı tanısında ve değerlendirilmesinde kullanılan standart metod haline gelmiştir (37,42,43). SPECT kesit görüntüleri yüksek kontrast ve üç boyutlu değerlendirme sağlayarak, bölgesel miyokard perfüzyonunu değerlendirirken, perfüzyon anormalliğinin şiddetini ve yaygınlığını da belirlemeye imkan verir. Son yıllarda çoğu nükleer tıp merkezinde rutin olarak kullanılan Gated SPECT yöntemi de, miyokard duvar hareketlerinin değerlendirilmesi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül sistol sonu ve diastol sonu volümlerinin hesaplanmasına imkan verir. Bu yöntemde kalbin görüntülemesi sırasında eş zamanlı EKG kaydı da alınarak, görüntüler, R dalgaları arası her kalp siklusu 8 veya 16 kapağa bölünerek kaydedilir. Böylece

kalbin kasılmalarını gösteren sinematik üç boyutlu görüntü elde edilmiş olur. Son çalışmalara göre SPECT miyokard perfüzyon sintigrafisi ile duyarlılık ve özgüllük değerleri %70-95 ve %50-90 olarak saptanmıştır (37,46).

Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinde Kullanılan Radyonüklidler:

Miyokard perfüzyonunu görüntülemeye kullanılacak ideal bir ajanın taşıması gereken özellikler:

- Miyokard dokusu tarafından kan akımı ile orantılı tutulabilmeli
- Kalpten ilk geçişi sırasında miyokard tarafından yeterli düzeyde tutulabilmeli
- Çekim tamamlanana kadar dokuda kalabilmeli
- Çekim tamamlandıktan sonra kısa zamanda vücuttan atılabilmeli
- Enerjisi yüksek görüntü kalitesi sağlayacak düzeyde olmalı (100-200 keV)
- Hastaya verdiği radyasyon dozu düşük olmalı
- Kolay elde edilebilir ve ucuz olmalı

Talyum-201(TI-201) :

İstenen özellikleri tam olarak taşıyamamasına rağmen miyokard perfüzyon çalışmalarında en sık kullanılan radyonükliddir. TI-203(p,3m) Pb-201→TI-201 reaksiyonu ile elde edilir. Elektron yakalayarak Civa-201'e yıkılır. Fiziksel yarılanma süresi 73 saattir. Temel ışınları 69-83 keV enerjiyle mercury-X ışınlarıdır (%88). Daha düşük oranda (%12) 135 ve 167 keV enerjileriyle gama ışınları yayar (37,41,47).

TI-201 intravenöz yoldan sıklıkla 111-120 MBq dozunda uygulanır. Enjeksiyondan sonra ilk sirkülasyonda koroner arterlerdeki TI-201'in yaklaşık

%85'i kalp kası hücrelerince tutulur. Ancak kalbe %5'lik kısmı ulaştığından, miyokard tarafından tutulan miktar enjekte edilen dozun %4'ü kadardır

(48,49,50). Tl-201, potasyum analogu gibi davranır ve miyosite girişi yaklaşık %60 oranında Na-K-ATP'az pompasıyla aktif olarak, geri kalan kısmı da elektropotansiyel gradiyent doğrultusunda pasif olarak gerçekleşir (51). Böbrekler yolu ile vücuttan atılır. Biyolojik yarı ömrü yaklaşık 10 gündür (52). Stres enjeksiyonunu takiben 10. dakikada miyokarda maksimum tutulum görülür. Enjeksiyondan sonra erken (10. dakikada) yapılan görüntüleme Tl-201'in verildiği andaki kan akımı durumunu yansıtır. İlk tutulumdan sonra Tl-201 vasküler havuz ile miyokard arasında redistribsyona (yeniden dağılım) uğrar. Enjeksiyondan birkaç saat sonra yapılan geç görüntüleme Tl-201'in denge durumunu gösterir (52, 53). Bu durum, stresle indüklenen defektlerde, istirahat durumundaki kanlanmayı gösteren doku tutulumuna olanak sağlar (54,55). Ancak bir kısım iskemik dokuda (derin iskemik) redistribüsyon görülmeyişi Tl-201 reinjeksiyon yönteminin geliştirilmesine sebep olmuştur (56). Tl-201, kullanılan en eski miyokard perfüzyon ajanı olmasına karşın, bazı kısıtlamaları da mevcuttur.

- Biyolojik yarılanma ömrü uzun olduğu için hastaların maruz kaldığı radyasyon dozu yüksektir.
- Bu nedenle düşük dozda uygulanabilir ve bu da görüntü kalitesini olumsuz etkiler.
- Enerji seviyesinin 69-83 keV gibi düşük bir sınırdaki olması rezolüsyonu düşürür, yumuşak doku atenasyonunun görüntülere yansıyan olumsuz etkisini arttırır.

Teknesyum ile işaretlenen ajanlar:

İzonitriller:

Sestamibi (2-metoksi-izobütil-izonitril) bu grubun içinde miyokard/zemin aktivite oranı görüntüleme için en uygun olanıdır (57). Tc-99m sestamibinin Tl-

201'e göre üstünlükleri; hastaya verdiği radyasyon dozunun daha düşük, görüntü rezolüsyonunun daha yüksek oluşudur. Kan dolaşımından yarılanması 1-2 dakika içinde olur (58). Kapiller membrandan pasif diffüzyonla geçer (59). Miyokard hücre membranını elektropotansiyel gradient doğrultusunda Tl-201'den daha yüksek bir permeabilite ile geçerek, mitokondrilerde lokalize olur (60). Miyokarddan yarılanma zamanı uzun olduğundan enjeksiyon sonrası birkaç saat gibi geniş görüntüleme zamanına olanak sağlar. İlk geçişte miyokarda tutulumu %60'tır. (37).

Tc-99m sestamibi ile elde edilen görüntülerin rezolüsyonu ve sayım yoğunluğu, Tc-99m'in 140 keV enerji seviyesi nedeniyle, Tl-201 görüntülerine oranla daha yüksektir. Tl-201'den farklı olarak, Tc-99m sestamibi ile redistribüsyon izlenmediğinden istirahat ve stres görüntüleme için ayrı enjeksiyonlar gerekir. Her iki görüntüleme de enjeksiyondan 30-60 dakika sonra yapılır. Tek gün protokolü uygulanacaksa istirahat ve stres görüntüleri için uygulanacak dozlar sırasıyla 370 ve 1110 MBq'dir. Sayım yoğunluğunun yüksek oluşu tomogramların EKG'ye bağlanarak çekilmesine (Gated SPECT) ve bu şekilde duvar hareketleri analizine de olanak tanır (37,61).

Difosfin kompleksleri:

Bu grubun içinde en başarılı bulunan kompleks tetrofosmin'dir. Tc-99m tetrofosmin kalp, karaciğer, dalak, böbrek ve kas dokusunda tutulur. Tutulum mekanizması sestamibi'ye benzer özellikler taşır. İlk geçişte miyokarda tutulumu %50'dir. Enjeksiyon sonrası ilk 5 dakikada toplam dozun % 1.2'si miyokard tarafından tutulur. Vücuttan atılımı 48 saat içinde %35 oranında böbrekler yoluyla, yaklaşık %35 oranında da hepatobiliyer sistemden olur (37,62,63).

Tc-99m teboroksim

Miyosite pasif diffüzyonla geçen nötral, lipofilik bir bileşiktir. Miyokardın ilk geçişte Tc-99m teboroksim ekstraksiyonu TI-201'den fazladır (37,64). Ancak 5-10 dakikada miyokarddan atılır (37,65,66). Hücreden hızlı bir şekilde temizlendiği için çekimlerin süratle başlayıp 5 dakika içinde sonlandırılması gerekmektedir. Vücuttan atılması büyük oranda karaciğer yoluyla olur, 24 saatlik üriner ekskresyonu yaklaşık %22 oranındadır (64).

Tc N-NOET

Yeni bir miyokardial görüntüleme ajanıdır. İlk geçiş ekstraksiyonu dinlenme durumunda %75, hiperemik durumlarda %85'tir. Fakat miyokarddan temizlenmesi çok yavaştır. Redistribüsyonu olduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (37,67).

Radyofarmasötik Seçimi

TI-201 ve Tc-99m ile işaretlenen miyokard perfüzyon ajanlarını direk karşılaştıran pek çok çalışma yapılmıştır ve çalışmaların ortak görüşü olarak Tc-99m ile yapılan çalışmalarda görüntü kalitesi yüksek olmasına karşın, tanısal performansın TI-201'den yüksek olmadığını göstermiştir (68,69). Ancak her iki ajanın biyolojik davranış şekilleri birbirinden farklıdır. Radyofarmasötik seçimi klinik bilgi göz önünde bulundurularak, uygulanacak stres yöntemi ve kullanılacak görüntü ekipmanına göre yapılmaktadır. TI-201'in kinetiği miyokard viabilitesini göstermeye daha uygun olduğu için, ileri düzeyde koroner arter hastalığı olduğu bilinen vakalarda, geç görüntülerin de eklendiği bir protokol ile TI-201 tercih edilmelidir (70,71).

Yüksek akım hızlarında azalan ekstraksiyon fraksiyonu nedeniyle (72,73), stres çekimleri için adenozin gibi güçlü vazodilatatör ilaçlar kullanılacağı zaman, Tc-99m sestamibi daha az tercih edilir (74).

Tc-99m teboroksim, miyokard dokusundan çok hızlı boşalması sebebi ile SPECT çekimlerinde multi-detektör gama kamera sistemi gerektirir.

Sol ventrikül fonksiyonları ile ilgili bilgi alınmak isteniyorsa Tc-99m ile işaretlenen ajanların tercih edilmesi gerekir (75).

6. KARDİYAK STRES AMACIYLA UYGULANAN TESTLER

Dinamik Egzersiz Stres Protokolleri:

EKG çekimleri sırasında kalpte stres yaratmak amacıyla egzersiz uygulanması, 70 yıla yakın bir süredir kullanılmaktadır. Aynı amaçla nükleer tıpta da yaygın olarak kullanılmaktadır. Günümüzde egzersiz için, koşu bandı veya bisiklet ergometresi kullanılmaktadır. Koşu bandında yaygın olarak standart Bruce protokolü kullanılmaktadır. Ayrıca egzersiz kapasitesi düşük olan hastalar için modifiye Bruce ve Naughton-Balke protokolleri de önerilmiştir (76).

Dinamik egzersiz kontrendikasyonları:

- Kalbin akut enflamasyonu veya enfeksiyonu (endokardit, myokardit, perikardit)
- Prinzmetal anjina
- Sol ana koroner arterde stenoz
- Kronik konjestif kalp yetmezliği
- Şiddetli sistemik veya pulmoner hipertansiyon
- Malign kalp ileti bozuklukları

Dinamik Egzersize Alternatif Farmakolojik Stres Teknikleri

Egzersiz yapamayan hastalarda güçlü vazodilatatör ilaçlar kullanılır. Fizyolojik olarak bu ilaçlar koronerlerde rezistan arterleri dilate ederek koroner vasküler rezistansın azalmasına sebep olurlar. Bu etkiyle egzersizden daha fazla koroner dilatasyon yaparlar. Artan hiperemik durum bölgesel akım

farklılıklarını belirgin hale getirerek koroner arter hastalığının tanısında yardımcı olur. Bu etki özellikle %50-%70 stenoz derecelerinde önemlidir (76,77).

Adenozin:

Vücutta salgılanan ve dipiridamolün hücrel etkilerini kontrol eden bir pürindir. A2 reseptörlerine bağlanarak hücrel siklik AMP miktarını artırarak vazodilatasyona sebep olur. Yarılanma süresi 4-10 saniye arasındadır (77,78). Bu sayede vazodilatasyon ve herhangi bir yan etkisi çabucak denetlenebilir. Adenozin kalp hızında artış, kan basıncında düşme yapar. Koroner hiperemi etkisi dipiridamol ile benzer bulunmuştur (79,80).

140 mikrogram/kg/dakika dozunda 3-4 dakikada infüzyonla uygulanmasıyla, koroner akımda bazal akımın 4.4 katı artışa sebep olur (81).

Yan etkileri:

- Yüzde flushing (%35)
- Göğüs ağrısı (%33)
- Baş ağrısı (%21)
- Dispne (%19)
- Epigastrik ağrı (%9)

Kontrendikasyonları:

- İleri derecelerde kalp blokları (82)
- Dipiridamol kullanımı (12 saat önceden kesilmelidir)
- Benzodiazepinler adenozinin etkisini potansiyalize ederler
- Bronşial astım
- Kafein ve metilksantinler adenozinle kompetitif inhibisyon yaparak etkisini önlerler (83,84).

Dipiridamol:

Adenozin deaminazı yıkarak adenozinin inhibisyonunu engeller ve adenozinin interstisyel seviyesini artırır (85). İskemiye provake etme sebepleri;

- Akımın artması distal bölgede perfüzyon basıncının düşmesine, bu da subendokardial iskemiye sebep olur (86).
- Akım subendokardiumdan subepikardiuma doğru yön değiştirir (87,88).
- Yaygın vazodilatasyona bağlı olarak yüksek dirençli kollateral damarlarda akım azalabilir (89).

Uygulama dozu olarak 0.56mg/kg 4 dakikada infüzyonla verildikten sonra, koroner akımı bazalin 2.5-6 katı kadar artırır (86,90). Koroner akımdaki yarılanması 30 dakikadır, bu yüzden yan etkileri ve iskemi oldukça uzun süre devam eder (91). Aminofilin ile yan etkileri hemen durdurulabilir. Kafein ve

metilksantinler adenozinde olduğu gibi dipiridamol uygulamasından önce de kesilmelidir (92,93).

Yan etkileri:

- Göğüs ağrısı(%20)
- Baş ağrısı (%12)
- Baş dönmesi (%12)
- Geçici iskemik atak (94)

Kontrendikasyonları:

- Kalp ileti bozuklukları (95,96)
- Bronşial astım (97,98)

Dobutamin:

Dobutamin adrenerjik reseptörler üzerinden etkileyerek pozitif inotropik ve pozitif kronotropik etkiler oluşturur (99). Distal koroner arterlerde dilatasyon yaparak koroner kan akımını artırır ve poststenotik perfüzyon basıncını azaltır. Ayrıca stenoz bölgesindeki akım direncini de artırır. 10 mikrogram/kg/dakika dozunda, koroner kan akımını bazalin 2.1 katı kadar yükseltir (100).

Yan etkileri:

- Titreme, karıncalanma, baş ağrısı, bulantı

- Kalp ileti bozuklukları
- Dispne, palpasyon

Kontrendikasyonları:

- Dinamik egzersizin sakıncalı olduğu bütün durumlar

Bronşial astımda güvenle kullanılabilir.

III. GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta popülasyonu

Göğüs ağrısı nedeniyle veya göğüs ağrısı olmadan mevcut diabeti ve diğer risk faktörleri nedeniyle miyokard perfüzyon sintigrafisi için kliniğimize gönderilmiş, bilinen koroner arter hastalığı olmayan, 125 Tip 2 DM'li hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 65'i (%52) kadın, 60'ı (%48) erkekti ve yaş ortalamaları $56,85 \pm 9,09$ idi.

Klinik özellikler

Her hastada, diabet süresi, diabete yönelik tedavi tipi , Hb A1C değerleri, diabetin komplikasyonları (retinopati, nefropati/mikroalbüminüri, nöropati) değerlendirilip kaydedildi. Hb A1C < 7 ise iyi glisemik kontrolün sağlanmış olduğu, Hb A1C ≥ 7 ise glisemik kontrolün kötü olduğu kabul edildi. Hastalar tipik veya atipik göğüs ağrısı yönünden sorgulanıp, istirahat EKG'leri ve egzersiz stres testleri değerlendirildi. Vücut kitle indeksi (VKİ), arteriyel kan basıncı, lipit profili, sigara kullanımı öyküsü değerlendirilerek diabet dışındaki majör kardiyovasküler risk faktörleri belirlendi. VKİ ≥ 30 olanlar obez, arteriyel kan basıncı $\geq 140/80$ mmHg üzeri olanlar veya antihipertansif ajan kullananlar hipertansif, total kolesterol değeri ≥ 200 mg/dl üzeri olanlar veya lipid düşürücü ajan kullananlar hiperlipidemik kabul edildi.

Diabete yönelik tedavi, aspirin, antihipertansif ve antihiperlipidemik ilaç kullanımını sorgulanıp kaydedildi.

Radyofarmasötik

Teknesyum–99m işaretleme öncesi Tc-99m jeneratöründen (Ultratechnekow FM MO99/Tc99M) sağıldı.

Sestamibi Radioisotope Centre POLATOM'dan küçük şişeler (vial) içerisinde liyofilize hazır kitler şeklinde (Kit for preparation of 99mTc-MIBI) sağlandı.

Vial içeriği:

1.0 mg methoxyisobutylisonitrile

0.064 mg stannous chloride

1.0 mg L-cysteine hydrochloride monohydrate

2.6 mg sodium citrate dihydrate

20.0 mg D-mannitol

Her bir vial maksimum aktivite 10-11 GBq'i geçmeyecek şekilde (gerekirse steril %0.9 NaCl ile seyreltilerek) 5 ml steril Tc-99m perteknetat eklenerek liyofilize toz tamamen çözülünceye kadar sallandı ve kaynar suda 10 dakika ısıtıldı. Oda ısısında soğutuldu.

GATED SPECT MPS protokolü

Gated SPECT MPS çalışması için tüm olgulara aynı gün rest- stres Tc-99m sestamibi protokolü ile uygulandı.

Görüntüleme için çift başlı gama kamera (İnfina, Nuclear Medicine Imaging Sistem Dual head Gama Camera-GE Medical Systems, Tirat Hacermel, Israel) ve paralel delikli, düşük enerjili, yüksek rezolusyonlu kolimatörler kullanılıp, her bir kolimatör için 90°(toplam 180°) saatin ters yönünde dönerek rest'te 32×30 saniye, stres'te 32×20 saniye, 64×64 matriks 1,33 zoom'da, 140 keV (\pm %20) Tc-99m enerji pikinde görüntüler alındı. Görüntüleme sırasında hastalar EKG'ye

bağlanarak, her kalp siklusunda her bir R-R dalgası arası 16 aralığa bölünerek, her aralıktan toplanan sayımların görüntüleme süresi boyunca ayrı ayrı kaydı yapılarak GATED SPECT görüntüleri elde edildi. Elde edilen görüntü dataları Emory Cardiac Toolbox software (Emory University, Atlanta, GA, USA) kullanılarak, Ramp ve Butterworth (power:5, cut off frekansı:0,52) filtreleri uygulanarak, vizüel analiz için kısa eksen, horizontal uzun eksen, vertikal uzun eksen kesitleri ve semikantitatif analiz için 17 segmentli polar map elde edildi.

Rest görüntüleme çalışması; 296 MBq (8 mCi) Tc-99m sestamibi enjeksiyonundan bir saat sonra , stres görüntüleme çalışması ise 814 MBq (22 mCi) Tc-99m sestamibi enjeksiyonundan yarım saat sonra başlatıldı.

Egzersiz ve farmakolojik stres protokolü

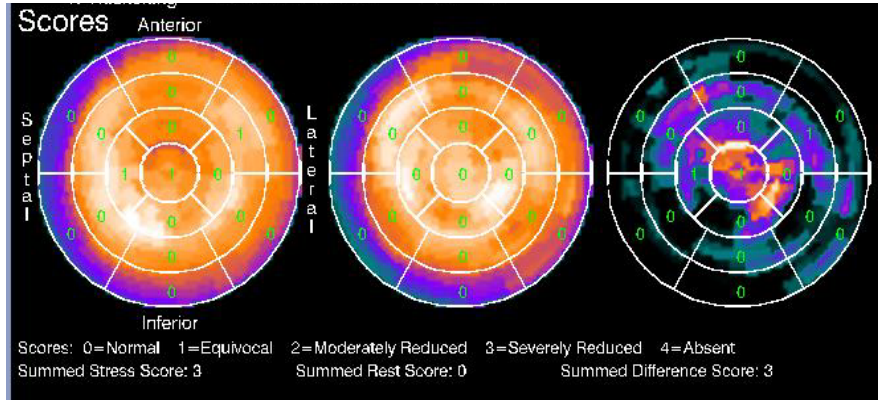
Egzersiz testi için yürüme bandı kullanılarak, Stress Win 2.05 programında Bruce (adım; 2,7km/saat, %10 eğim) veya modifiye Bruce (adım; 2,7km/saat, %0 eğim) protokolü uygulanıp, 3 dakikalık stepler halinde eğim ve hız artırılarak, yaşa göre maksimum kalp hızının (220-yaş) %85'ine ulaşılan dek egzersiz verildi. Hedef kalp hızına ulaşıldığında 296 MBq (22mCi) Tc-99m sestamibi enjeksiyonu yapılarak iki dakika daha egzersize devam edildi.

Egzersiz yapamayan veya yeterli egzersiz düzeyine ulaşamayan hastalara 375 mg standart doz oral dipiridamol verilerek uygulamanın 45. dakikasında 296 MBq (22mCi) Tc-99m sestamibi enjeksiyonu yapıldı.

Rest enjeksiyonu öncesi, stres sırasında her 3 dakikada bir, rahatlama evresinde, dipiridamol öncesi ve sonrası 45. dakikada standart 12-lead EKG kaydı ve arteriyel kan basıncı ölçümleri yapıldı.

MPS yorumu

Hastanın kliniğini bilmeyen iki gözlemci tarafından kesitler ve polar map ayrı zamanlarda değerlendirildi. Polar map'te her segment 5 puan skalasına göre sınıflandırıldı (0: normal, 1: şüpheli, 2: ılımlı aktivite azalması, 3: şiddetli aktivite azalması, 4: aktivite tutulumu yok). Stres ve rest görüntülerine ait polar map'ler üzerinde segmental skorlamalar toplanarak toplam stres skoru (summed stress score: SSS), toplam rest skoru (summed rest score: SRS) ve bunların farkı alınarak toplam fark skoru (summed difference score: SDS = SSS - SRS) hesaplanarak perfüzyon defektinin şiddeti ve genişliği belirlendi. MPS; SSS'e göre sınıflanarak; SSS < 4 ise normal, SSS = 4-8 ise hafif anormal, SSS = 9-13 ise ılımlı anormal, SSS > 13 ise ciddi anormal olarak sınıflandırıldı. SSS ≥ 4 olan grupta; SDS > 2 olanlar reverzibl defekt olarak tanımlandı ve SDS = 2-4 hafif, SDS > 4 ise orta ve ciddi reverzibl defekt olarak tanımlandı. SDS < 2 ve SRS ≥ 2 ise fiks defekt kabul edildi. Stres ve rest görüntülerinden elde edilmiş polar map'ler ve bunların farkını gösteren polar map skorlamaları Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3: Stres, rest ve bunların farkını gösteren polar map'ler ve bunların skorlaması

İstatistik yöntemi

MPS sonuçları SSS'e göre; perfüzyon defekti olanlar ve olmayanlar olarak iki grupta sınıflandırıldı. Perfüzyon defekti olan grup, SDS ve SRS'e göre; hafif, orta-ciddi reversibl perfüzyon defekti ve fiks defekt olarak üç gruba ayrıldı. Bu sonuçların Hb A1c değerleri, diyabetin süresi, komplikasyonları ve diğer KAH risk faktörleri ile ilişkisi değerlendirildi.

Sürekli değişkenler için gruplar arası karşılaştırmalarda; Student's t testi ve tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA), Post hoc karşılaştırmalarda Tukey's HSD testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson X² testi veya Fisher'in kesin testi kullanıldı. Yazı metninde ve tablolarda değerler; %, ortalama±SD ve grup ortalamaları olarak verildi. İstatistik analizlerinde SPSS 11 programı kullanıldı. P değeri < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen toplam 125 Tip 2 DM'li hastanın 65'i kadın (%52), 60'ı erkek (%48) ve yaş ortalamaları 56.1 ± 9.0 yıl (35-80 yıl) idi.

SSS'e göre; tüm hastaların 72'sinde (%57.6) MPS normal ($SSS < 4$) olarak değerlendirilirken, 53'ünde (%42.4) perfüzyon defekti ($SSS \geq 4$) izlendi. SSS'e göre perfüzyon defekti izlenen 53 hastanın, SDS'e göre; 50'sinde reversibl perfüzyon defekti, SDS ve SRS'e göre; 3'ünde fiks defekt bulundu. Reversibl perfüzyon defektlerinin 27'si hafif, 23'ü orta-ciddi reversibl perfüzyon defekti olarak yorumlandı.

125 DM'li hastanın Hb A1c değerlerine bakıldığında, bu olguların 47 sinde (%37.6) iyi glisemik kontrol sağlanmış iken ($Hb A1C \leq 7$), 78'inde (%62.4) glisemik kontrol kötü idi ($Hb A1C > 7$). Hastaların genel klinik özellikleri ve MPS sonuçları Tablo 3'de özetlenmiştir.

Tablo 3: SSS'e göre MPS değerlendirmesi ve hastaların genel klinik özellikleri

Değişkenler [ort±SD veya n (%)]	Normal MPS SSS<4 (n=72)	Perfüzyon defekti SSS≥4 (n=53)	P değeri	Total (n=125)
Yaş (yıl)	55.0±8.6	59.3±9.1	0.008	56.1±9.0
VKİ (kg/m ²)	27.8±4.4	29.3±5.8	0.1	28.4±5.1
Cins: Erkek (%)	30 (%24)	30 (% 24)	0.09	60 (%48)
DM süresi (yıl)	7.8±6.4	9.6±8.1	0.1	8.6±7.2
HbA1c (%)	7.9±1.7	8.4±2.5	0.1	8.1±2.1
DM Tedavi Tipi				
İnsülin (%)	20 (%16)	12 (%9.6)	0.5	32 (%25.6)
İnsülin+OAD (%)	4 (%3.2)	4 (%3.2)	0.4	8 (%6.4)
OAD(%)	36 (%28.8)	31 (%24.8)	0.3	67 (%53.6)
Diyet(%)	12 (%9.6)	6 (%4.8)	0.4	18 (%14.4)
DM komplikasyonları				
Retinopati (%)	11 (%8.8)	10 (%8)	0.5	21 (%16.8)
Nefropati (%)	24 (%19.2)	18 (%14.4)	0.9	42 (%33.6)
Nöropati (%)	10 (%8)	14 (%11.2)	0.07	24 (%19.2)
Lab. değerleri				
Total	206.6±54.5	198.5±39.4	0.3	203.2±48.7
kolesterol(mg/dl)				
LDL (mg/dl)	124.8±40.3	117.9±32.4	0.3	121.9±37.2
HDL (mg/dl)	50.9±12.7	47.7±11.8	0.1	49.5±12.4
Trigliserid(mg/dl)	150.5±133.1	165.8±103.2	0.4	157.0±121.1
Kan basıncı				
Sistolik (mmHg)	135.2±18.9	136.9±20.9	0.1	136.0±19.7
Diastolik(mmHg)	81.6±9.9	82.4±8.9	0.6	82.0±9.5
KAH risk faktörleri				
Göğüs ağrısı (%)	27 (%21.6)	20 (%16)	1.0	47 (%37.6)
Hipertansiyon (%)	39 (%31.2)	38 (%30.4)	0.046	77 (%61.6)
Dislipidemi (%)	51 (%40.8)	42 (%33.6)	0.2	93 (%74.4)
Obezite (%) (BMI≥30kg/m ²)	19 (%15.2)	20 (%16)	0.1	39 (%31.2)
Sigara(%)	11 (%8.8)	9 (%7.2)	0.7	20 (%16)
İlaçlar				
Aspirin (%)	15 (%12)	8 (%6.4)	0.4	23 (%18.4)
B bloker (%)	2 (%1.6)	4 (%3.2)	0.2	6 (%4.8)
ACE inh (%)	26 (%20.8)	29 (%23.2)	0.038	55 (%44)
Ca ant. (%)	13 (%10.4)	5 (%4)	0.1	18 (%14.4)
Diüretik (%)	16 (%12.8)	14 (%11.2)	0.5	30 (%24)
Statin ve fibratlar (%)	28 (%22.4)	20 (%16)	0.8	48 (%38.4)

SSS'e göre perfüzyon defekti izlenen 53 hastanın 20'sinde (%37.7) HbA1c ≤ 7 iken, 33'ünde (%62.3) HbA1c > 7 bulundu. Perfüzyon defekti olanlarda, HbA1c'nin 7'den yüksek olduğu vakalar daha fazla oranda olmasına karşın, MPS'de perfüzyon defekti izlenmesi ve perfüzyon defektlerinin şiddeti ile HbA1c değerleri arasında istatistiksel anlamlılık bulunamadı ($p=0.1$).

Perfüzyon defekti izlenenlerin yaş ortalaması (59.3 ± 9.1 yıl), izlenmeyenlere göre (55.0 ± 8.6 yıl) anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.008$).

Perfüzyon defekti izlenen grupta hipertansiyon anlamlı olarak daha fazla görülürken ($p=0.046$), bu grupta ACE inhibitörü kullanımı da anlamlı olarak daha fazla idi ($p=0.038$).

Hastalar MPS çekimi öncesi göğüs ağrısı yönünden sorgulandığında, 47 hasta (%37.6) göğüs ağrısı tanımlarken, 78 hastada (%62.4) göğüs ağrısı şikayeti yoktu. Şikayeti olan ve olmayan gruplarda perfüzyon defekti izlenme oranları eşit bulundu (%42).

Eşlik eden diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, toplam 60 erkekten 30'unda (%50), toplam 65 kadından 23'ünde (%35.4) perfüzyon defekti izlendi. Ancak perfüzyon defekti izlenenlerde cinsiyet yönünden anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Vücut kitle indeksi (VKİ) perfüzyon defekti olanlarda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık saptanamadı ($p > 0.05$).

Reversibl perfüzyon defekti izlenenlerde ve özellikle orta-ciddi reversibl perfüzyon defekti olanlarda diabetik nöropati anlamlı olarak daha fazla idi ($p=0.001$). MPS sonuçları ile diğer diabet komplikasyonları arasında bir ilişki saptanamadı.

Orta-ciddi reversibl perfüzyon defekti olanlarda diabet süresi anlamlı olarak daha uzundu ($p=0.012$). Reversibl perfüzyon defekti olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri Tablo 4'de, reversibl perfüzyon defektlerinin şiddetine göre hasta özellikleri Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 4:Reversibl perfüzyon defekti olan ve olmayan hastaların klinik özellikleri

Değişkenler	Reversibl	Reversibl	P değeri	Toplam n=125
	perfüzyon defekti olmayan n=75	perfüzyon defekti olan N=50		
Yaş (yıl)	55.6±8.9	58.7±9.0	0.06	56.0±9.0
Cins:Erkek (%)	33 (%26.4)	27 (% 21.6)	0.2	60 (%48)
VKİ (kg/m ²)	27.8±4.3	29.3±5.9	0.09	28.4±5.1
DM süresi (yıl)	7.6±6.4	10.1±8.1	0.05	8.6±7.2
Hb A1c (%)	7.9±1.7	8.5±2.5	0.09	8.1±2.1
Retinopati (%)	11 (%8.8)	10 (%8)	0.4	21 (%16.8)
Nefropati (%)	26 (%20.8)	16 (%12.8)	0.7	42 (%33.6)
Nöropati (%)	10 (%8)	14 (%11.2)	0.04	24 (%19.2)
Göğüs ağrısı (%)	29 (%23.2)	18 (% 14.4)	0.9	47 (%37.6)
Hipertansiyon (%)	41 (%32.8)	36 (%28.8)	0.05	77 (%61.6)
Dislipidemi (%)	54 (%43.2)	39 (%31.2)	0.4	93 (%74.4)
Obezite (%)	20 (%16)	19 (%15.2)	0.1	39 (%31.2)
Sigara (%)	12 (%9.6)	8 (%6.4)	1	20 (%16)
ACE inh. kullanımı (%)	27 (%21.6)	28 (%22.4)	0.02	55 (%44)

Tablo 5: Reversibl perfüzyon defektinin şiddetine göre hastaların klinik özellikleri

Değişkenler [Grup ort. veya n (%)]	Reversibl perfüzyon defekti olmayan n=75	Hafif reversibl perfüzyon defekti n=27	Orta-ciddi reversibl perfüzyon defekti n=23	p değeri
Yaş (yıl)*	55.61	57.70	59.91	0.1
Cins (erkek) n=60 (%48)	33 (%26.4)	14 (%11.2)	13 (%10.4)	0.5
BMI (kg/m ²)*	27.82	29.38	29.39	0.2
DM süre (yıl)*	7.62	8.00	12.59	0.01
Hb A1c (%)*	7.90	8.31	8.84	0.1
Retinopati n=21 (%16.8)	11 (%8.8)	4 (%3.2)	6 (%4.8)	0.4
Nefropati n=42 (%33.6)	26 (%20.8)	7 (%5.6)	9 (%7.2)	0.5
Nöropati n=24 (%19.2)	10 (%8)	3 (%2.4)	11 (%8.8)	0.001
Göğüs ağrısı n=47 (%37.6)	29 (%23.2)	10 (%8)	8 (%6.4)	0.08
Hipertansiyon n=77 (%61.6)	41 (%32.8)	19 (%15.2)	17 (%13.6)	0.1
Hiperlipidemi n=93 (%74.4)	54 (%43.2)	23 (%18.4)	16 (%12.8)	0.3

* İstatistik yöntemi olarak One Way Anova Varyans Analiz yöntemi kullanılmıştır. Değerler grup ortalamaları şeklinde verilmiştir.

MPS sonuçları ile hiperlipidemi arasında istatistiksel anlamda bir ilişki bulunamadı.

Sadece üç hastada fiks defekt tespit edildiğinden, sayının az olması nedeniyle bunlara yönelik istatistiksel analiz yapılamadı.

MPS çalışmasından sonra hastalar takip edilerek, MPS sonuçlarına göre klinik yaklaşımlar gözlemlendi. Orta-ciddi reversibl perfüzyon defekti izlenen 23 hastaya ve fiks defekt izlenen 3 hastaya kardiyooloji tarafından koroner anjiyografi önerildi. 19 hastaya koroner anjiyografi yapıldı. 8 hastaya anjiyografi sırasında stent takıldı. 1 hastaya koroner arter by-pass cerrahisi uygulandı. 10 hastada anjiyografik olarak %30-40 lezyon tespit edilerek tıbbi tedavi başlandı. 7 hasta anjiyografiyi kabul etmediğinden bunlara medikal tedavi başlanarak takibe alındı. Ayrıca hafif reversibl perfüzyon defekti izlenen 27 hastaya da medikal tedavi başlanarak takibe alındı.

V. TARTIŞMA

Günümüzde dünyada 200 milyon diabetli hasta olup, Dünya sağlık örgütünün (WHO) verilerine göre 2025 yılında bu sayının 300 milyonu aşacağı tahmin edilmektedir. Diabetlilerin % 90'ından fazlasını tip 2 DM oluşturur (101, 102).

Diabetli hastalar KAH açısından diabeti olmayanlara göre oldukça yüksek risk taşır. Ayrıca diabetlilerde KAH'ın prognozu kötüdür ve sessiz miyokard iskemisi de sık görülür (103).

KAH bulgusu olmayan diabetiklerde miyokard infarktüsü riski, daha önce MI geçirmiş diabetik olmayan hastalarla benzerlik gösterir (104). Bu nedenle tüm diabetli hastalar önceden MI geçirmiş hastalar gibi KAH yönünden dikkatli olarak takip edilmelidir.

KAH'ı bilinen diabetlilerde 10 yılda ölüm oranı %70'ten fazladır. Yine diabetlilerde MI sonrası ilk 30 günde mortalite %50'den fazla iken yaşayanlardan da %50'sinde MI'ı takip eden 5 yılda ölüm görülür. Bu oran diabetli olmayan hastaların iki katıdır (105).

Diabetlilerde erken kardiyovasküler hastalıkların tespit edilmesi genel popülasyondan daha zordur. Sıklıkla, sessiz miyokardiyal iskemi nedeniyle, KAH semptom vermeden, ileri ve prognostik olarak önemli evreye ulaşır. Hastalarda daha çok nefes darlığı, yorgunluk gibi semptomlar olur. Bazen de KAH'ın ilk belirtisi akut miyokard infarktüsü veya ani kardiyak ölüm olabilir (103).

Klinik çalışmalar sessiz MI veya iskemi ile otonom nöropati arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır (28, 29). Asemptomatik diabetlilerde iskemi tespit edilmesine yönelik bir çalışmada, asemptomatik diabetlilerin 1/5'inden fazlasında (%22) MPS ile iskemi bulgusu izlendiği bildirilmiştir (28). Rajagopalan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise asemptomatik diabetlilerde gizli koroner arter hastalığı prevalansının oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir. 1427 asemptomatik diabet hastasından 826'sında (%56) anormal MPS sonuçları saptanmış. Bu 826 hastanın 261'i (%18) iskeminin yaygınlığı ve şiddetine veya skara bağlı yüksek riskli olarak tanımlanmıştır (106). Cedars-Sinai grubunun yaptığı benzer bir

çalışmada, daha önceden revaskülarizasyon ve MI öyküsü olmayan 826'sı asemptomatik, 151'inde dispne, 766'sında göğüs ağrısı olan toplam 1737 diabetik hastada MPS sonuçları karşılaştırılmış. Asemptomatik grup ile göğüs ağrısı olan grup arasında anormal MPS oranı benzer bulunurken (%42), dispne şikayeti olan grupta daha yüksek oranda (%52) anormal MPS tespit edilmiştir (107).

Yapılan çeşitli çalışmalarda diabetli hastalarda obstrüktif KAH prevalansının değişiklik göstermesi, hasta popülasyonları arasındaki önemli farklılıklardan kaynaklanır (cinsiyet, diabetin süresi, glisemik kontrol durumu, dislipidemi, hipertansiyon, diabet komplikasyonlarının eşlik edip-etmediği) (108,109). Hasta popülasyonları arasındaki bu farklılıkların ortadan kaldırılması imkansız görünmektedir.

Biz de çalışmamızda semptomatik ve asemptomatik diabetli hastalarda anormal MPS sıklığını belirleyerek, hastalarda buna eşlik eden klinik özellikleri tanımlamayı amaçladık. Yaş ortalamaları 56.1 ± 9.0 olan, 65 kadın ve 60 erkek toplam 125 tip 2 DM'li hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların ortalama diabet süreleri 8.6 ± 7.2 yıldır.

Toplam 125 diabetli hastanın 53'ünde anormal MPS sonuçları elde ettik. Bunların 27'sinde hafif reversibl, 23'ünde orta-ciddi reversibl defekt ve 3'ünde defiks defekt tespit ettik. Toplam 125 diabetli hastanın 47'sinde (%37.6) göğüs ağrısı şikayeti varken, 78'i (%62.4) asemptomatikti. Göğüs ağrısı olanlarda anormal MPS oranı %42 bulunurken, göğüs ağrısı olmayanlarda da anormal MPS oranı, benzer olarak %42 bulundu. Bu da Cedars-Sinai grubunun yaptığı çalışma ile benzerlik gösteriyordu.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların 47'sinde (% 37.6) iyi glisemik kontrol sağlanmış iken ($HbA1c < 7$), 78'inde (% 62.4) glisemik kontrol kötü idi ($HbA1c \geq 7$). Perfüzyon defekti izlenmesiyle, Hb A1c değerlerine göre glisemik kontrolün iyi veya kötü olması arasında anlamlı bir ilişki saptayamadık. Halen, kan şekerinin düşürülmesinin uzun süreli diabet komplikasyonlarını önlediğine ait elimizde herhangi bir delil bulunmamakla birlikte, kan şekeri yüksekliğinin zararlı

olduğunu gösteren pek çok klinik ve deneysel veri vardır (2). Hb A1c değerleri son üç aylık kan şekeri regülasyonunu yansıtmaktadır. Diabetlilerde bozuk kan şekeri regülasyonunun, koroner arter hastalığı görülme riskini artırıp artırmadığını tanımlayabilmek için, Hb A1c değerleri uzun süreler takip edilmiş DM'lu hastalarda iskemi araştırılmasına yönelik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

Çalışmamız perfüzyon defekti izlenenlerde yaş ortalamasının daha yüksek olduğunu ve hipertansiyonun daha sık olduğunu tespit ettik. Diabetin süresi uzadığında ve diabete nöropati eşlik ettiğinde reversibl perfüzyon defektlerinin görülme sıklığı ve şiddeti artmaktaydı.

Diabet, epikardiyal ve rezistans koroner damarlarda koroner vazodilatör fonksiyonunun regülasyonunda önemli değişikliklere neden olur. Diabetik otonom nöropati miyokard perfüzyonunu etkiler ve sıklıkla perfüzyon anomalisi ve sesiz miyokard iskemisi ile ilişkilidir. Wackers ve arkadaşlarının çalışmasında asemptomatik diabetlilerde gözlenen anormal MPS'nin otonom nöropati ile kuvvetli ilişkili olduğu tespit edilmiş olup, sistemik arter basıncının da, koroner perfüzyonu etkileyen önemli hemodinamik faktörlerden olduğu bildirilmiştir (28). Bu çalışmanın sonuçları, bizim bulgularımızla benzerlik göstermektedir.

Bilinen KAH'ı olmayan asemptomatik diabetlilerde stresin indüklediği perfüzyon anomalilerinin prevalansı, bu anomalilerin birlikte görüldüğü klinik özellikler ve sonraki kardiyak olaylar halen netlikle tanımlanamamıştır (110,111). Diabetli hastalarda miyokard iskemisi araştırılmasında amaç, hem semptomatik hastalarda, hem de KAH riski semptomatik hastalarla aynı olan asemptomatik hastalarda miyokard iskemisinin prevalans ve şiddetini ve klinik sonuçlarını belirlemek, yüksek risk profilini tespit etmektir (111,112).

Pek çok çalışmada gösterilen asemptomatik diabetlilerde artmış koroner arter hastalığı riski, bizim çalışmamızda da birkez daha ortaya kondu. Ayrıca diabetik nöropatinin ve uzamış diabet süresinin, iskemi görülme oranında artış yaptığı gösterildi. Bulgularımız, daha önceki çalışmalarda elde edilen bulguları destekler niteliktedir.

Miyokard perfüzyonunun değerlendirilmesinde, özellikle koroner mikrodamarlarda çeşitli endotelial ve düz kas hücre disfonksiyonu olabilen diabetli hastalarda, MPS ile fonksiyonel görüntüleme total iskemik dokunun daha doğru değerlendirilmesini sağlar. Diabetli hastalarda MPS'nin tanısal doğruluğu, prognostik değeri ve risk belirlenmesindeki rolü kabul edilmiştir (112).

Çalışmamızda anormal MPS sonuçları elde ettiğimiz 53 hasta kardiyojolojiye yönlendirildi. Orta- ciddi reversibl defekt ve fiks defekt tespit edilen 26 hastaya kardiyojoloji tarafından anjiyografi önerildi. 19 hastaya anjiyografi yapıp, 8'ine stent takıldı, 1 hastaya koroner arter bypass cerrahisi uygulandı. 10 hastanın koroner damarlarında anjiyografik olarak %30-40 lezyon tespit edilerek medikal tedavi önerildi. 7 hasta anjiyografiyi kabul etmedi. Anjiyografiyi kabul etmeyen 7 hasta ve hafif reversibl perfüzyon defekti izlenen 27 hastaya medikal tedavi başlanarak takibe alındı.

Sonuç olarak, tüm diabetli hastalar kardiovasküler hastalıklara potansiyel olarak artmış riskleri nedeniyle, belli aralıklarla MPS ile koroner arter hastalığına yönelik tetkik edilmelidir. Böylece göğüs ağrısı olan hastalarla benzer olarak, artmış iskemik kalp hastalığı riski taşıyan asemptomatik hastalarda ve sessiz iskemi ile ilişkili olduğu bilinen diabetik nöropatili hastalarda miyokard iskemisi erken tespit edilebilir ve gerekli tedavilerle yaşam süresi uzatılabilir, yaşam kalitesi arttırılabilir.

VI. ÖZET

Bu çalışmanın amacı bilinen koroner arter hastalığı olmayan diabetli hastalarda miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) ile miyokard perfüzyon defektlerinin değerlendirilmesi ve perfüzyon defektleri ile ilişkili klinik özelliklerin tanımlanmasıdır.

Çalışmaya 125 tip 2 diabetes mellituslu (tip 2 DM) hasta (65 kadın, 60 erkek) dahil edildi. Hastaların yaş ortalamaları 56.0 ± 9.0 yıl, ortalama diabet süreleri 8.6 ± 7.2 yıldır. Majör kardiovasküler risk faktörleri (hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, obezite), diabet komplikasyonları ve göğüs ağrısı olup olmadığı değerlendirildi. 47 (%37.6) hastada göğüs ağrısı hikayesi vardı, 47 (%37.6) hastada iyi glisemik kontrol sağlanmıştı (glukolize hemoglobin değeri < 7), 24 (%19.2) hastada nöropati ve 77 (%61.6) hastada hipertansiyon mevcuttu.

Tek gün rest-stres protokolü ile restte 296 MBq, streste 814 MBq MIBI uygulanarak çekimler yapıldı. Çift başlı gama kamera (Infinia – GE, Tirat, Hacermel, Israel) ve düşük enerjili, yüksek çözünürlüklü paralel delikli kolimatörler kullanıldı. Rest ve stres görüntüleri kısa eksen, horizontal ve vertikal uzun eksen kesitleri ile vizüel olarak değerlendirildi. Emory Cardiac Toolbox software (Emory University, Atlanta, GA, USA) kullanılarak polar map'ler kantitatif olarak değerlendirildi. MPS sonuçları %42.4 hastada anormaldi. %40 hastada reversibl perfüzyon defektleri gözlemlendi, bunların %21.6'sı hafif, %18.4'ü orta-ciddi reversibl perfüzyon defektleri idi. %2.4 hastada fiks defekt tespit edildi.

Anormal MPS sonuçlarının yüksek sıklıkta olduğu gözlemlendi (%42). Göğüs ağrısı olan ve olmayan gruplar arasında anormal MPS izlenme oranı bakımından fark yoktu. Normal MPS ve anormal MPS izlenen hastalarda glukolize hemoglobin (Hb A1c) değerleri açısından fark yoktu. Anormal MPS hipertansiyonla ($p=0.04$) ve yaşla (0.008) ilişkili bulundu. Reversibl perfüzyon

defektleri nöropati ile ($p=0.04$) ilişkiliydi. Orta-ciddi reversibl perfüzyon defektleri de nöropati ile ($p=0.001$) ve uzamış diabet süresi ile ($p=0.01$) ilişkili bulundu.

Hastalar takibe alındığında, 19 hastaya PTCA yapıldığı, 8'ine stent takıldığı, bir hastaya koroner arter bypass cerrahisi yapıldığı gözlemlendi. Koroner arterlerinde %30-40 darlık tespit edilen 10 hastaya medikal tedavi başlanarak takibe alınmıştı.

Sonuç olarak, diabetli hastalarda iskemik kalp hastalığının erken tanısı MPS ile yapılmalıdır. Bu hastalarda erken tedavi ile hayat kalitesi yükseltilebilir ve yaşam süresi uzatılabilir.

VII. SUMMARY

The aim of this study was to determine the prevalence of myocardial perfusion defects by using myocardial perfusion scintigraphy (MPS) in diabetic patients without known coronary artery disease and to define clinical characteristics of the patients which concerned perfusion defects.

One hundred twenty-five type 2 diabetes mellitus (type 2 DM) patients (65 women, 60 men) were included in the study. The mean age of the patients was 56.0 ± 9.0 years and the mean duration of diabetes was 8.6 ± 7.2 years. Major cardiovascular risk factors (hypertension, dyslipidaemia, smoking, obesity), diabetic complications and with or without chest pain were investigated. Forty-seven (37.6%) patients had chest pain history, 47 (37.6%) patients had good diabetic control (glycosylated haemoglobin values <7), 24 (19.2%) patients had diabetic neuropathy and 77 (61.6%) patients had hypertension.

We performed a conventional one-day protocol, using Tc-99m MIBI (296 MBq for rest, 814 MBq for stress), by using a dual headed gamma camera (Infinia, GE, Tirat, Hacermel, Israel) with low energy, high resolution parallel hole collimators. Visual analysis of rest and stress images were made from short axis, horizontal long axis and vertical long axis views. For quantitative analysis we used polar maps using the Emory Cardiac Toolbox software (Emory University, Atlanta, GA, USA).

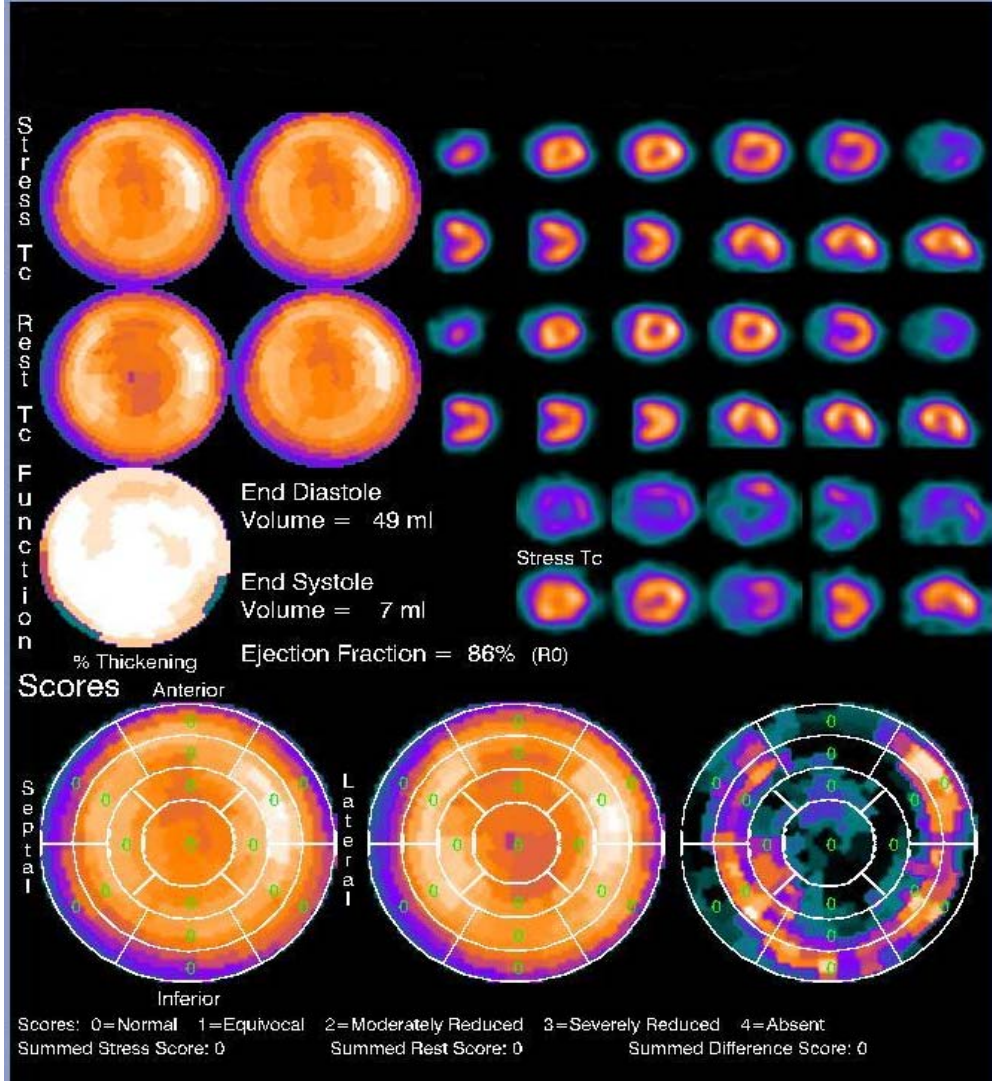
MPS were abnormal in 42.4% of the patients. Reversible perfusion defects were observed in 40% of the patients, which were mild in 21.6% and moderate to severe in 18.4%. Fixed defects were observed in 2.4% of the patients. Abnormal MPS results were seen in a high frequency (42%). There was no difference between the groups with or without a history of chest pain in the rate of abnormal MPS. Patients with normal MPS and patients with abnormal MPS did not differ with regard to glycosylated haemoglobin (Hb A1c) values ($p > 0.05$).

Abnormal MPS was associated with hypertension ($p=0.04$) and age ($p=0.008$). Reversible perfusion defects were associated with neuropathy ($p=0.04$). Moderate to severe reversible perfusion defects were associated with neuropathy ($p=0.001$) and longer diabetic duration ($p=0.01$). In the follow up of the patients, percutaneous coronary angiography (PTCA) was performed to 19 patients, percutaneous coronary interventions (PCI) were done to 8 patients, coronary artery bypass graft surgery was made to one patient. Ten patients that had 30-40% stenoses were treated medically and followed up.

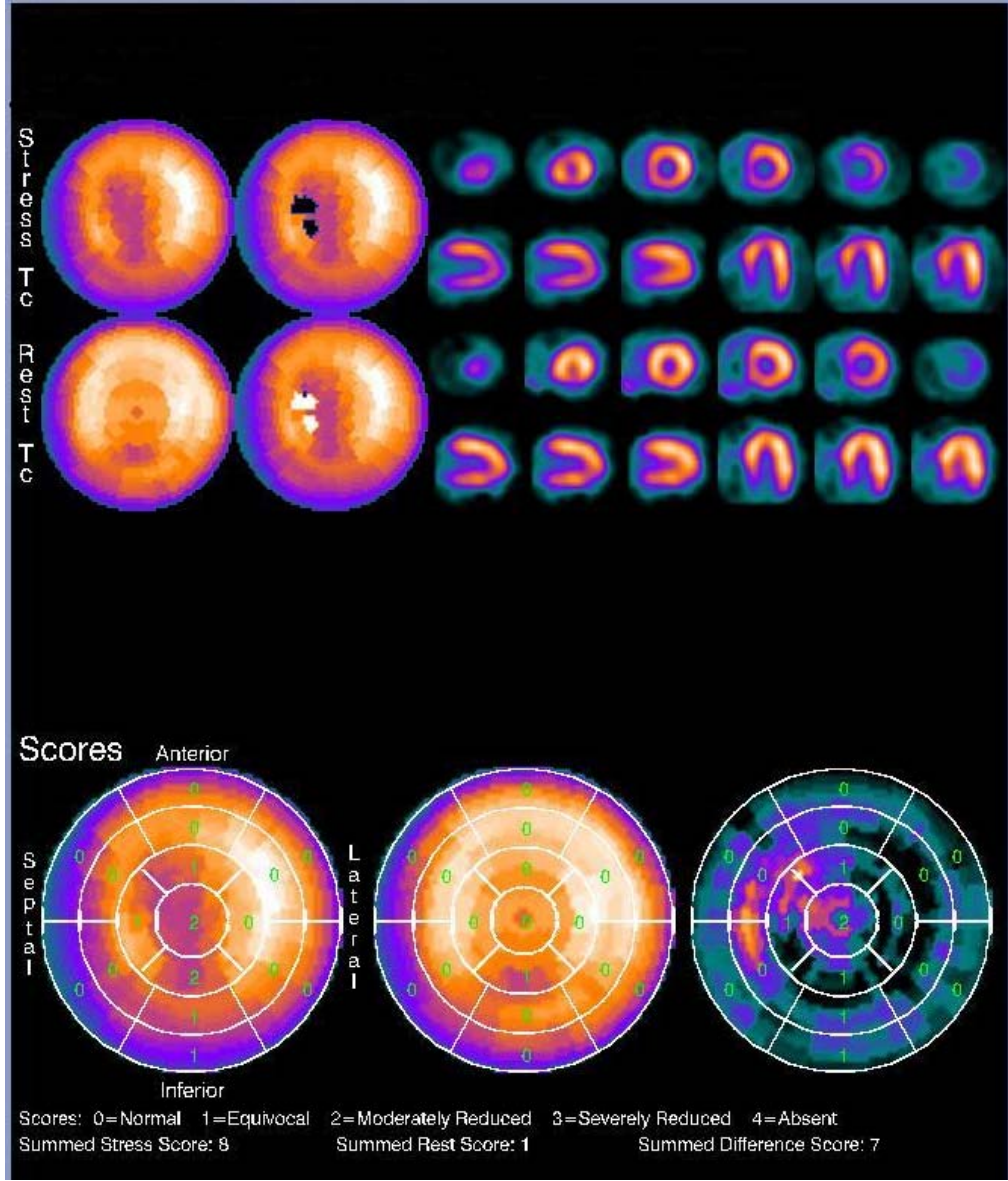
As a result, early diagnosis of ischemic heart diseases in diabetic patients could be made by using MPS. Early treatment of these patients can improve the life quality and prolonge the survival rate.

VIII. EKLER

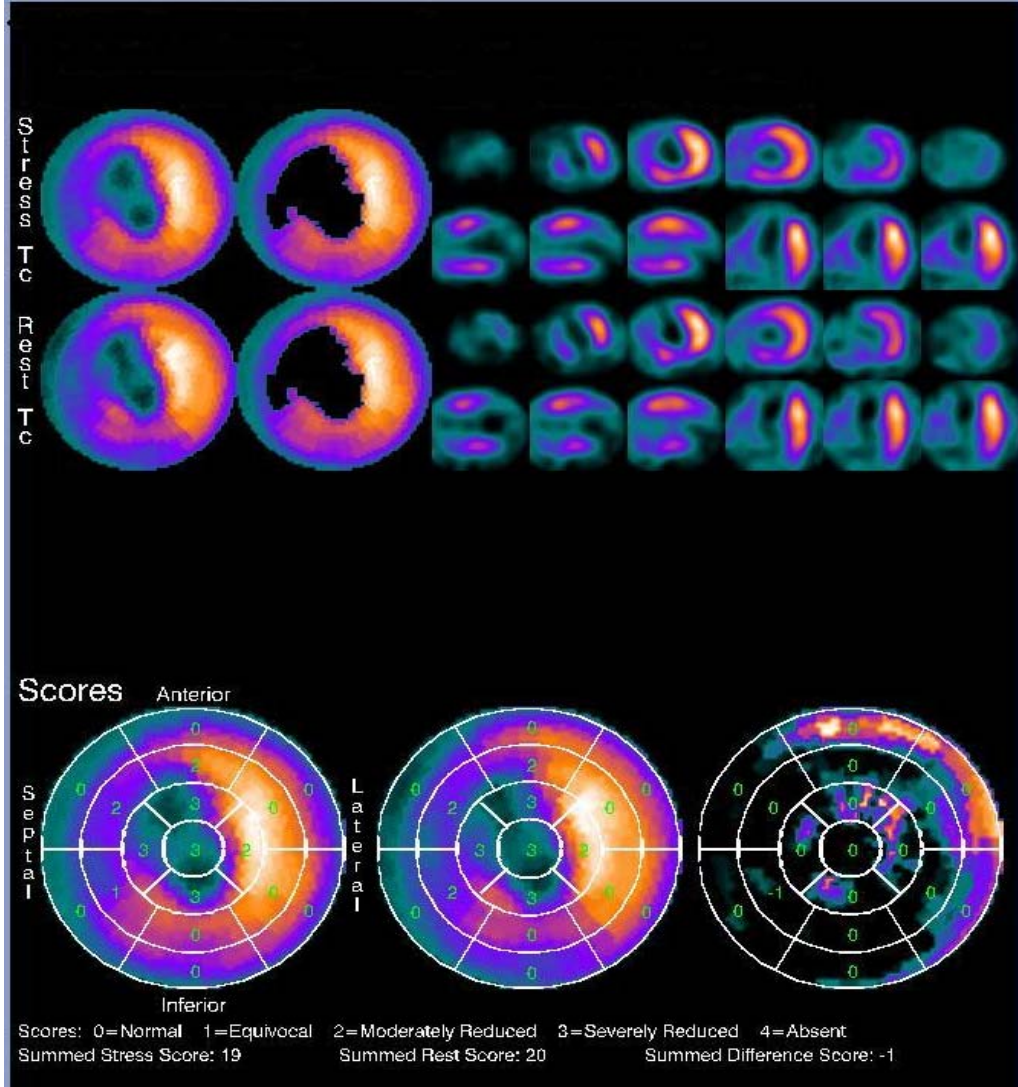
Diabetli hastalarda miyokard perfüzyon sintigrafisi görüntülerinden örnekler verilmiştir.



Resim 1: Normal miyokard perfüzyon sintigrafisi



Resim 2: Apeks ve apikal kesitlerde anteroseptal duvarda iskemi izlenen miyokard perfüzyon sintigrafisi



Resim 3: Apekte ve apikal kesitlerde anteroseptal, inferior duvarda infarkt, orta kesitlerde septumda iskemi izlenen miyokard perfüzyon sintigrafisi

IX. KAYNAKLAR

1. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H: Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. N Engl J Med 1988 318:1315.
2. Tuzcu S: Endokrin hastalıklar. Tuzcu M ed; Cecil Essentials Of Medicine. Türkçe 3. baskı. İstanbul, Yüce yayınları, 1995: 462-527
3. Prior JO, Monbaron D, Koehli M, et al: Prevalans of simptomatik and silent stress-induced perfusion defects in diabetic patients with suspected coronary artery disease referred for myocardial perfusion scintigraphy. Eur J Nucl Med 1995: 32; 60-69.
4. Gedik O: Diabetes Mellitus. Yasavul Ü ed; Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 2004: 495-529.
5. Vaccaro O, Riccardi G. Changing the definition of impaired fasting glucose: impact on the classification of individuals and risk definition. Diabetes Care 2005; 28 (7): 1786-1788.
6. Ganong WF. Endocrine functions of the pancreas. Review of medical physiology, McGraw-Hill Co. 22. ed. 2005: 333-355.
7. Masharani U, Karam JH, German MS. Pancreatic hormones and diabetes mellitus. Greenspan FS, Gardner DG (eds), Basic and Clinical Endocrinology, 7. ed., McGraw Hill Co. 2004: 658-689.
8. Nathan DM, Cagliero E. Diabetes mellitus. Felig F, Frohman LA (eds), Endocrinology and Metabolism, 4. ed., McGraw-Hill Co., 2001: 827-858.
9. Williams G, Pickup JC. Handbook of diabetes mellitus. Blackwell Science Co, 2. ed., 1999: 56-96.
10. ADA (American Diabetes Association). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2004;27 (suppl 1): S5-S14.
11. ADA (American Diabetes Association). Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care 2004;27 (suppl 1): S88-S90.

12. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management *Pediatr Clin North Am* 2005;52(6):1553-1557.
13. Nutall FQ: Diet and the diabetic patient. *Diabetes Care* 1983; 6:197
14. Bajaj M, DeFronzo RA. Metabolic and molecular basis of insulin resistance. *J Nucl Cardiol* 2003;10:311-323.
15. Olefsky JM: Diabetes mellitus. In Wyngaarden JB eds: *Cecil Textbook of Medicine*. 19th ed., W.B Saunders Co, 1992; 1291-1310.
16. Atagündüz P: İnsülin ve oral hipoglisemik ilaçlar. Oktay Ş. ed. *Lippincott's Illustrated Reviews Serisinden: Farmakoloji 2. Baskı*. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 1998; 256-262.
17. Hurst JW, Anderson RH, Becker AE, Wilcox BR: *Atlas of the Heart*. New York, McGraw-Hill, 1988; 25-56.
18. Robert C. Schlant, R. Wayne Alexander, et al: *Anatomy of The Heart 1*. 1994: 59-111.
19. Berne RM, Levy MN: *Cardiovascular Physiology*. 6th ed. St. Louis, The CV Mosby Co, 1991; 27-69.
20. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) *JAMA*. 2001; 285: 2486-2497.
21. Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk factors for atherosclerotic disease. In: Braunwald E ed. *Heart Disease*. 6th ed. Philadelphia. WB Saunders Company. 2001 1010-1031.
22. Micheal J. Davies. Pathology of Coronary Atherosclerosis. In: Fuster V. Ed. *The Heart*. 10th ed. Dowdow, Mc Graw-Hill Co, 2001: 1095-1109.
23. Göran K Hansson and Jan Nilsson. Pathogenesis of Atherosclerosis. In: Crawford M, ed. *Cardiology*. 2nd ed. Edinburg Mosby, 2004: 3-15.
24. Şentürk T, Aydınlar A: *Miyokard İskemisi*. Cordan J ed; *Kardiyoloji*. Bursa, Uludağ Üniversitesi Yayınları, 2005: 265-273.

25. Özdemir B, Cordan J: Akut Miyokard İnfarktüsü. Cordan J ed; Kardiyoloji. Bursa, Uludağ Üniversitesi Yayınları, 2005: 295-304.
26. Çağlayan S. Diabetes Mellitus Ve Kalp Hastalıkları. Özata M, Yönem A. Ed. Endokrinoloji Metabolizma Ve Diabet. İstanbul, 2004; 379-387.
27. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Diabetes Care 2002; 25: S33-S49.
28. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. Diabetes Care 2004; 27: 1954-1961.
29. Niakan E, Harati Y, Rolak LA, et al. Silent myocardial infarction and diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. Arch Intern Med 1986; 146: 2229-2230.
30. Tschoepe D, Burchert W. Noninvasive imaging for coronary artery disease in diabetes. The British J of Diabetes and Vascular Disease Aug. 2004: 245-250.
31. Castallanos A, Kessler KM, Myerburg RJ. The Resting Electrocardiogram. Hurst's the Heart, 9th ed. McGraw-Hill, USA, 1998: 1-25.
32. Chaitman BR, Exercise stress testing. In: Zippes DP, Libby P, eds. Heart Disease 6th ed. W.B. Saunders, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. 2001: 129-159.
33. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography. J Am Coll Cardiol, 1997: 29; 862-879.
34. Gemici K. Sol Kalp Kateterizasyonu ve Koroner Anjiyografi. Cordan J ed; Kardiyoloji. Bursa, Uludağ Üniversitesi Yayınları, 2005: 117-121.
35. Tunacı A, Dursun M, Yekeler E, Kardiyak Görüntüleme. Cordan J ed; Kardiyoloji. Bursa, Uludağ Üniversitesi Yayınları, 2005: 89-97.
36. Semelka RC, Tomei E, Wagner S, et al. Normal left ventricular dimensions and functions: Interstudy reproducibility of cine MR imaging. Radiology 1990; 174: 763-768.
37. Ziessman HA, O'Malley JP, Thrall JH; Cardiac System. Thrall JH eds. The Requisites Nuclear Medicine. 3th ed. USA, Mosby Inc. 2006; 450-507.

- 38.** Doğruca Z. Tc-99m sestamibi GATED miyokard perfüzyon Spect yönteminin inferior duvar defektlerinin değerlendirilmesindeki yeri. Uzmanlık Tezi: İstanbul:İstanbul Üniversitesi, 1996: 21-33.
- 39.** Brown KA, Rowen M: Prognostic value of a normal exercise myocardial perfusion imaging study in patients with angiographically significant coronary artery disease. Am J Cardiol 1993; 71: 865.
- 40.** Nesto RW, Kowalchuk GJ: The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. Am J Cardiol 1987; 57:23C.
- 41.** Udelson JE, Leppo JA. SPECT and exercise radionuclide angiography in the dedection of coronary artery disease. Murray eds. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. New York Churchill Livingstone Inc. 1994: 1129-1156
- 42.** Mahmarian JJ, Boyce TM, Goldberg RK, Coca Nougher MK, Roberts R, Verani M: Quantitative exercise Thallium-201 single photon emission computed tomography for the enhanced diagnosis of ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol 1990; 15-318-329
- 43.** Tamaki N, Yonekura Y, Mukai F, Kodama S, Kadora K, Kambara H, Kawai L, Torizuka K: Stress Thallium-201 transaxial emission tomography : quantitative vs qualitative analysis for evaluation of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1984; 4: 1213-1221.
- 44.** Rozanski A, Berman DS,: Efficacy of cardiovascular nuclear medicine exercise studies. Sem Nucl Med 1987; 27: 104.
- 45.** Gould KL, Lipscomb K: Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. Am J Cardiol 1974; 34:50.
- 46.** Mahmarian JJ, Verani M S,: Exercise thallium-201 perfusion scintigraphy in the assessment of ischemic heart disease. Am J Cardiol 1991; 67: 2D- 11D.
- 47.** Beller G A, Watson D D: Quantitative thallium-201 imaging. Am J Cardiol 1982; 49: A20-A21.

48. L'Abbate A, Biagini A, Michelassi C, Maseri A: Myocardial kinetics of thallium and potassium in man. *Circulation* 1979; 60: 776-785
49. Pohost GM, Albert NM, Ingwall JS, Strauss H W: Thallium redistribution: mechanisms and clinical utility. *Sem Nucl Med* 1980; 10: 70-93.
50. Weich H, Strauss HW, Pitt B: The extraction of thallium –201 by the myocardium. *Circulation* 1977; 56: 188-191.
51. Ingwall JS, Kramer M, Kloner NM, et al. Thallium accumulation: differentiation between reversible and irreversible myocardial injury. *Circulation* 1979; 59:678.
52. Atkins HL, Budinger HF, Lebowitz E, et al: Thallium-201 for medical use. Part 3: Human distribution and physical imaging properties. *J Nucl Med* 1977; 18: 133-140.
53. Okada RD, Leppo JA, Strauss HW, Boucher Ca, et al: Mechanisms and time course for the disappearance of thallium-201 defect at rest in dogs. *Am J Cardiol* 1982; 49: 699-706.
54. Melin JA, Becker LC, Healy Bulkley B: Differences in thallium-201 uptake in reperfused and nonreperfused myocardial infarction. *Circ Res* 1983; 53:414-419.
55. De Coster PM, Melin JA, Detry JM, et al: Coronary artery reperfusion in acute myocardial infarction: assesment by pre- and postintervention thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Am J Cardiol* 1985; 55:889-895.
56. Dilsizian V, Rocco TP, Fredman NMT, Leon M B, et al. Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress redistribution imaging. *N Engl J Med* 1990; 323: 141-146.
57. Holman B L, Jones A G, Lister-James J, et al: A new Tc-99M labeled myocardial imaging agent, hexakis (t-butylisonitrile)-technetium(I)(Tc-99m TBI): initial experience in the human. *J Nucl Med* 1984; 25: 1350-1355.
58. Wackers F J T, Berman D S, Maddahi J, et al: Technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutyl isonitrile: human bidistribution, dosimetry, safety and

- preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1989; 30:301-311.
59. Leppo J A: Cardiac transport of single photon myocardial perfusion agents. In: Zaret B L, Beller G A, eds. *Nuclear cardiology, state of the art and future direction*. Mosby, St Louis. 1993; pp35-44.
 60. Piwnica-Worms D, Kronauge J F, Chiu M L: Uptake and retention of hexakis (2-metoxisobutyl isonitrile) technetium (I) in cultured chick myocardial cells. Mitochondrial and plasma membrane potential dependence. *Circulation* 1990; 82:1826-1838.
 61. Iskandrian AS, Heo J, Kong B, Lyons E, et al. Use of technetium-99m isonitrile (RP-30) in assessing left ventricular perfusion and function at rest and during exercise in coronary artery disease, and comparison with coronary angiography and exercise thallium-201 SPECT imaging. *Am J Cardiol* 1989; 64:270.
 62. Jain DJ, Wackers FJ Th, Mattera J, et al. Biokinetics of technetium 99m tetrofosmin: myocardial perfusion imaging agent: implications for a one day imaging protocol. *J Nucl Med* 1993; 34: 1254-1259
 63. Kelly DJ, Forster AM, Higley B, et al. Technetium 99m tetrofosmin as a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1993; 34: 222-2227
 64. Narra RK, Nunn AD, Kuczyki BL, et al. A neutral technetium 99m complex for myocardial imaging. *J Nucl Med* 1989; 30: 1830-1837
 65. Leppo JA, Meerdinck DJ: Comparative myocardial extraction of two technetium labelled BATO derivatives (SQ30217, SQ32014) and thallium. *J Nucl Med* 1990; 31: 67-74.
 66. Johnson LL, Seldin DW: Clinical experience with technetium-99m tetrofosmin, a neutral, lipophilic myocardial perfusion imaging agent. *Am J Cardiol* 199; 66: 63E-67E.
 67. Ghezzi C, Arvieuw CC, Fagret D, et al: Myocardial kinetics of TcN-NOET: a new neutral, lipophilic complex of 99mTc. 1994. In press.

68. Kapur A, Latus KA, Davias G, Dhawan RJ, Eastick S, et al: A comparison of three radionuclide myocardial perfusion tracers in clinical practice : the ROBUTS study: Eur J Nucl Med 2002; 1-15.
69. Seldin DW, Johnson LL, Blood DK, et al: Myocardial perfusion imaging with technetium-99m SQ30217: comparison with thallium-201 and coronary anatomy. J Nucl Med 1989; 30: 312-3129.
70. Bonow R O, Dilsizian V; Assessing viabl myocardium with thallium-201. Am J Cardiol 1992;70: E10-E17.
71. Maublant J C, Lipiescki J, Citron B, et al: Reinjection as an alternative to rest imaging for dedection of exercise-induced ischemia with thallium-201 emission tomography. Am Heart J 1993; 125:330-335.
72. Leppo J A, Meerdink D J: Comparison of the myocardial uptake of a technetium labelled isonitrile and thallium. Circ Res 1989; 65: 632-639.
73. Marshall R C, Leidholdt E M J; Zhang D-Y, et al: Technetium-99m hexakis 2-methoxy-2-isobutyl isonitrile and thallium-201 extraction, washout and retention at varying flow rates in rabbit heart. Circulation 1990; 82: 998-1007.
74. Allman K C, Berry J, Sucharski L A, et al: Determination of extent and location of coronary artery disease in patients without prior myocardial enfarction by thallium-201 tomography with pharmacologic stress. J Nucl Med 1992; 33:2067-2073.
75. Williams KA, Taillon LA, Draho JM, et al: First-pass radionuclide angiographic studies of left ventricular function with technetium-99m-teboroxime, technetium-99m sestamibi and technetium-99m DTPA. J Nnucl Med 1993; 34: 394-399.
76. Fox SM; Naughton JP, Haskell WL: Physical activity and the prevention of coronary heart disease. Ann Clin Res 1971; 3: 404-432.
77. Wendt T, Scherer WD, Kaltenbach M: Life threatening complications im 1, 741, 106 ergometries. Dtsch Med Wochenschr 1984; 109: 123-127.
78. Wolthuis RA, Froelicher VF, Fischer J, et al: The responce of healthy men to treadmill exercise. Circulation 1977; 55: 153-157.

79. Rossen JD, Quillen JE, Lopez AG, et al. Comparison of coronary vasodilatation with intravenous dipyridamole and adenosine. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 485-491.
80. Chan SY, Brunken RC, Czernin J, et al. Comparison of maximal myocardial blood flow during adenosine infusion with that of intravenous dipyridamole in normal men. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 979-985.
81. Wilson RF, Wyche K, Christensen BV, et al. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990; 82: 1595-1606.
82. Abreu A, Mahmarian JJ, Nishimura S, et al. Tolerance and safety of pharmacologic coronary vasodilation with adenosine in association with thallium-201 scintigraphy in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 730-735.
83. Smits P, Boekema P, de Abreu R, et al. Evidence for an antagonism between caffeine and adenosine in the human cardiovascular system. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 10: 136-143.
84. Alfonso S: Inhibition of coronary vasodilating action of dipyridamole and adenosine by aminophylline in the dog. *Circ Res* 1970; 26: 743-752.
85. Szegi J, Szentmiklosi AJ, Cseppento A: On the action of specific drugs influencing the adenosine induced activation of cardiac purinoceptors. In: Papp J Gy, ed. *Cardiovascular pharmacology 1987: results, concepts and perspectives*. Akademiai Kiado, Budapest. 1987: pp 591-599.
86. Gould KL: Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. 1 physiologic basis and experimental validation. *Am J Cardiol* 1978; 41: 267-278.
87. Feldman RL, Nichols WW, Pepine CJ, et al: Acute effects of intravenous dipyridamole regional coronary haemodynamics and metabolism. *Circulation* 1981; 64: 333-344.
88. Mays A E, Cobb F R: Relationship between regional myocardial blood flow and thallium-201 distribution in the presence of coronary artery stenosis and dipyridamole induced vasodilation. *J Clin Invest* 1984; 73: 1359-1366.

- 89.** Chambers CE, Brown KA: Dipyridamole induced ST segment depression during thallium-201 imaging in patients with coronary artery disease: angiographic and haemodynamic determinants . J Am Coll Cardiol 1988; 12: 37-41.
- 90.** Wilson RF, Laughlin DE, Ackell PH, et al. Transluminal, subselective measurement of coronary artery blood flow velocity and vasodilator reserve in man. Circulation 1985; 72: 82-92.
- 91.** Brown G, Josephson MA, Petersen RD, et al. Intravenous dipyridamole combined with isometric handgrip for near maximal coronary flow in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1981; 48:1077-1085.
- 92.** Smits P, Aengevaeren WRM, Corstens FHM, et al. Caffeine reduced dipyridamole induced myocardial ischemia. J Nucl Med 1989; 30: 1723-1726.
- 93.** Daley PJ, Mahh YH, Zielonka JS, et al. effect of maintenance oral theophylline on dipyridamole thallium-201 myocardial imaging using SPECT and dipyridamole induced hemodynamic changes. Am Heart J 1988; 115: 1185-1192.
- 94.** Ranhosky A, Rawson J: The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging. Circulation 1990; 81: 1205-1209.
- 95.** Pennell DJ, Ell PJ: Atrial fibrillation after intravenous dipyridamole for thallium-201 myocardial perfusion imaging. Eur J Nucl Med 1992; 19: 1064-1065.
- 96.** Bayliss J, Pearson M, Sutton GC: Ventricular dysrhythmias following intravenous dipyridamole during stress myocardial imaging. Br J Radiol 1983; 56: 689.
- 97.** Cushley MJ, Tallant N, Holgate ST: The effect of dipyridamole on histamine and adenosine induced bronchoconstriction in normal and asthmatic subjects, Eur J Respir Dis 1985; 67: 185-192.
- 98.** Crimi N, Palermo F, Oliveri R: Enhancing effect of dipyridamole inhalation on adenosine induced bronchospasm in asthmatic patients. Allergy 1988; 43: 179-183.

99. Willerson JT, Hutton I, Watson JT, et al: Influence of dobutamine on regional myocardial blood flow and ventricular performance during acute and chronic myocardial ischemia in dogs. *Circulation* 1976; 53: 828-833.
100. Warltier DC, Zyvlowski M, Gross GJ, et al: Redistribution of myocardial blood flow distal to adynamic coronary arterial stenosis by sympathomimetic amines. Comparison of dopamine, dobutamine and isoproterenol. *Am J Cardiol* 1981; 48: 269-279.
101. International Diabetes Federation. Figures available at www.idf.org (last accessed August 2004).
102. Wild S, Roglic G, Gren A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27: 1047-53.
103. Bax JJ, Bonow RO, Tschöepe D, et al. Early detection of coronary heart disease in diabetic patients without symptoms of coronary artery disease: *The British Journal of Diabetes and vascular disease* 2005; 5: 283.
104. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
105. Herlitz J, Karlson BW, Lindqvist J, et al. Rate and mode of death during five years of follow-up among patients with acute chest pain with and without history of diabetes mellitus. *Diabetes Med* 1998; 15: 308-314
106. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, et al. Identifying high-risk asymptomatic diabetic patients who are candidates for screening stress single photon emission computed tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 43-49.
107. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, et al. Prognostic relevance of symptoms versus objective evidence of coronary artery disease in diabetic patients. *Eur Heart J* 2004; 25: 543-550.

- 108.** Di Carli MF, Facc, Hachamovitch R, MSc, Facc. Should we screen for occult coronary artery disease among asymptomatic patients with diabetes? *JACC* 2005; 45: 1.
- 109.** Di Carli MF, Janisse J, Grunberber G, et al. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis of coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1387-1393.
- 110.** Di Carli MF, Dorbala S, Hassan A, et al. Relation of coronary vasodilator reserve to features of the metabolic syndrome in patients with documented or at risk for coronary artery disease. *Circulation* 2003;108: IV404.
- 111.** Miller TD, Rajagopalan N, Hodge DO et al. The yield of screening stress myocardial perfusion imaging in asymptomatic diabetics. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 163A.
- 112.** Greenland P, LaBree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004; 291: 210-215